



E N E R G Y

**The Ean NEuro-covid ReGistrY
Consortium**

Консорциум EAN по неврологическому регистру COVID

Версия 02

Март 2021 года

Основной научный комитет

Клаудио Бассетти, отделение неврологии университетской клиники Берна, 3010 Швейцария

Этторе Беги, отделение неврологии Института фармакологических исследований имени Марио Негри в Милане, Италия

Раймунд Хельбок, отделение неврологии, отделение нейрореанимации в Инсбруке, Австрия

Елена Моро, отделение неврологии университетской больницы в Гренобле, Франция

Пилле Таба, неврологическая клиника университетской больницы в Тарту

Майкл Крин, специалист по массовым коммуникациям Европейской академии неврологии (ЕАН), Вена, Австрия

Консультативный комитет

Все участники рабочей группы ЕАН по COVID-19

Комитет расширенного состава

По два представителя от Италии, Испании и Португалии; по одному представителю от других участвующих стран.

Управление данными

Лалит Кальтенбах, отделение медицинской статистики, информатики и экономики здравоохранения Медицинского университета Инсбрука, Австрия

Джорджа Джуссани, отделение неврологии Института фармакологических исследований имени Марио Негри в Милане IRCCS, Италия

Статистический анализ

Отделение медицинской статистики, информатики и экономики здравоохранения Медицинского университета Инсбрука, Австрия

Элиза Бьянки, отделение неврологии Института фармакологических исследований имени Марио Негри в Милане IRCCS, Италия

Таблица изменений

Дата	Страница/раздел	Описание изменений
29 июля	Стр. 6 / раздел «Процедура»	Добавлено предложение о возможности включения ретроспективных данных пациентов
7 сентября	Стр. ... Стр. ... Стр. ...	Дополнительные цели: Добавлено "... и за ее пределами" Методология: "Необходимо фиксировать данные по всем пациентам с COVID-19, которых должны осмотреть неврологи, а также по тем пациентам, чьи данные содержатся в местных регистрах и соответствуют критериям включения. В исследование могут включаться данные как по ретроспективным, так и по проспективным случаям." CRF: Добавлено "Итоговый статус по COVID-19"
19 сентября	Стр. 8	Информация по обмену данными с третьими странами.
21 марта 2021 года	Стр. 7	Фраза "... с учетом демографии, сопутствующих заболеваний, данных о медицинском центре и стране" изменена на "... с учетом демографии, сопутствующих заболеваний, вакцинация, данных о медицинском центре и стране".
21 марта 2021 года	Стр. 13	Добавление информации о вакцинации во время 6-месячного и 12-месячного визита

Базовая проблематика и актуальность исследования

Внезапное распространение вируса COVID-19 оказывает разрушительное влияние на население и экономику мира. На данный момент среди всех частей света в Европе наблюдается наибольшее число заболевших и летальных исходов. Несмотря на экспоненциальный рост числа заболевших, мы до сих пор не обладаем достаточной информацией о полном спектре этого заболевания. Согласно последним данным, инфекция COVID-19 распространяется помимо органов дыхания и на другие органы, в том числе на центральную и периферическую нервную систему. Влияние на нервную систему может быть связано с прямым воздействием вируса на нервную ткань и/или с косвенным воздействием вследствие активации иммуно-обусловленных механизмов. Кроме того, необходимость продолжительной интенсивной терапии для тяжелых случаев COVID-19 приводит к хорошо известным неблагоприятным последствиям для центральной и периферической нервной системы, в том числе к ПИТ-синдрому (синдрому последствий интенсивной терапии) и слабости, приобретенной в отделении интенсивной терапии.

На данный момент имеющаяся информация по воздействию на нервную систему этого вируса основана на сообщениях о клинических случаях и ретроспективных сериях случаев. В случае использования таких источников существует риск ошибки отбора, однако имеющиеся данные указывают на то, что неврологические осложнения у пациентов с COVID-19 сопровождаются более тяжелым течением болезни. Кроме того, различия в распространении инфекции по Европе и вариативность мер, принимаемых для борьбы с пандемией, являются препятствиями для осуществления корректного наблюдения за клиническими характеристиками инфекции, в том числе за частотой возникновения заболеваний нервной системы.

