

На правах рукописи

Кабыш Сергей Сергеевич

**НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ИНФЕКЦИИ
COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Красноярск – 2024

Работа выполнена на кафедре нервных болезней с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Прокопенко Семен Владимирович**

Официальные оппоненты:

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кулеш Алексей Александрович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» июня 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.03 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391) 212-53-94.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России: <https://krasgmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.013.03,

доктор медицинских наук, доцент

Можейко Елена Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Пандемия COVID-19, охватившая весь мир в период с 2019 г. по 2023 г., послужила основой для развития целого ряда научно-практических исследований в области как клиники, патогенеза, лечения этого заболевания, так и осложнений, связанных с этой вирусной инфекцией в дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной системах (Головачева В. А. и соавт., 2021; Федин А. И., 2020; T. Tian et al., 2022).

Неврологические осложнения коронавирусной инфекции (инсульт, менингоэнцефалит, синдром Гийена – Барре, полинейропатия и другие) достаточно детально описаны (Головачева В. А. и соавт, 2021; Расулова Х. А. и соавт, 2021; Федин А. И., 2020; M. Ellul et al., 2020). В то же время, распространенными симптомами любой формы COVID-19 являются выраженная астения и нарушения когнитивных функций (КФ) (Камчатнов П. Р. и соавт, 2022). Если очаговые неврологические осложнения COVID-19 инфекции имеют относительно понятный патогенез (тромбообразование, коагулопатия, цитокиновый шторм) (Головачева В. А. и соавт, 2021), то причина изолированных нарушений КФ даже при легком течении заболевания остается до конца неясной. Вопросы, касающиеся структуры, стойкости и выраженности таких нарушений так же требуют уточнения.

Таким образом, дальнейшее изучение темы наличия когнитивных нарушений (КН) у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, по нашему мнению, является актуальной.

Степень разработанности темы. В исследовании F. Alemanno et al., опубликованном в 2021 году, было обследовано 87 пациентов после коронавирусной инфекции в реабилитационном центре г. Милан. По шкалам MMSE, MoCA у 80 % были обнаружены легкие и умеренные

когнитивные нарушения. В большей части имело место нарушение концентрации внимания (F. Alemanno et al., 2021). В более крупном исследовании COMEBAS, проведенном в Париже, последствия перенесенной коронавирусной инфекции через четыре месяца после выписки пациента из больницы КН были выявлены у 21 % пациентов из 478 (L. Morin et al., 2021).

Тем не менее, с нашей точки зрения, остается ряд нерешенных вопросов. В частности: одинаковой ли была выраженность когнитивных расстройств (КР) в разные временные периоды пандемии в течение 2020–2022 гг. у больных без явной клинической органической патологии; какова стойкость КН; каковы отличия в динамике КН и структуре когнитивной дисфункции (КД) в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией и при сосудистых поражениях головного мозга, например, в остром периоде ишемического инсульта. С этой точки зрения, продолжение исследований КН в остром периоде COVID-19 инфекции, осложненной вирусной пневмонией без очаговой неврологической патологии, является актуальным.

Цель исследования: установить наличие, особенности, динамику когнитивных нарушений у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, без очаговой неврологической симптоматики.

Задачи исследования:

- 1) оценить состояние когнитивных функций у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, на 2–3-и сутки заболевания и на 8–10-е сутки в период пандемии с декабря 2020 г. по март 2021 г.;
- 2) оценить состояние когнитивных функций у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией,

на 2–3-и сутки заболевания и на 8–10-е сутки в период пандемии с ноября 2021 г. по январь 2022 г.;

3) установить различия в нарушениях когнитивных функций у пациентов, заболевших в декабре 2020 г. – марте 2021 г. и в ноябре 2021 г. – январе 2022 г.;

4) оценить состояние и динамику когнитивных нарушений у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом в остром периоде заболевания;

5) сопоставить динамику изменений когнитивных функций у пациентов в остром периоде заболевания при COVID-19, осложненной вирусной пневмонией, и при ишемическом полушарном инсульте и выявить их особенности.

Научная новизна исследования. Впервые выявлены особенности течения когнитивных нарушений при коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, в периоды с декабря 2020 г. по март 2021 г. и с ноября 2021 г. по январь 2022 г. Доказано отсутствие спонтанного регресса КН при коронавирусной инфекции в остром периоде заболевания. Установлены различия в динамике КН в остром периоде заболевания при коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, и ишемическом полушарном инсульте.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в установлении особенностей нарушений высших мозговых функций в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией. Установлено наличие полимодальных КН, отражающих поражение лобно-подкорковых зон и сенсорных зон коры головного мозга. Отсутствие положительной динамики КН в остром периоде при COVID-19-ассоциированной пневмонии указывает на особенный характер

патологического процесса отличный от нарушений при острой сосудистой патологии.

