

# Когнитивные дисфункции у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию с дыхательной недостаточностью

А. О. Михайлов<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2719-3629, mao1991@mail.ru

С. А. Сокотун<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3807-3259, sokotun.s@mail.ru

Е. С. Мачтарева<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1371-469X, em1025@mail.ru

Н. Г. Плехова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8701-7213, pl\_nat@hotmail.com

С. Н. Бениова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-8099-1267, snbeniova@mail.ru

А. И. Симакова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3334-4673, anna-inf@yandex.ru

А. С. Бедарева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0815-9959, nastya.bedareva.99@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Краевая клиническая больница № 2; 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 55

**Резюме.** Стойкие когнитивные нарушения наблюдаются у значительного числа пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). Необходимы исследования, чтобы изучить структуру когнитивных изменений, динамику их появления и длительность сохранения. Целью нашего исследования было охарактеризовать динамику и структуру когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. В исследовании приняли участие 200 пациентов с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести, осложненная дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2», в возрасте от 24 до 92 лет. Пациенты были разделены на две возрастные группы до и после 65 лет, каждая группа делилась на подгруппы соответственно полу. Когнитивное обследование проводилось дважды — через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Когнитивные функции оценивали с помощью модифицированной Адденбургской когнитивной шкалы и батареи тестов для оценки лобной дисфункции. Все участники исследования имели нарушения хотя бы в одном когнитивном домене вне зависимости от возраста и пола. Наиболее уязвимыми когнитивными функциями после коронавирусной инфекции оказались антероградный и ретроградный компоненты памяти и речевая активность. Число баллов по данному домену находилось в диапазоне значений от  $22,6 \pm 2,5$  до  $17,6 \pm 4,3$  балла. При этом у обследуемых отмечалась отчетливая тенденция к постепенному снижению данной функции к 12-му месяцу после выписки из стационара. Речевая активность была существенно снижена во всех возрастных группах — у пациентов из первой группы в динамике средний балл составлял  $11,2 \pm 0,8$  через 6 месяцев и  $9,9 \pm 1,0$  балла через 12 месяцев, а во второй группе —  $8,4 \pm 2,1$  и  $8,7 \pm 2,2$  балла соответственно. Установлено, что в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции возникают серьезные когнитивные нарушения как у молодых пациентов, так и у людей старшего возраста.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, когнитивные нарушения.

**Для цитирования:** Михайлов А. О., Сокотун С. А., Мачтарева Е. С., Плехова Н. Г., Бениова С. Н., Симакова А. И., Бедарева А. С. Когнитивные дисфункции у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию с дыхательной недостаточностью // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 17-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.002

## Cognitive dysfunctions in patients after coronavirus pneumonia with respiratory insufficiency

Aleksandr O. Mikhailov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2719-3629, mao1991@mail.ru

Svetlana A. Sokotun<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3807-3259, sokotun.s@mail.ru

Elena S. Machtareva<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1371-469X, em1025@mail.ru

Natalia G. Plekhova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8701-7213, pl\_nat@hotmail.com

Svetlana N. Beniova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-8099-1267, snbeniova@mail.ru

Anna I. Simakova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3334-4673, anna-inf@yandex.ru

Anastasia S. Bedareva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0815-9959, nastya.bedareva.99@mail.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 55 Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russia

**Abstract.** Persistent cognitive impairment is observed in a significant number of patients after coronavirus infection (COVID-19). Research is needed to study the structure of cognitive changes, the dynamics of their occurrence and the duration of their persistence. The purpose was to study the dynamics and structure of cognitive impairment in patients who had a moderate coronavirus infection within 12 months after discharge from the hospital. The study involved 200 patients with a confirmed diagnosis of a moderately severe novel coronavirus infection COVID-19, complicated by respiratory failure against the background of bilateral polysegmental viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, aged 24 to 92 years. All patients were divided into two main groups by age: the first — persons under 65 years of age, the second — persons over 65 years of age, each group was divided into a subgroup by gender. Conducting a cognitive examination was carried out twice — 6 and 12 months after discharge from the hospital. Cognitive function was assessed using the modified Addenbrugs Cognitive Scale and frontal dysfunction test battery. All study participants had impairments in at least one cognitive domain, regardless of age and gender. The most vulnerable cognitive functions during coronavirus infection were the anterograde and retrograde components of memory and speech activity. The number of points for this domain ranged from  $22,6 \pm 2,5$  to  $17,6 \pm 4,3$ . At the same time, the subjects showed a clear trend towards a gradual decrease in this function by 12 months after discharge from the hospital. Speech activity was significantly reduced in all age groups — in patients from the first group in dynamics, the average score was  $11,2 \pm 0,8$  after 6 months and  $9,9 \pm 1,0$  after 12 months, and in the second group  $8,4 \pm 2,1$  points and  $8,7 \pm 2,2$  points, respectively. Our study showed that after a coronavirus infection in the long term, serious cognitive impairments occur in both young and older patients.