На основе имеющейся на данный момент информации мы можем делать выводы о широком диапазоне симптомов, проявлений и диагнозов, связанных с инфекцией COVID-19. Однако в свете серьезных различий в хронологии и масштабов вспышек в Европе невозможно установить связь между нарушениями неврологической функции и последствиями инфекции. Вследствие этого принятие корректных профилактических мер без систематического сбора информации о конкретной группе пациентов представляется крайне затруднительным. Регистр является единственным способом собрать какую-либо информацию о серьезности и общих характеристиках неврологических осложнений пандемии COVID-19 и связи данных осложнений с демографическими и клиническими особенностями лиц, перенесших данное заболевание.

Цели

Основная цель данного международного регистра – предоставление эпидемиологических данных о неврологических проявлениях (симптомах/проявлениях и диагнозах) у пациентов с инфекцией COVID-19 на основании информации, полученной от неврологов из амбулаторных, приемных и стационарных отделений. Регистр ЕАН может использоваться как *отдельный* регистр для пациентов с COVID-19 или как *дополнение* к существующему регистру, темой которого не являются неврологические проявления и симптомы.

1. Основные цели:

- a. Оценка распространенности неврологических проявлений у пациентов с *подтвержденными* случаями COVID-19.
- b. Оценка общих характеристик неврологических проявлений.

2. **Дополнительные цели:**

- a. Сбор эпидемиологических данных по неврологическим проявлениям инфекции COVID-19 в странах Европы и за ее пределами.
- b. Оценка распространенности неврологических проявлений у пациентов с предполагаемыми случаями COVID-19.
- c. Исследование последствий неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 (в том числе частота новых неврологических проявлений).
- d. Оценка частоты неврологических проявлений в ходе последующего наблюдения.

Рабочие гипотезы

1. У пациентов с COVID-19 довольно часто встречаются неврологические проявления.
2. Возможна вариативность неврологических проявлений по различным странам.
3. Неврологические проявления и осложнения негативно сказываются на исходе болезни у пациентов с подтвержденными случаями COVID-19.

Организатор

Подготовка данного регистра организована и поддерживается Европейской академией неврологии (ЕАН).

Участники регистра

Подать заявки на участие в Консорциуме ENERGY могут национальные неврологические общества или отделения неврологии отдельных исследовательских центров.

Дизайн исследования

Методология

Неврологам предлагается включить данный протокол исследования в работу их учреждения/клиники для оценки и записи демографических и других данных, неврологических симптомов и проявлений у пациентов с подтвержденными и предполагаемыми случаями COVID-19 в соответствии с прилагаемой электронной индивидуальной карточкой участника клинического исследования (eCRF). Необходимо фиксировать данные по всем пациентам с COVID-19, которых должны осмотреть неврологи, а также по тем пациентам, чьи данные содержатся в местных регистрах и соответствуют критериям включения. В исследование могут включаться данные как по ретроспективным, так и по проспективным случаям.

Минимальным требованием является учет пациентов с COVID-19, у которых наблюдаются неврологические симптомы и/или проявления и/или заболевания нервной системы (см. критерии включения). Однако приветствуется учет ВСЕХ пациентов с подтвержденными случаями COVID-19 с целью предоставления данных, необходимых для подсчета доли пациентов с заболеваниями нервной системы и сопоставления течения болезни у пациентов с неврологическими проявлениями и без них. В тех медицинских центрах, где будет принято

решение о включении информации о всех пациентах с COVID-19, ответственным за ведение регистра может быть назначен другой специалист.

Пациенты

Критерии включения

Для всех пациентов с COVID-19

- Возраст не менее 18 лет
- Симптомы, указывающие на инфекцию COVID-19 ИЛИ подтвержденная инфекция COVID-19
- Предоставленное информированное согласие (в соответствии с требованиями местных органов государственного регулирования).

Для пациентов с COVID-19, у которых наблюдаются неврологические проявления, симптомы и/или установленные заболевания нервной системы

- Возраст не менее 18 лет
- Симптомы, указывающие на инфекцию COVID-19 ИЛИ подтвержденная инфекция COVID-19
- Неврологическое обследование/консультация
- Предоставленное информированное согласие (в соответствии с требованиями местных органов государственного регулирования).