Практическая значимость заключается в определении необходимости динамического неврологического и нейропсихологического наблюдения за состоянием когнитивной сферы после выписки из стационара пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, а также актуализирует вопрос о лечении КР как в остром, так и восстановительном периодах заболевания.

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования послужили работы отечественных и зарубежных ученых, относительно значимости когнитивных нарушений при COVID-19, существенно влияющих на когнитивный статус населения.

В исследовании использовались методы неврологического осмотра, нейропсихологического исследования, необходимого соматического, инструментального, клинического и лабораторного видов исследований. Применены методы статистической обработки и анализа результатов исследования, включая корреляционный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Острый период коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, без очаговой неврологической симптоматики характеризовался наличием когнитивных нарушений разной степени выраженности в зависимости от периода пандемии (декабрь 2020 г. – март 2021 г., ноябрь 2021 г. – январь 2022 г.).

2. Когнитивные нарушения на фоне коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, у заболевших в периоды декабрь 2020 г. – март 2021 г. и ноябрь 2021 г. – январь 2022 г. не имели выраженной тенденции к восстановлению к 8–10-му дню заболевания. Выраженность когнитивных нарушений не связана с объемом поражения легочной ткани.

3. Степень регресса когнитивных нарушений в остром периоде заболевания принципиально различается при коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, и ишемическом полушарном инсульте, что косвенно может указывать на различные механизмы восстановления.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивает достаточный объем выборки (132 человека), подтвержденный статистическими методами. Результаты работы были обработаны в программах G*Power (версия 3.1.9.7; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany), Statistica 10.0, Microsoft Excel.

Полученные результаты обсуждены на следующих научных конференциях: «Актуальные вопросы экстрапирамидной патологии» (г. Красноярск, 26.06.2021); XIII международный конгресс «Нейрореабилитация-2021» (г. Москва, 17.06.2021–18.06.2021); V Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (г. Москва, 16.12.2021–17.12.2021); Межрегиональная научно-практическая конференция «Физическая и реабилитационная медицина» (г. Красноярск, 15.09.2023–16.09.2023); VII Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (г. Москва, 11.12.2023–12.12.2023). Также научная работа обсуждена на заседании профильной проблемной комиссии «Нейронауки» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол от 27.09.2021, № 4).

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 7 научных работ, из них 6 научных статей, все в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 1 входит в международные базы данных Scopus, 1 методические рекомендации.

Личный вклад автора. Проанализирована научная литература по данной тематике, проведен патентно-информационный поиск, собран, статистически обработан и проанализирован материал исследования. Пациентам проведен объективный и неврологический осмотр, выполнена инструментальная диагностика: в группах с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, проводился анализ результатов МСКТ органов грудной клетки; в группе наблюдения с ишемическим инсультом проводился анализ результатов МСКТ головного мозга. Был проведен скрининг КФ и эмоционально-волевой сферы при помощи нейропсихологических шкал и шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS) у основных групп и группы контроля.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности: работа соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки), в области исследований п. 7, п. 10.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения (объем без приложений составляет 132 страницы). Работа иллюстрирована 11 рисунками и содержит 48 таблиц. Список литературы включает 202 наименования, из них 65 отечественных и 137 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность проблемы, представлены степень разработанности темы, цель исследования, перечень решаемых задач, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, отражены основные положения, выносимые на защиту, изложена информация об апробации диссертации, представлена информация о структуре и объеме работы.

В первой главе проведен обзор литературы по исследуемой теме. Показано, что КН при COVID-19 могут являться в настоящее время третьим значимым этиологическим моментом, существенно влияющим на когнитивный статус населения земного шара (наряду с корковыми нейродегенеративными заболеваниями и цереброваскулярными заболеваниями). Исследование и оценка состояния когнитивной сферы и динамики КН у пациентов в остром периоде COVID-19 без явной неврологической симптоматики являются актуальными.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Гипотеза исследования: пациенты в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, при отсутствии очаговой неврологической симптоматики могут иметь нарушения когнитивных функций модально неспецифического характера. Проявления и динамика КН могут отличаться от аналогичных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Предмет исследования: оценка состояния и динамики когнитивных функций в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, состояние и динамика когнитивных нарушений у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. Тип исследования: одноцентровое проспективное когортное исследование с группой контроля.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (регистрационный №106/2021).