**Keywords:** coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, cognitive impairment.

**For citation:** Mikhailov A. O., Sokotun S. A., Machtareva E. S., Plekhova N. G., Beniova S. N., Simakova A. I., Bedareva A. S. Cognitive dysfunctions in patients after coronavirus pneumonia with respiratory insufficiency // *Lechaschi Vrach.* 2023; 4 (26): 17-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.002

**Н**овая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, к середине 2022 г. стала причиной более 550 млн подтвержденных случаев заболевания и более 6,3 млн смертей во всем мире [1]. После острой фазы НКИ (помимо респираторных, желудочно-кишечных и кардиологических проблем) наиболее частыми последствиями являются астенические, неврастенические и психиатрические симптомы [2]. Пациенты, госпитализированные в инфекционные стационары со средней и тяжелой степенью тяжести НКИ, неоднократно сообщали о длительной усталости, проблемах с подбором слов, нарушениями сна и психических расстройствах в течение года после выписки [3]. При этом перенесшие инфекцию в легкой форме и лечившиеся амбулаторно также сообщали о симптомах, связанных с нарушением когнитивных функций [4].

Нейробиологические и психологические основы этих нарушений остаются неясными. Есть предположение, что когнитивный дефицит сохраняется в течение длительного времени в качестве хронического процесса и может приводить к нейродегенерации и деменции в долгосрочной перспективе [5]. Также важным остается вопрос: когда начинается снижение когнитивных функций? Исследования пациентов после COVID-19 выявили когнитивный дефицит, проявляющийся нарушением беглости речи, внимания, исполнительной функции и отсроченной памяти [6]. В другом когортном исследовании с участием 81 000 человек, в том числе 12 000 с подтвержденными случаями COVID-19, когнитивные нарушения были более очевидны при выполнении сложных задач, требующих рассуждений, планирования и решения проблем, в отличие от более простых функций рабочей памяти, таких как выполнение теста на объем цифр [7].

Есть данные о том, что коронавирусы провоцируют развитие заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, фебрильные судороги и энцефалит [8]. Исследования показали, что коронавирус человека OC43 (HCoV-OC43) может проникать в ЦНС посредством аксонального транспорта и миграции виру-

са через нейроны головного мозга [9]. Также есть сообщения, что вирус SARS-CoV может проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер и обонятельную луковицу через эпителий верхних дыхательных путей [10]. Синдром системной воспалительной реакции, запускаемый SARS-CoV-2, приводит к иммуноопосредованному повреждению легочной ткани, ЦНС и других органов [11]. Учитывая пандемическое распространение COVID-19, проблема отдаленных неврологических и психиатрических последствий требует дальнейшего изучения.

Целью данного исследования было охарактеризовать динамику и структуру когнитивных нарушений у пациентов, перенесших НКИ средней степени тяжести, через 12 месяцев после выписки из стационара.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 200 пациентов с подтвержденным диагнозом НКИ COVID-19 средней степени тяжести, осложненной дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в возрасте от 24 до 92 лет, которые проходили стационарное лечение в инфекционном отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» в августе 2021 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», протокол № 2/1 от 01.08.2021 г.

Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и были разделены на две основные группы по возрастам — младше и старше 65 лет, каждая группа делилась на подгруппы по половому признаку. Когнитивное обследование проводилось дважды — через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото- и носоглотки. Все пациенты получали стандартную терапию, регламентированную актуальной на то время версией Временных методических рекомендаций по лечению НКИ [12]. Критериями исключения были наличие когнитивных дисфункций, предшествующих госпитализации,

перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом, психические расстройства.

Когнитивные функции оценивали с помощью модифицированной Адденбругской когнитивной шкалы (АКШ) и батареи тестов для оценки лобной дисфункции [13]. АКШ включает оценку когнитивного статуса и состоит из 5 основных доменов.

В первом домене оцениваются ориентация во времени, месте, способность к запоминанию слов и их воспроизведению, концентрация и внимание. Внимание исследуется на основании способности испытуемого ориентироваться во времени и месте, запомнить и сразу повторить вслед за специалистом 3 простых слова и последовательно вычитать 5 раз подряд 7 из 100. Максимальное количество баллов — 18.

Во втором домене анализируются антероградный и ретроградный компоненты памяти, включая оценку способности обследуемого воспроизвести три простых слова после интерференции в виде серийного счета, запомнить их в ходе 3 повторений и к концу тестирования воспроизвести почтовый адрес, имя и фамилию, а также вспомнить известные исторические факты. Такие задания на память рассредоточены по всему тесту. Максимальная оценка по данной шкале — 26 баллов.

Третий домен оценивает речевую активность и состоит из двух основных тестов — на фонетическую и семантическую речевую активность. Анализируется продуктивность называния слов в рамках предложенной инструкции в течение 1 мин, максимальное количество баллов — 14.

Четвертый домен тоже оценивает речь и предусматривает понимание написанных и произнесенных инструкций, описаний, а также способность к повтору слов, чтению и письму. Максимальное количество баллов по данной субшкале — 26.

Последний домен предусматривает оценку зрительно-пространственных функций с заданиями на копирование фигур, тест рисования часов, подсчета глазами неравномерно рассеянных внутри квадрата точек и определения 4 нечетко прорисованных букв. Максимальная оценка по данной субшкале — 18 баллов.

Итоговая возможная максимальная оценка по АКШ равна 100 баллам. Данная шкала обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяя подтверждать наличие деменции. При оценке менее 78 баллов из 100 ее чувствительность и специфичность достигают 96% и 97% соответственно.

Также использовали батарею тестов для выявления лобной дисфункции, которая включала 6 тестов, направленных на исследование способности к концептуализации (функция

обобщения), исследование беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакций выбора и изучение хватательных рефлексов. Максимальный балл по данной шкале составляет 18 баллов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических методов.

## Результаты

НКИ у исследуемых пациентов на момент госпитализации в инфекционный стационар была средней степени тяжести, что характеризовалось повышением температуры тела выше 38 °С с частотой дыхания больше 22 в минуту, одышкой при минимальных физических нагрузках, изменениями на мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, типичными для вирусного поражения легочной ткани в среднем до 50%, снижением сатурации кислорода ниже 95%, повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови выше 10 мг/л.

По результатам проведенного обследования были обнаружены когнитивные нарушения у всех пациентов вне зависимости от возраста и пола (табл. 1). Следует отметить, что ни один, даже самый молодой обследуемый, не справился с когнитивным тестом на все 100 баллов. Причем при анализе общего показателя соответственно результатам всех субтестов обнаружены существенные отклонения от нормы.

Так, в первой возрастной группе через 6 месяцев общий показатель АКШ составил  $92,2 \pm 4,3$  балла, а через 12 он снизился до  $83,5 \pm 6,1$  балла ( $p < 0,05$ ). У обследуемых старшей возрастной группы данный показатель исходно был ниже и составлял  $82,3 \pm 7,7$  балла через 6 месяцев и в дальнейшем продолжил снижаться ( $80,9 \pm 6,6$  балла,  $p < 0,05$ ). Также были выявлены гендерные различия: у женщин всех возрастных групп показатели когнитивных функций в целом были выше, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ). Наименее уязвимыми когнитивными функциями после перенесенной НКИ оказались внимание, речевой праксис и гнозис во всех возрастных группах вне зависимости от половой принадлежности. По данным субтеста «Внимание» вариация составляла в среднем 1–2 балла и была через 6 месяцев в первой и второй группах  $17,9 \pm 0,2$  и  $17,3 \pm 0,8$  соответственно. Через 12 месяцев она оставалась в пределах тех же значений —  $17,2 \pm 0,3$  и  $17,6 \pm 0,5$  баллов соответственно.