Критерии исключения

- Симптомы, указывающие на другую инфекцию (легочную/системную), которая не является COVID-19, И другие подтвержденные инфекции.

Процедура

Включение пациентов может осуществляться в удобный для специалиста момент: проспективно, в момент приема или выписки пациента, либо ретроспективно, если при этом выполняются критерии включения. Прием может осуществляться в различных отделениях учреждений здравоохранения (амбулаторных, приемных, стационарных). Если на момент приема клиническая картина пациента не является исчерпывающей, неврологам рекомендуется обращаться к лечащему врачу после выписки пациента для завершения заполнения e-CRF. Сбор данных должен быть сведен к минимуму во избежание потерь данных из-за ограничений, связанных с пандемией. Помимо подробного неврологического осмотра и данных о типичных для данной пандемии показателях, никаких дополнительных мер не требуется. Регистрация пациентов будет продолжаться до окончания пандемии.

За всеми зарегистрированными пациентами с неврологическими симптомами будет осуществляться последующее наблюдение в течение 12 месяцев, с консультациями по телефону через 6 и 12 месяцев для проверки клинического состояния, функциональных способностей и выявления неврологических проявлений, которые могут появиться после завершения острой фазы заболевания. Последующее наблюдение должен осуществлять специалист-невролог (или назначенный партнер местной исследовательской группы).

К данному протоколу прилагаются рекомендации по определению каждого типа данных и осуществлению сбора данных для e-CRF.

План статистического анализа

По всем данным, собранным для регистра, будет подготовлена описательная статистика. Статистические выводы будут включать в себя однофакторный и многофакторный анализ. По каждому симптому, проявлению и неврологическому диагнозу будет осуществлена кросс-табуляция относительно демографических и других клинических данных, в том числе данных о сопутствующих заболеваниях и основных осложнениях от инфекции. Эти данные будут представлены в одной выборке и отдельно по каждой стране. Неврологические диагнозы, установленные на момент заболевания инфекцией, будут сопоставляться с состоянием на момент последнего наблюдения (выздоровел, жив с функциональными нарушениями, мертв). Оценка распространенности неврологических симптомов, проявлений и диагнозов будет осуществляться с помощью использования количества неврологической консультации в качестве знаменателя, а симптомов/проявлений и – отдельно – неврологических диагнозов в качестве исследуемой группы. Кроме того, будет осуществляться многофакторный анализ с использованием моделей логистической регрессии с учетом состояния на момент последнего наблюдения (жив с функциональными нарушениями или без них, мертв) в качестве зависимой переменной и неврологических диагнозов в качестве независимых переменных с учетом демографии, сопутствующих заболеваний, вакцинация, данных о медицинском центре и стране).

Помимо этого, будет выполнен анализ данных наблюдения для выживших на основании кривой Каплана-Мейера с использованием частоты неврологических диагнозов в качестве выходной переменной, а также демографических данных и данных о сопутствующих заболеваниях в качестве прогностических факторов. Будет осуществлено сопоставление с использованием логрангового критерия, независимые прогностические факторы будут оцениваться с помощью моделей пропорционального риска Кокса с учетом данных о медицинском центре и стран. Уровень статистической значимости будет задан как 5% ($p=0,05$).

Расчет размеров выборки. Ожидаемый результат для данного регистра – определение уровня распространенности и общих характеристик неврологических проявлений у пациентов с COVID 19. Гипотезы в отношении данного регистра носят исследовательский характер; в связи с этим не проводился расчет размеров выборки.

Соотношение выгоды и рисков

Консорциум ENERGY не намерен вмешиваться в принятие решений относительно выбора методов диагностики и терапии, которые будут принимать врачи для лечения болезни. Данное исследование может принести пользу пациентам, которые будут проходить неврологический осмотр, - таким образом неврологические симптомы и проявления могут быть выявлены на ранних этапах, что позволит начать их лечение. Соответственно, выявление осложнений может способствовать более эффективному лечению пациентов, включенных в данный регистр.