В ходе исследования проводилась оценка когнитивного статуса у 132 человек. Согласно дизайну исследования (Рисунок 1), пациенты поделены на 4 группы: 1, 2, 3 – основные группы наблюдения, 4 – группа контроля.

К группе 1 относились пациенты ($n = 33$) с подтвержденной лабораторно COVID-19 по данным ПЦР-теста либо по данным эпидемиологического анамнеза и имеющие пневмонию по данным МСКТ органов грудной клетки (период наблюдения: декабрь 2020 г. – март 2021 г.); к группе 2 относились пациенты ($n = 33$) с такой же нозологией (период наблюдения: ноябрь 2021 г. – январь 2022 г.); в группу 3 вошли пациенты ($n = 37$) с ишемическим инсультом в бассейнах левой СМА\правой СМА; группа 4 контроля – клинически здоровые лица ($n = 29$).



Рисунок 1 – Схема-дизайн исследования

В работе с группами 1 и 2 использовались следующие методы обследования: оценка соматического статуса; термометрия при помощи электронного термометра; компьютерная томография легких; измерение сатурации при помощи пульсоксиметра; лабораторная диагностика при COVID-19; метод развернутого неврологического осмотра; оценка состояния когнитивной и эмоционально-волевой сфер при помощи следующих нейропсихологических шкал: MMSE, MoCA, FAB, CDT,

HADS. Тестирование КФ проводилось дважды: на 2–3-и сутки стационарного лечения и повторно в динамике к выписке на 8–10-е сутки стационарного лечения. В работе с группой 3 использовались следующие методы обследования: оценка соматического статуса; метод развернутого неврологического осмотра; компьютерная томография головного мозга; лабораторная диагностика при ишемическом инсульте; оценка состояния когнитивной и эмоционально-волевой сфер при помощи следующих нейропсихологических шкал: MMSE, MoCA, FAB, CDT, HADS. Тестирование КФ проводилось дважды: на 2–3-и сутки стационарного лечения и повторно в динамике к выписке на 8–10-е сутки стационарного лечения. В работе с группой 4 использовались следующие методы обследования: оценка соматического статуса; метод развернутого неврологического осмотра; оценка состояния когнитивной и эмоционально-волевой сфер при помощи следующих шкал: MMSE, MoCA, FAB, CDT, HADS.

Расчет минимального размера выборки проводился с использованием программного обеспечения G*Power (версия 3.1.9.7; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany). Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10. Проверка на нормальность распределения выборки определялась при помощи статистического критерия Шапиро – Уилка. В исследовании также использовались непараметрические статистические методы. Непараметрические количественные данные в представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1;Q3]). Для сравнения 3 и более несвязанных групп использовался статистический критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий ($p < 0,05$) дополнительно проводилось попарное сравнение групп при помощи критерия Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя связанными группами применялся критерий Вилкоксона. Сравнение

номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционная связь между признаками оценивалась при помощи статистического критерия Спирмена.

В третьей главе отражены данные результатов исследования КН у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, поступивших в стационар в разные периоды наблюдения (декабрь 2020 г. – март 2021 г., ноябрь 2021 г. – январь 2022 г.).

Результаты изучения состояния КФ (2–3-и сутки наблюдения) в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, в период декабрь 2020 г. – март 2021 г. и сравнение этих данных нейропсихологических шкал с контрольной группой (группа 4), представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение результатов состояния когнитивных функций у группы 1 (2–3-и сутки наблюдения), (8–10-е сутки наблюдения) и группы 4 (контроль), баллы

Шкалы	Группа 1 n = 33		Группа 4 (n = 29) контрольная группа ³ Me [Q1;Q3]	p
	2–3 сутки наблюдения ¹ Me [Q1; Q3]	8–10 сутки наблюдения ² Me [Q1; Q3]		
MMSE	22 [19; 24]	22 [20; 23]	29 [28; 30]	$p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
MoCA	21 [19; 25]	21 [18; 23]	28 [27; 30]	$p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
FAB	10 [8; 12]	10 [8; 12]	18 [17; 18]	$p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
CDT	10 [9; 10]	10 [9; 10]	10 [10; 10]	$p = 0,159$ $p = 0,114$

Примечание: Критерий Манна – Уитни. Знаком * отмечены статистически значимые величины, $p < 0,05$.