В рамках домена «Речь» исследование понимания письменной и устной речи у обследуемых выявляло затруднения,

Показатели АКШ и батареи тестов для оценки лобной дисфункции пациентов после коронавирусной инфекции [таблица составлена авторами] / Addenbrugs Cognitive Scale scores and battery of tests to assess frontal dysfunction in patients after coronavirus infection [table compiled by the authors]

Таблица 1

| Параметр                           | Максимальный балл | До 65 лет (n = 100) |                | Старше 65 (n = 100) |                  |
|------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------|---------------------|------------------|
|                                    |                   | через 6 мес         | через 12 мес   | через 6 мес         | через 12 мес     |
| Внимание                           | 18                | $17,9 \pm 0,2$      | $17,2 \pm 0,3$ | $17,3 \pm 0,8$      | $17,6 \pm 0,5$   |
| Память                             | 26                | $22,6 \pm 2,5$      | $19,1 \pm 3,0$ | $18,4 \pm 3,6^*$    | $17,6 \pm 4,3^*$ |
| Речевая активность                 | 14                | $11,2 \pm 0,8$      | $9,9 \pm 1,0$  | $8,4 \pm 2,1^*$     | $8,7 \pm 2,2$    |
| Речь                               | 26                | $24,9 \pm 0,9$      | $23,5 \pm 1,3$ | $24,2 \pm 1,8$      | $23,9 \pm 1,3$   |
| Зрительно-пространственные функции | 18                | $15,6 \pm 0,6$      | $13,9 \pm 1,3$ | $13,8 \pm 1,5^*$    | $13,2 \pm 1,2$   |
| Общий балл                         | 100               | $92,2 \pm 4,3$      | $83,5 \pm 6,1$ | $82,3 \pm 7,7^*$    | $80,9 \pm 6,6^*$ |
| Лобная дисфункция                  | 18                | $17,4 \pm 1,1$      | $14,6 \pm 2,7$ | $14,4 \pm 7,2^*$    | $13,6 \pm 3,9$   |

Примечание. \* Различия между показателями достоверны при  $p < 0,05$ .

связанные с выполнением заданий на чтение сложных слов с пропущенными гласными, а также название предложенных предметов и животных. Наибольшую сложность вызвала интерпретация изображения крокодила, аккордеона и соотношение общих понятий, например, «Монархия» и какой предмет с ним связан. Также пациенты испытывали трудности при соотнесении предметов с понятиями «Мореплавание» и «Антарктика».

У одного пациента выявились формальные расстройства ассоциативного мышления, что проявлялось нарушением критичности мышления и хода рассуждений. Так, на просьбу соотнести из предложенных объектов то, что связано с понятием «сумчатые», он указал на изображение крокодила, мотивируя выбор тем, что «из них делают сумки», когда правильный ответ предполагал выбор картинку с изображением кенгуру. Однако, несмотря на сложности, после дополнительных уточняющих вопросов врача все обследуемые с заданиями справились. Средний показатель через 6 месяцев в первой группе составил  $24,9 \pm 0,9$ , во второй —  $24,2 \pm 1,8$  балла, а через 12 месяцев —  $23,9 \pm 1,3$  и  $23,5 \pm 1,3$  балла соответственно. Женщины и мужчины допускали примерно равное количество ошибок в ходе выполнения заданий, предусмотренных в данном домене, что подтверждалось отсутствием статистической разницы между показателями.