Последовательный сбор данных обеспечит лучшее понимание проявлений и осложнений неврологических заболеваний у пациентов с предполагаемыми и подтвержденными случаями COVID-19. Это будет иметь большое значение для раннего выявления основных неврологических симптомов во время пандемии.

Сбор данных

Регулярно собираемые данные будут вноситься в размещенный в Интернете eCRF (REDCap) и затем храниться в защищенной паролем базе данных, прямого доступа к которой через Интернет не будет. Каждое участвующее учреждение получит свой пароль. Каждому центру будет присвоен числовой код, сгенерированный центральной базой данных. Безопасное хранение данных будет осуществляться отделением медицинской статистики, информатики и экономики здравоохранения Медицинского университета Инсбрука, Австрия, по заказу центрального офиса ЕАН. Все процедуры будут выполняться в соответствии с Регламентом ЕС 2016/679 (Общий регламент по защите данных) по защите физических лиц в отношении обработки и передачи персональных данных.

Этические стандарты

Ведущие исследователи (ВИ) будут обязаны обеспечить полное соответствие данного исследования Хельсинкской декларации и Правилам проведения качественных клинических исследований.

Комитет по этике

ВИ будут представлять протокол местным комитетам по этике (КЭ). Любые изменения в протоколе должны быть рассмотрены и утверждены КЭ до того, как эти изменения будут внесены в опрос. Персональные данные могут быть использованы только после получения информированного согласия пациента. Каждый пациент, соответствующий критериям участия, получит анонимный код.

Конфиденциальность данных

Конфиденциальность участников и центров строго охраняется участвующими исследователями. Весь медицинский и административный персонал, обладающий доступом к данным, несет обязательства по соблюдению конфиденциальности и защите данных. Соответственно, протокол исследования, документация, данные и любая другая произведенная информация будут храниться в соответствии с протоколами соглашения о строгой конфиденциальности.

Спонсор исследования (Европейская академия неврологии) и представители местных органов власти могут осуществлять проверку всех документов и записей в отношении участников регистра, которые должен хранить местный исследователь. Научные данные регистра, предназначенные для целей статистического анализа и научной отчетности, будут передаваться менеджерам данных и специалистам по статистике регистра. Для этих целей данные будут обезличены и анонимизированы местными центрами/ВИ при вводе в eCRF. Каждому участнику и его данным будет присвоен уникальный идентификационный номер. Система eCRF, используемая клиническими центрами и научным персоналом, будет защищена паролем. В случае, если центр временно не будет иметь возможности доступа к eCRF или не сможет осуществлять ввод данных, по запросу может быть предоставлена бумажная версия CRF. Для обеспечения высокого уровня эффективности сбора и достоверности данных данный вариант следует использовать только в крайних случаях. Данная информация будет внесена в eCRF в центральном офисе ЕАН при поддержке научных

сотрудников Медицинского университета Инсбрука и Института имени Марио Негри в Милане.

Обмен данных и владение ими

В тех случаях, когда ENERGY является дополнением к другим регистрам или базам данных, возможно осуществление официального сотрудничества с европейскими и международными организациями для обмена общими данными с целью получения более обширной информации по Европе или даже по миру и сопоставления данных. Для стран, которые имеют независимые регистры/базы данных и хотят предоставить свои данные, но не желают пользоваться данным регистром, сопоставление данных будет осуществляться в совокупности с применением заранее определенных статистических планов. Центры, предоставляющие свои данные в индивидуальном порядке, будут иметь неограниченный доступ к этим данным. Все участники должны быть зарегистрированы как активные участники Консорциума EAH по невро-COVID-регистру.

Собранные данные могут также быть использованы для проверки научных гипотез, выдвинутых любым из активных участников. Однако данные гипотезы должны быть описаны в специальных протоколах, которые будут представлены на утверждение Основному научному комитету регистра. Публикация научных докладов должна осуществляться от имени EAH и ассоциированных неврологических организаций.

Участвующие клиники будут проинформированы о каких-либо соглашениях об обмене данных с организациями в странах за пределами Европейского союза.