Как следует из представленных данных, в группе 1 установлены значительные КН при поступлении в стационар (2–3-и сутки наблюдения) в сравнении с группой 4 (контроль) по всем исследуемым шкалам, за исключением теста CDT: MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$), FAB ($p < 0,001$). При сравнении результатов тестирования КФ группы 1 (выписка, 8–10-й день наблюдения) с группой контроля данные не отличались от тестирования при поступлении: КН сохранялись выраженными по шкалам MMSE – 22 [20; 23], MoCA – 21 [18; 23], FAB – 10 [8; 12], ($p < 0,001$).

Следующим этапом нашего исследования было сравнение данных тестирования КФ пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, в период наблюдения ноябрь 2021 г. – январь 2022 г. (группа 2) при помощи шкал MMSE, MoCA, FAB, CDT с контрольной группой (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение результатов состояния когнитивных функций у группы 2 (2– 3-и сутки наблюдения), (8–10-е сутки наблюдения) и группы 4 (контроль), баллы

Шкалы	Группа 2 n = 33		Группа 4 (n = 29) контрольная группа ³ Me [Q1;Q3]	p
	2–3 сутки наблюдения ¹ Me [Q1; Q3]	8–10 сутки наблюдения ² Me [Q1; Q3]		
MMSE	28 [27; 29]	29 [28; 30]	29 [28; 30]	$p_{1-3} = 0,028^*$ $p_{2-3} = 0,261$
MoCA	25 [23; 27]	25 [24; 26]	28 [27; 30]	$p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
FAB	17 [15; 18]	17 [16; 18]	18 [17; 18]	$p_{1-3} = 0,018^*$ $p_{2-3} = 0,024^*$
CDT	9 [9; 10]	9 [9; 10]	10 [10; 10]	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: Критерий Манна – Уитни. Знаком * отмечены статистически значимые величины, $p < 0,05$.

Как следует из представленных в таблице 2 данных, когнитивная дисфункция выявлена в группе 2 в сравнении с группой 4 (контрольная группа). При сравнении группы 2 (поступление в стационар на 2–3-и сутки) с группой 4 КН легкой степени выраженности выявлены по данным шкал MoCA ($p < 0,001$), FAB ($p = 0,018$), CDT ($p < 0,001$). Перед выпиской (8–10-е сутки наблюдения) КН сохранялись по шкалам MoCA ($p < 0,001$), FAB ($p = 0,024$), CDT ($p < 0,001$) в сравнении с группой контроля.

Далее, в главе 3 проведено сравнение данных тестирования между 1 и 2 группами (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение результатов когнитивных функций по данным нейропсихологических шкал между группами 1 и 2 при поступлении в стационар (2–3-и сутки наблюдения) и при выписке (8–10-е сутки наблюдения), баллы

Шкалы	Группа 1 (n = 33)		Группа 2 (n = 33)		p
	2–3 сутки наблюдения ¹ Me [Q1;Q3]	8–10 сутки наблюдения ² Me [Q1;Q3]	2–3 сутки наблюдения ³ Me [Q1;Q3]	8–10 сутки наблюдения ⁴ Me [Q1;Q3]	
MMSE	22 [19; 24]	22 [20; 23]	28 [27; 29]	29 [28; 30]	$p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-4} < 0,001^*$
MoCA	21 [19; 25]	21 [18; 23]	25 [23; 27]	25 [24; 26]	$p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-4} < 0,001^*$
FAB	10 [8; 12]	10 [8; 12]	17 [15; 18]	17 [16; 18]	$p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-4} < 0,001^*$

Примечание: Критерий Манна – Уитни. Знаком * отмечены статистически значимые величины, $p < 0,05$.

Как следует из представленных данных, наиболее выраженные КН установлены в группе 1 по данным шкал MMSE, MoCA, FAB ($p < 0,001$).