У лиц всех возрастных групп без различий по половому признаку наиболее пострадавшей когнитивной функцией была ретроградная и антероградная память (табл. 1). Количество

баллов по данному домену находилось в диапазоне от  $22,6 \pm 2,5$  до  $17,6 \pm 4,3$ . При этом у обследуемых отмечалась отчетливая тенденция к постепенному снижению данной функции к 12-му месяцу после выписки из стационара. Так, в первой группе показатель составил  $22,6 \pm 2,5$  балла через 6 месяцев и  $18,4 \pm 3,6$  балла — через 12, а во второй —  $19,1 \pm 3,0$  и  $17,6 \pm 4,3$  балла соответственно. Это замечали и сами пациенты, жалуясь на появившуюся забывчивость, невозможность вспомнить значение простых слов, важные даты и события из жизни.

У женщин до 65 лет отсутствовала отрицательная динамика снижения памяти, характеризовавшаяся показателями  $22,6 \pm 2,0$  и  $22 \pm 1,3$  балла через 6 и 12 месяцев. Среди женщин старшей возрастной группы показатели оценки памяти были ниже, чем в первой группе, и составили  $20,2 \pm 2,8$  и  $18,8 \pm 3,1$  балла ( $p < 0,05$ , табл. 2). Следует отметить схожую с женщинами динамику показателей у мужчин до 65 лет, что характеризовалось в целом меньшим снижением памяти через 6 и 12 месяцев после выписки ( $22,6 \pm 3,8$  и  $20,4 \pm 1,9$  балла, табл. 3). Тогда как после 65 лет отмечались более выраженные изменения по сравнению с показателями для остальных групп обследуемых, что составило наименьшие значения —  $16,8 \pm 3,4$  балла и  $15,0 \pm 5,0$  баллов через 6 и 12 месяцев. Наиболее часто пациенты испытывали сложности, связанные с запоминанием слов, а также почтового адреса и отсроченным их воспроизведением после серии заданий на отвлечение внимания. В ходе клинического расспроса обращало на себя внимание наличие у части пациентов парамнезий, характеризовавшихся мнемоническими конфабуляциями.

Таблица 2

**Показатели АКШ и батареи тестов для оценки лобной дисфункции женщин после коронавирусной инфекции [таблица составлена авторами] / Scores on the Addenbrugs Cognitive Scale and battery of tests to assess frontal dysfunction in women after coronavirus infection [table compiled by the authors]**

| Параметр                           | Максимальный балл | До 65 лет (n = 42) |                | Старше 65 (n = 78) |                  |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------------|
|                                    |                   | через 6 мес        | через 12 мес   | через 6 мес        | через 12 мес     |
| Внимание                           | 18                | 18,0               | 18,0           | $17,4 \pm 0,6$     | $17,6 \pm 0,4$   |
| Память                             | 26                | $22,6 \pm 2,0$     | $22 \pm 1,3$   | $20,2 \pm 2,8$     | $18,8 \pm 3,1$   |
| Речевая активность                 | 14                | $11,8 \pm 0,7$     | $12 \pm 1,3$   | $10 \pm 1,4$       | $10 \pm 1^*$     |
| Речь                               | 26                | $25 \pm 0,8$       | $24,5 \pm 1,0$ | $25 \pm 0,5$       | $23,6 \pm 1,5$   |
| Зрительно-пространственные функции | 18                | $15,7 \pm 0,4$     | $15,5 \pm 1,3$ | $14,1 \pm 1,5$     | $13,5 \pm 1,0^*$ |
| Общий балл                         | 100               | $93,1 \pm 2,6$     | $92 \pm 3,0$   | $86,8 \pm 5,8$     | $83,6 \pm 1,5^*$ |
| Лобная дисфункция                  | 18                | $16 \pm 0,9$       | $14,8 \pm 3,5$ | $15 \pm 2,3$       | $14,1 \pm 3,5$   |