Публикации и авторство

Собранные данные будут представлены научному сообществу в виде аннотаций либо научных статей в рецензируемых научных журналах. Авторство основной рукописи будет определено в соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов, согласно которым авторство определяется по следующим четырем критериям:

- Существенный вклад в разработку концепции или планирование научной работы либо в получение, анализ или интерпретацию данной работы, А ТАКЖЕ
- Составление черновика рукописи или его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, А ТАКЖЕ
- Окончательное утверждение публикуемой версии рукописи, А ТАКЖЕ
- Согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Авторский коллектив, состоящий из членов Основного научного комитета, подготовит рукопись и выступит в качестве ее авторов. Все публикации будут осуществляться от имени Консорциума ENERGY. Все лица, соответствующие критериям авторства, будут указаны в качестве авторов. Каждый центр будет упомянут как минимум один раз в связи с одним из

авторов и включен в список «от имени Консорциума ENERGY» в основных публикациях на PubMed. Другие авторы будут указаны на основании участия каждого из центров в регистре. В отношении каждого из авторов будет указана информация о его участии в Консорциуме.

Индивидуальная карточка участника клинического исследования (CRF)

Код центра

Код пациента

Место приема

- Больница
- Приемное отделение
- Амбулаторное отделение
- Другое (укажите)

Год рождения

Пол

Рост

Вес

Курение (нет/да)

Источник заражения

- Работа
- Семья
- Социальные контакты
- Поездки
- Другое (укажите)

Дата появления первых симптомов инфекции

Итоговый статус по COVID-19

Сопутствующие заболевания в анамнезе (нет/да)

Если ответ «да», отметьте все подходящие варианты

- Гипертония
- Сахарный диабет
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Хронические болезни почек
- Хронические болезни печени
- Хронические болезни бронхов/легких
- Анемия
- Рак
- Иммуно-опосредованные заболевания
- Другие не неврологические заболевания (укажите)

Преклиническая модифицированная шкала Рэнкина по неврологическим заболеваниям

Существенные осложнения COVID-19 (не присутствующие в анамнезе) (нет/да)

Если ответ «да», отметьте все подходящие варианты

- Затруднение дыхания
- Пневмония
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Почечная недостаточность/диализ
- Нарушение свертываемости крови/диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия
- Септический шок
- экстракорпоральная мембранная оксигенация
- Другое (укажите)

Госпитализация (нет/да)

Поступление в отделение интенсивной терапии (нет/да)

Искусственная вентиляция легких (нет/да)

Новые неврологические симптомы/проявления/диагнозы (нет/да)

Если ответ «да»:

Дата появления неврологических симптомов/проявлений

Отметьте все подходящие варианты и укажите, связаны ли они с COVID-19

- Головная боль
- Гипосмия/гипогеузия
- Дисфункция вегетативной нервной системы
- Головокружение
- Мышечная боль
- Нарушения сна
- Повышенная сонливость в течение дня/гиперсомния
- Нарушения когнитивной функции
- Дерегуляторный синдром
- Гиперактивный делирий
- Гипоактивный делирий/острая энцефалопатия
- Сопор/кома
- Обморок
- Судороги/эпилептический статус
- Менингит/энцефалит
- Инсульт
- Двигательные расстройства

- Атаксия
- Болезни спинного мозга
- Периферическая нейропатия
- Другое (укажите)

Диагностические обследования

- Анализ спинномозговой жидкости (нет/да)
- КТ/МРТ (нет/да)

Исход болезни

- Модифицированная шкала Рэнкина при выписке
- Если пациент скончался, дата смерти
- Если пациент скончался, проводилось ли вскрытие (нет/да)

Последующее наблюдение

6 месяцев

- Модифицированная шкала Рэнкина
- Вакцинация (Нет/Да)
- Появились ли новые неврологические симптомы (нет/да)
- Если ответ «да», дата появления и подробности
- Если пациент скончался, дата смерти
- Если пациент скончался, проводилось ли вскрытие (нет/да)

12 месяцев

- Модифицированная шкала Рэнкина
- Вакцинация (Нет/Да)
- Появились ли новые неврологические симптомы (нет/да)
- Если ответ «да», дата появления и подробности
- Если пациент скончался, дата смерти
- Если пациент скончался, проводилось ли вскрытие (нет/да)