При оценке субшкал теста MMSE грубые когнитивные нарушения обнаружены в группе 1 при поступлении в стационар (2–3-и сутки наблюдения), показатели статистически значимо отличались от группы 2 по данным субшкал: внимание (2 [0; 4] и 5 [3; 5], $p < 0,001$), память (1 [0; 2] и 3 [2; 3], $p < 0,001$), речь (7 [6; 7] и 9 [9; 9], $p < 0,001$); по шкале MoCA отличия были в субшкалах: внимание (4 [2; 5] и 5 [4; 6], $p = 0,008$), отсроченное воспроизведение (3 [2; 4] и 4 [3; 5], $p = 0,005$), речь (1 [1; 2] и 2 [2; 3], $p < 0,001$); FAB – беглость речи (1 [1; 1] и 3 [3; 3], $p < 0,001$), динамический праксис (1 [1; 2] и 3 [3; 3], $p < 0,001$), простая реакция выбора (2 [1; 2] и 3 [3; 3], $p < 0,001$), усложненная реакция выбора (1 [1; 2] и 3 [3; 3], $p < 0,001$). К выписке наиболее грубые когнитивные нарушения были также в группе 1 (Таблица 3): MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$), FAB ($p < 0,001$).

Уменьшение баллов по тесту MMSE были за счет субшкал внимание (0 [0; 2] и 4 [4; 5], $p < 0,001$), память (1 [0; 2] и 3 [3; 3], $p < 0,001$), речь (7 [7; 8] и 9 [8; 9], $p < 0,001$). По данным теста MoCA, КН наиболее были выражены в группе 1 (8–10-е сутки наблюдения) за счет зрительно-конструктивных навыков (3 [3; 3] и 4 [4; 5], $p = 0,018$), внимания (4 [2; 5] и 5 [4; 6], $p = 0,004$), абстракции (2 [1; 2] и 2 [2; 2], $p = 0,042$), отсроченного воспроизведения (3 [1; 3] и 4 [3; 4], $p = 0,016$), речи (1 [0; 1] и 2 [2; 3], $p < 0,001$). При сравнении в группах 1 и 2 теста FAB хуже показатели были в группе 1 за счет субшкал беглость речи (1 [1; 1] и 3 [3; 3], $p < 0,001$), динамический праксис (2 [1; 2] и 3 [3; 3], $p < 0,001$), простая реакция выбора (1 [1; 2] и 3 [3; 3], $p < 0,001$) и усложненная реакция выбора (1 [1; 2] и 3 [3; 3], $p < 0,001$).

При оценке эмоционально-волевой сферы (шкала HADS) при поступлении в стационар и к выписке тревоги и депрессии обнаружено не было в группах 1, 2, медиана была менее 8 баллов.

В третьей главе также отражены данные анализа корреляционной связи между когнитивными нейропсихологическими шкалами и объемом поражения легочной ткани при коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, в разные эпидемиологические периоды (декабрь 2020 г. – март 2021 г., ноябрь 2021 г. – январь 2022 г.). Несмотря на то, что условием включения в исследование для пациентов являлось снижение выраженности интоксикационного синдрома и нормализация температуры тела, оставался закономерным вопрос о влиянии степени поражения легочной ткани на состояние КФ у обследуемых групп пациентов. В наше исследование были включены пациенты, у которых объем поражения легочной ткани составлял от 1 % до 65 %. Корреляционный анализ не выявлено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между объемом поражения легочной ткани и КФ у пациентов 1 группы в первые сутки нахождения в стационаре по данным нейропсихологических шкал MMSE ($r = 0,059$, $p = 0,740$), MoCA ($r = 0,016$, $p = 0,928$), FAB ($r = -0,236$, $p = 0,185$), также не выявлено статистически значимой корреляционной связи и на 8–10-е сутки наблюдения: MMSE ($r = -0,099$, $p = 0,581$), MoCA ($r = -0,222$, $p = 0,213$), FAB ($r = -0,172$, $p = 0,338$).

При анализе данных группы 2 выявлена схожая тенденция: корреляционной связи так же, как и в группе 1, не наблюдается между исследуемыми нейропсихологическими шкалами и объемом поражения легочной ткани у пациентов с диагностированной коронавирусной инфекцией в первые дни наблюдения (2–3-и сутки наблюдения): по MMSE ($r = -0,036$, $p = 0,740$), MoCA ($r = -0,258$, $p = 0,146$), FAB ($r = -0,191$, $p = 0,286$), к 10-му дню: MMSE ($r = -0,371$, $p = 0,033$), MoCA ($r = -0,242$, $p = 0,174$), FAB ($r = -0,180$, $p = 0,314$). На основании вышеизложенного

стоит предположить, что КН у исследуемых пациентов в первой и второй группах были обусловлены воздействием самого вируса SaRS-CoV-2, а не вторичными осложнениями инфекции в виде вирусной пневмонии разной степени выраженности.