Примечание. \* Различия между показателями достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Показатели АКШ и батареи тестов для оценки лобной дисфункции мужчин после НКИ [таблица составлена авторами] / Scores on the Addenbrugs Cognitive Scale and battery of tests to assess frontal dysfunction in men after coronavirus infection [table compiled by the authors]**

| Показатель                         | Максимальная оценка | До 65 лет (n = 26) |                | Старше 65 (n = 54) |                  |
|------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------------|
|                                    |                     | через 6 мес        | через 12 мес   | через 6 мес        | через 12 мес     |
| Внимание                           | 18                  | $17,6 \pm 0,4$     | $17,9 \pm 0,2$ | $17,3 \pm 0,9$     | $17,5 \pm 0,5$   |
| Память                             | 26                  | $22,6 \pm 3,8$     | $20,4 \pm 1,9$ | $16,8 \pm 3,4^*$   | $15,0 \pm 5^*$   |
| Речевая активность                 | 14                  | $9,7 \pm 1,7$      | $10,8 \pm 1,7$ | $7,1 \pm 1,9$      | $6,5 \pm 3,5^*$  |
| Речь                               | 26                  | $24,7 \pm 1,1$     | $24,3 \pm 1,5$ | $23,5 \pm 2,6$     | $24,5 \pm 1$     |
| Зрительно-пространственные функции | 18                  | $15,3 \pm 0,9$     | $14,8 \pm 0,8$ | $13,6 \pm 1,3^*$   | $12,5 \pm 1,8^*$ |
| Общий балл                         | 100                 | $90 \pm 8$         | $88,4 \pm 3,5$ | $78,2 \pm 6,8^*$   | $75,5 \pm 10^*$  |
| Лобная дисфункция                  | 18                  | $16 \pm 1,2$       | $14,6 \pm 2,3$ | $13,9 \pm 2,9^*$   | $12,3 \pm 3,8^*$ |

Примечание. \* Различия между показателями достоверны при  $p < 0,05$ .

Речевая активность при норме 14 баллов была существенно снижена во всех возрастных группах: в первой средний балл в динамике составлял  $11,2 \pm 0,8$  и  $9,9 \pm 1,0$ , а во второй —  $8,4 \pm 2,1$  и  $8,7 \pm 2,2$  балла через 6 и 12 месяцев соответственно. При этом если у женщин до 65 лет речевая активность через 6 и 12 месяцев не изменялась ( $11,8 \pm 0,7$  и  $12 \pm 1,3$  балла), как и после 65 лет ( $10 \pm 1,4$  и  $10 \pm 1$  балл), то у мужчин до 65 лет отмечено небольшое повышение речевой активности (с  $9,7 \pm 1,7$  до  $10,8 \pm 1,7$  балла). Тогда как у мужчин старшей возрастной группы речевая активность к 12 месяцам прогрессивно снижалась ( $7,1 \pm 1,9$  и  $6,5 \pm 3,5$  балла). Наиболее сложным оказалось задание на написание слов, начинающихся на букву «Л», в течение 1 минуты, часто пациенты длительное время рассуждали и называли не более 10 слов, преимущественно связанных с предметами обихода: ложка, лейка, лед и т. п. Отмечалось усложнение выбора слов в зависимости от уровня образования.

Зрительно-пространственные функции у обследуемых были снижены, показатели составляли для первой группы  $15,6 \pm 0,6$  балла через 6 месяцев и  $13,9 \pm 1,3$  балла — через 12, для второй —  $13,8 \pm 1,5$  и  $13,2 \pm 1,2$  балла соответственно, при максимальном возможном значении при выполнении всех заданий домена — 18 (табл. 1). Очевидны различия в подгруппах женщин соответственно возрасту, так, у лиц первой группы показатель через 6 месяцев составил  $15,7 \pm 0,4$  балла и практически не менялся через 12 месяцев —  $15,5 \pm 1,3$  балла (табл. 2). Во второй группе женщины старше 65 лет демонстрировали ухудшение данного параметра до  $14,1 \pm 1,5$  баллов через 6 месяцев и  $13,5 \pm 1,0$  балла — через 12. У мужчин (табл. 3) зрительно-пространственные функции были наиболее уязвимы по сравнению с женщинами и прогрессивно ухудшались в динамике, особенно у пациентов старше 65 лет ( $13,6 \pm 1,3$  и  $12,5 \pm 1,8$  балла через 6 и 12 месяцев). Показатели для мужчин до 65 лет незначимо отличались от значений для женщин такого же возраста ( $p > 0,05$ ).