Таким образом, при анализе результатов исследований, изложенных в третьей главе, установлено, что КН при коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, имеют полимодальный характер по данным оценки субшкал нейропсихологических тестов. КН в группе 1 (период наблюдения: декабрь 2020 г. – март 2021 г.) являлись более выраженными, чем в группе 2 (период наблюдения: ноябрь 2021 г. – январь 2022 г.). Тревоги и депрессии в группах 1 и 2 по данным шкалы HADS выявлено не было. Состояние КФ у пациентов не связано с объемом поражения легочной ткани при отсутствии интоксикационного синдрома.

Четвертая глава посвящена оценке количественной и качественной динамики КН у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, в сравнении с аналогичными показателями у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. В группах 1 и 2 (пациенты в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, в периоды заболевания декабрь 2020 г. – январь 2022 г.) при поступлении в стационар (2–3-и сутки наблюдения) и к выписке (8–10-й день наблюдения) КН не имели статистически значимой количественной динамики по данным нейропсихологических шкал: MMSE, MoCA, FAB, CDT ($p > 0,05$). В группе 3 (ишемический инсульт) обнаружен явный регресс КН перед выпиской из стационара (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты сравнения динамики состояния КН в группе 3, баллы

Шкалы,	Группа 3 (n = 37)		p
	2–3 сутки наблюдения Me [Q1; Q3]	8–10 сутки наблюдения Me [Q1; Q3]	
MMSE	25 [23; 27]	27 [24; 29]	p = 0,001*
MoCA	22 [19; 24]	24 [21; 27]	p < 0,001*
FAB	12 [8; 13]	13 [10; 15]	p < 0,001*
CDT	9 [8 ; 10]	10 [8; 10]	p = 0,096

Примечание: Критерий Вилкоксона. Знаком * отмечены статистически значимые величины, $p < 0,05$.

По данным субшкал теста MMSE, к выписке обнаружена тенденция к восстановлению по данным ориентировка (с 10 [9; 10] до 10 [10; 10], $p = 0,010$), память (с 1 [1; 2] до 2 [2; 3], $p < 0,001$), речь (с 7 [6; 8] до 8 [7; 9], $p = 0,002$). При анализе субшкал теста MoCA, выявлена положительная динамика восстановления КФ, к выписке улучшения были за счет субшкал абстракция (с 1 [1; 2] до 2 [1; 2], $p = 0,003$), отсроченное воспроизведение (с 3 [1; 3] до 3 [2; 5], $p < 0,001$). В тесте FAB к выписке улучшались: концептуализация (с 3 [2; 3] до 3 [3; 3], $p = 0,024$), беглости речи (с 1 [1; 3] до 2 [1; 3], $p = 0,038$), динамический праксис (с 2 [1; 2] до 2 [2; 2], $p = 0,010$), простая реакция выбора (с 2 [1; 2] до 2 [2; 3], $p = 0,002$).

Следующим этапом исследования был анализ качественной динамики, также отраженный в главе 4 (Таблица 5).

По шкале MMSE, FAB в группе 1 у всех пациентов были КН в 100,0 % случаев без динамики к выписке из стационара. По шкале MoCA у 85,0 % были нарушения на всем протяжении госпитализации.

В группе 2 стойкие нарушения КФ на протяжении всей госпитализации были по шкале MoCA у 42,0 %, по FAB – у 21,0 %, MMSE – у 9,0 %.

Таблица 5 – Динамика КН в группах 1, 2, 3 по данным нейропсихологических шкал MMSE, MoCA, FAB, абс. цифры и (%)

Переменные	Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 33)	Группа 3 (n = 37)	p	Попарное сравнение
MMSE				p < 0,001*	p ₁₋₂ < 0,001*
1 – ниже нормы/ ниже нормы	33 (100,0)	3 (9,0)	19 (51,0)		p ₁₋₃ < 0,001*
2 – ниже нормы/ норма	0 (0)	7 (21,0)	13 (35,0)		p ₂₋₃ < 0,001*
3 – норма/ ниже нормы	0 (0)	4 (12,0)	1 (3,0)		
4 – норма/ норма	0 (0)	19 (58,0)	4 (11,0)		
MoCA				p = 0,003*	p ₁₋₂ = 0,003*
1 – ниже нормы/ ниже нормы	28 (85,0)	14 (42,0)	22 (60,0)		p ₁₋₃ = 0,025*
2 – ниже нормы/ норма	1 (3,0)	7 (22,0)	11 (30,0)		p ₂₋₃ = 0,091
3 – норма/ ниже нормы	3 (9,0)	6 (18,0)	2 (5,0)		
4 – норма/норма	1 (3,0)	6 (18,0)	2 (5,0)		
FAB				p < 0,001*	p ₁₋₂ < 0,001*
1 – ниже нормы/ ниже нормы	33 (100,0)	7 (21,0)	27 (73,0)		p ₁₋₃ = 0,015*
2 – ниже нормы/ норма	0 (0)	2 (6,0)	5 (14,0)		p ₂₋₃ < 0,001*
3 – норма/ниже нормы	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,0)		
4 – норма/норма	0 (0)	24 (73,0)	3 (8,0)		