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции используется для скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур. Негативная динамика после перенесенной НКИ в виде снижения показателей обнаружена как у пациентов до 65 лет ( $17,4 \pm 1,1$  и  $14,6 \pm 2,7$  балла через 6 и 12 месяцев соответственно,  $p < 0,05$ ), так и после ( $14,4 \pm 7,2$  и  $13,6 \pm 3,9$  балла,  $p < 0,5$ ). Отмечены гендерные различия, которые характеризовались более низкими показателями у мужчин и составляли среди обследуемых до 65 лет  $16 \pm 1,2$  и  $14,6 \pm 2,3$  балла через 6 и 12 месяцев соответственно. Следует отметить, что одно задание теста батареи лобной дисфункции по оценке речевой активности и АКШ похожи и отличаются лишь наличием сенсорной депривации (закрывание глаз). Эти задания составляли сложности для всех пациентов, участвовавших в исследовании. Ни у одного из обследуемых не было выявлено патологических хватательных рефлексов, связанных с выраженными лобными нарушениями.

## Обсуждение

Выявленные нами изменения однозначно свидетельствуют о снижении когнитивных функций у пациентов, перенесших НКИ. Механизмов, приводящих к данным последствиям, по всей видимости, несколько.

Во-первых, особенностью течения инфекции у наших пациентов явилось развитие осложнений в виде полисегментарной пневмонии и дыхательной недостаточности. Пневмония обуславливает нарушение вентиляционной способности легких и перфузии кислорода, что вызывает респираторную гипоксию и недостаточную оксигенацию крови. Нарушение притока кислорода к нейронам приводит к активации внутрикле-

точного анаэробного метаболизма глюкозы, дефициту АТФ и АТФ-зависимых насосов, образованию свободных радикалов, потере ионов  $K^+$  и деполяризации пресинаптических контактов [14]. Выброс в синаптическую щель возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) активирует соответствующие им рецепторы с открытием мембранных ионных каналов  $Na^+$ ,  $Cl^-$  и  $Ca^{2+}$ , аккумуляции воды в цитоплазме, что приводит к гибели нервных клеток.

Кроме того, накопление внутриклеточного  $Ca^{2+}$  способствует активации фосфолипазы и оксида азота (II), потенцируя перекисное окисление липидов с распадом липидной составляющей мембраны, что также приводит к гибели нейрона [15]. Воздействие внутриклеточного тока  $Ca^{2+}$  на эндотелий артериол способствует вазоспазму и усугублению ишемии с повторением указанных процессов по принципу порочного круга. Происходящие метаболические нарушения неминуемо ведут к тканевой гипоксии, что отражается на функционировании и структурной целостности митохондрий. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции являются снижение каталитической активности ферментативных реакций в цикле трикарбоновых кислот, накопление окисленных форм НАДН и НАДФН, изменение активности цитохромов и угнетение тканевого дыхания с накоплением в межмембранном митохондриальном пространстве протонов и электронов, которые представляют существенную опасность в иницировании апоптоза и окислительном повреждении структур клеток, в том числе головного мозга [16].

Во-вторых, широко обсуждается прямое цитопатическое действие коронавируса на нервную ткань. Одни авторы указывают на возможность инфицирования вирусом обонятельных нервных клеток, другие утверждают, что вирус инфицирует только поддерживающие эпителиальные клетки. Но во всех публикациях указывают на опосредованное через рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 влияние коронавируса на эндотелиальные клетки оболочек мозга, нервной ткани и других органов [17].

В-третьих, с повреждением эндотелия при вирусных инфекциях связана и другая не менее серьезная проблема — церебральная микрососудистая тромботическая коагулопатия, ведущая к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), тромбозам и кровоизлияниям в паренхиму головного мозга [18]. Биохимические нарушения при коагулопатии включают совокупность каскада изменений, связанных с реперфузией, окислительным стрессом, инфильтрацией лейкоцитами, активацией сосудов и нарушением внеклеточного протеолиза, что приводит к повреждению базальной мембраны и эндотелиальных плотных соединений [19]. Указанное обстоятельство способствует повышению проницаемости ГЭБ, отеку головного мозга, что в целом приводит к прогрессирующему снижению когнитивных функций [20].

## Заключение

Таким образом, факторов, влияющих на снижение у пациентов, перенесших НКИ, когнитивных функций, предостаточно. Каждый из этих факторов вносит определенный специфический вклад в развитие патологической коррекции в течение длительного периода. Изучение клеточно-молекулярных механизмов, приводящих к когнитивному дефициту вследствие коронавирусной инфекции, является первостепенно важной задачей, так как на основании только клинической картины и выявляемых нарушений назначение адекватной терапии затруднено. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Murray C. J. L. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near // The Lancet. 2022. Т. 399. № 10323. С. 417-419.
  2. Сахоненко Л. В., Мокшина М. В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021; 2 (84): 99-100.  
[Sakhonenko L. V., Mokshina M. V. Clinical features of gastrointestinal lesions in new coronavirus infection (COVID-19) // Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2021; 2 (84): 99-100.]
  3. Hellmuth J. et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients // Journal of neurovirology. 2021; 1 (27): 191-195.
  4. Остроумова Т. М., Черноусов П. А., Кузнецов И. В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 1 (13): 126-130.  
[Ostroumova T. M., Chernousov P. A., Kuznetsov I. V. Cognitive impairment in patients with COVID-19 // Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2021; 1 (13): 126-130.]
  5. Вишнева Е. М., Веснина Н. С. Неврологические аспекты COVID-19 и его влияние на формирование деменции у пожилых людей // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021; 5: 140-149.  
[Vishneva Ye. M., Vesnina N. S. Neurological aspects of COVID-19 and its impact on the development of dementia in the elderly // Sovremennaya nauka: aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki. 2021; 5: 140-149.]
  6. Ermis U. et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients // Neurological research and practice. 2021; 1 (3): 1-12.
  7. Hampshire A. et al. Multivariate profile and acute-phase correlates of cognitive deficits in a COVID-19 hospitalised cohort // EClinicalMedicine. 2022; (47): 101417.
  8. Maury A. et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians // Revue neurologique. 2021; 1-2 (177): 51-64.
  9. Yachou Y. et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // Neurological Sciences. 2020; 10 (41): 2657-2669.
  10. Гомазков О. А. Ковид-19. Клеточные и молекулярные механизмы поражения мозга // Успехи современной биологии. 2021; 5 (141): 457-466.  
[Gomazkov O. A. Kovid-19. Cellular and molecular mechanisms of brain damage // Uspekhi sovremennoy biologii. 2021; 5 (141): 457-466.]
  11. Пашенков М. В., Хаитов М. Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов // Иммунология. 2020; 1 (41): 5-18.  
[Pashchenkov M. V., Khaitov M. R. Immune response against epidemic coronaviruses // Immunologiya. 2020; 1 (41): 5-18.]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

## Сведения об авторах:

**Михайлов Александр Олегович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; mao1991@mail.ru**

**Сокотун Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения**

**Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; sokotun.s@mail.ru**

**Мачтарева Елена Сергеевна, невролог инфекционного отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Краевая клиническая больница № 2; 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 55; em1025@mail.ru**

**Плехова Наталья Геннадьевна, д.б.н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; pl\_nat@hotmail.com**

**Бениова Светлана Николаевна, д.м.н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Краевая клиническая больница № 2; 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 55; snbeniova@mail.ru**

**Симакова Анна Ивановна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; anna-inf@yandex.ru**

**Бедарева Анастасия Сергеевна, студентка 6-го курса по специальности «лечебное дело» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; nastya.bedareva.99@mail.ru**

## Information about the authors:

**Aleksandr O. Mikhailov, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; mao1991@mail.ru**

**Svetlana A. Sokotun, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; sokotun.s@mail.ru**

**Elena S. Machtareva, Neurologist of the Department of Infectious Diseases at the State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 55 Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russia; em1025@mail.ru**

**Natalia G. Plekhova, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; pl\_nat@hotmail.com**

**Svetlana N. Beniova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 55 Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russia; snbeniova@mail.ru**

**Anna I. Simakova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; anna-inf@yandex.ru**

**Anastasia S. Bedareva, 6th year student of the specialty General Medicine at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; nastya.bedareva.99@mail.ru**

**Поступила/Received 29.12.2022**

**Принята в печать/Accepted 01.03.2023**