Критерий χ^2 Пирсона, знаком * отмечены статистически значимые величины p < 0,05.

В группе с ишемическим инсультом (группа 3) КН на всем протяжении госпитализации имели 51,0 % пациентов по шкале MMSE, по MoCA – 60,0 %, FAB – 73,0 %.

Наиболее выраженная положительная динамика через 10 дней заболевания наблюдалась в группе пациентов с перенесенным ишемическим инсультом: по тесту MMSE восстановилось до нормальных значений 35,0 % пациентов, по MoCA – 30,0%, FAB – 14,0 %.

На втором месте находилась группа 2: по тесту MMSE восстановление было у 21,0 %, MoCA – 22,0 %, FAB – 6,0 %.

В группе 1 (пациенты с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, в период декабрь 2020 г. – март 2021 г.) практически отсутствовала динамика восстановления: по шкалам MMSE и FAB восстановления КФ к выписке не было, по шкале MoCA лишь у 3,0 % было полное восстановление функций.

В заключении изложен краткий итог диссертационной работы. В целом, гипотеза о возможном наличии КН разной степени выраженности в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией без органической неврологической симптоматики нашла подтверждение в настоящем исследовании. Дальнейшее изучение влияния COVID-19 инфекции на когнитивную сферу является перспективным в плане исследования оптимальных способов ведения пациентов в остром и восстановительном периодах заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты без очаговой неврологической симптоматики в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, в период пандемии с декабря 2020 г. по март 2021 г. имели когнитивные нарушения по шкалам MMSE и FAB в 100,0 % наблюдений; по шкале MoCA – в 97,0%. Медианы по шкалам составили: MMSE – 22 [19; 24], MoCA – 21 [19; 25], FAB – 10 [8; 12] при сравнении с контрольной

группой на 2–3-и сутки наблюдения (соответственно: 29 [28; 30]; 28 [27; 30]; 18 [17; 18]). На 8–10-е сутки состояние КФ регистрировалось MMSE – 22 [20; 23], MoCA – 21 [18; 23], FAB – 10 [8; 12], что существенно хуже, чем в контрольной группе (соответственно: 29 [28; 30]; 28 [27; 30]; 18 [17; 18]).

2. Когнитивные нарушения в группе 2 (пациенты с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, госпитализированные в период с ноября 2021 г. по январь 2022 г.), регистрировались по шкале MMSE в 42,0 % наблюдений; по шкале MoCA – в 82,0 %, по шкале FAB – в 27,0 %. При поступлении медиана по шкале MMSE соответствовала норме – 28 [27; 29], но при сопоставлении с контрольной группой (29 [28; 30]) результаты более выраженные. Медианы по шкалам MoCA – 25 [23; 27] и FAB – 17 [15; 18] были ниже, чем в контрольной группе (соответственно: 28 [27; 30]; 18 [17; 18]). К выписке на 8–10-е сутки состояние КФ принципиально не менялось: MoCA – 25 [24; 26], FAB – 17 [16; 18].

3. При сравнении степени выраженности когнитивных расстройств в группах 1 и 2 наиболее грубыми нарушения были в группе 1: при поступлении

(2–3-е сутки наблюдения) MMSE 22 [19; 24] против 28 [27; 29]; MoCA 21 [19; 25] против 25 [23; 27]; FAB 10 [8; 12] против 17 [15; 18]. На 8–10-й день лечения, к выписке, тенденция сохранялась прежняя, нарушения в первой группе (MMSE – 22 [20; 23] против 29 [28; 30]; MoCA 21 [18; 23] против 25 [24; 26]; FAB 10 [8; 12] против 17 [16; 18]).

Наиболее значимые различия между 1 и 2 группами по тесту MMSE отмечались в субшкалах внимания, памяти; MoCA – внимания, отсроченного воспроизведения, речи; FAB – беглости речи, динамического праксиса, усложненной реакции выбора. К выписке нарушения в субшкалах тестов MMSE, MoCA, FAB сохранялись прежними.

4. При оценке когнитивного статуса пациентов в остром периоде ишемического инсульта подтверждена закономерность определенного регресса КН в первые 10 дней заболевания. При поступлении медиана шкалы MMSE составляла 25 [23; 27]; при выписке – 27 [24; 29], MoCA соответственно – 22 [19; 24], при выписке – 24 [21; 27], FAB – 12 [8; 13], при выписке – 13 [10; 15].

5. Когнитивные нарушения у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, в группах 1 и 2 при оценке медиан практически не имели положительной динамики в отличие от группы пациентов с ишемическим инсультом. Группа 1 (поступление – выписка): MMSE: 22 [19; 24] – 22 [20; 23]; MoCA: 21 [19; 25] – 21 [18; 23]; FAB: 10 [8; 12] – 10 [8; 12]. Группа 2 (поступление – выписка): MMSE: 28 [27; 29] – 29 [28; 30]; MoCA: 25 [23; 27] – 25 [24; 26]; FAB: 17 [15; 18] – 17 [16; 18]. Группа 3 (поступление – выписка): MMSE: 25 [23; 27] – 27 [24; 29]; MoCA: 22 [19; 24] – 24 [21; 27]; FAB: 12 [8; 13] – 13 [10; 15]. Когнитивные нарушения в группах 1 и 2 имели полимодальный характер.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам-неврологам, нейропсихологам, терапевтам, специалистам ФРМ, работающим в стационаре и в поликлинике.

При подтверждении коронавирусной инфекции, осложненной вирусной пневмонией, рекомендуется оценка нейропсихологического статуса с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB в остром периоде заболевания в первые несколько суток от момента поступления, и в динамике перед выпиской с решением вопроса о необходимости проведения нейрометаболической терапии. При амбулаторном наблюдении указанной группы пациентов после окончания острого периода целесообразна консультация нейропсихолога для оценки когнитивного статуса, и при необходимости соответствующего лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кабыш, С. С. Когнитивные нарушения и COVID-19 / С. С. Кабыш, А. Д. Карпенкова, С. В. Прокопенко. – DOI 10.20333/25000136-2022-2-40-48 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 2(134). – С. 40–48.
2. Состояние когнитивных функций при COVID-19 в остром и восстановительном периодах / С. С. Кабыш, А. Д. Карпенкова, С. В. Прокопенко [и др.]. – DOI 10.31550/1727-2378-2022-21-4-43-46 // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 43–46.
3. Состояние когнитивных функций у пациентов в остром периоде новой коронавирусной инфекции (эпидемиологические волны 2020–2022 гг.) / С. С. Кабыш, С. В. Прокопенко, А. Д. Карпенкова, Е. Г. Шанина. – DOI 10.17116/jnevro202212212174 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 12. – С. 74–78.
4. Состояние когнитивных функций при инфекции COVID-19, осложнённой вирусной пневмонией, у пациентов молодого и среднего возраста в период 2020–2022 гг. / С. С. Кабыш, С. В. Прокопенко, М. Б. Абдуллаев [и др.]. – DOI 10.17816/nb112460 // Неврологический вестник. – 2022. – Т. 54, № 4. – С. 14–21. – DOI 10.17816/nb112460.
5. Кабыш, С. С. Когнитивные нарушения у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, и в остром периоде ишемического инсульта: сходства и различия / С. С. Кабыш, С. В. Прокопенко, М. Б. Абдуллаев. – DOI 10.18565/therapy.2023.5.45-50 // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 5(67). – С. 45–50.
6. Состояние когнитивных функций в остром периоде ишемического инсульта / С. С. Кабыш, С. В. Прокопенко, А. В. Голикова-Черешкевич [и др.]. – DOI 10.31550/1727-2378-2023-22-6-67-71 // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 67–71.

7. Нарушения когнитивных функций при инфекции COVID-19, осложненной вирусной пневмонией : методические рекомендации для врачей / сост. С. С. Кабыш, С. В. Прокопенко ; Красноярский медицинский университет. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2024. – 22 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КФ – когнитивные функции

КР – когнитивные расстройства

КН – когнитивные нарушения

MMSE – Mini Mental State Examination

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

FAB – Frontal Assessment Battery

CDT – The Clock-drawing Test

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale