

DOI: 10.26565/2312-5675-2023-22-03

УДК 616.9-009:616.831-052

КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ПОРУШЕННЯМИ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

В. М. Міщенко, О. В. Дмитрієва, І. В. Здесенко, М. О. Легка

**Міщенко
Владислав Миколайович**

¹Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, Україна, 61068, завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації;

²Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, Україна, 61022, доктор медичних наук, професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології,

e-mail: 1976mv@ukr.net,

ORCID ID: 0000-0003-0429-8572

**Дмитрієва
Олена Вікторівна¹**

провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації, кандидат медичних наук,

e-mail: dmitrietva.h@gmail.com,

ORCID ID: 0009-0006-5595-1390

**Здесенко
Ірина Володимирівна¹**

провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації, кандидат медичних наук,

e-mail: zdesenkoiv@gmail.com,

ORCID ID: 0000-0001-8811-2004

**Легка
Марія Олександрівна¹**

молодший науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації,

e-mail: lehka_mariia@meta.ua,

ORCID ID: 0009-0000-0184-9324

Метою дослідження було вивчення особливостей когнітивних функцій у хворих з хронічними цереброваскулярними порушеннями, які перенесли COVID-19. Встановлено, що у всіх пацієнтів з ЦБЗ, які одужали від COVID-19, виявляються помірні та виражені когнітивні порушення. Відмічається більша вираженість когнітивного дефіциту у даних пацієнтів у порівнянні з групою пацієнтів, які не мали COVID-19 в анамнезі. Особливо виражені порушення у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, які перенесли COVID-19, стосувалися уваги, швидкості обробки інформації, короткотривалої робочої пам'яті, у той час як відстрочена пам'ять і розпізнавальна пам'ять страждали значно менше. У дослідженні було продемонстровано більшу чутливість шкали МоСА щодо виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, які перенесли COVID-19. Більшість пацієнтів мали когнітивні порушення протягом 6 місяців після перенесеного COVID-19, що свідчить про необхідність довготривалого моніторингу й своєчасного лікування цих пацієнтів.

Ключові слова: COVID-19, когнітивні порушення, цереброваскулярна патологія.

Як цитувати: В.М. Міщенко, О.В. Дмитрієва, І.В. Здесенко, М.О. Легка Когнітивні розлади у пацієнтів з цереброваскулярними порушеннями, які перенесли COVID-19 // Психіатрія, неврологія та медична психологія. – 2023. – №22. – С. 21–29. DOI: 10.26565/2312-5675-2023-22-03

In cites: V. N. Mishchenko, O.V. Dmytriieva, I.V. Zdesenko, M.A. Lehka Cognitive disorders of patients with cerebrovascular disorders who suffered from COVID-19. Psychiatry, Neurology and Medical Psychology. 2023, no.22, pp. 21–29. <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2023-22-03>

© Міщенко В. М., Дмитрієва О. В., Здесенко І. В., Легка М. О., 2023



This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Пандемія COVID-19 справила надзвичайно потужний вплив на систему охорони здоров'я в усьому світі, результатом чого стали мільйони смертей від коронавірусної хвороби [1]. Відомо, що когнітивний дефіцит виникає досить часто і має постійний інвалідизуючий характер у пацієнтів, які перенесли тяжкі критичні захворювання [2]. Останнім часом у літературі з'являється все більше інформації щодо наявності у пацієнтів, які перенесли COVID-19, когнітивних розладів, поширення яких досягає 80 %. Когнітивні порушення (КП) поряд з психічними й психосоціальними розладами є поширеним ускладненням COVID-19 [3]. Різні фактори, пов'язані із захворюванням і його лікуванням, можуть сприяти виникненню когнітивного дефіциту. До них належать гіпоксія, штучна вентиляція легенів, седація, делірій, цереброваскулярні події і запалення [4–7].

Для розуміння нейропатогенезу COVID-19 велике значення має визначення шляхів вірусної нейроінвазії, що включають трансинаптичний перенос через інфіковані нейрони, потрапляння через нюховий нерв, зараження ендотелію судин або міграцію лейкоцитів через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [8]. Існує два можливі механізми поширення SARS-CoV-2 через ГЕБ. Перший механізм полягає в зараженні й транспортуванні через ендотеліальні клітини судин. Другий механізм — це зараження лейкоцитів, які проходять через ГЕБ, його називають механізмом троянського коня [9;10]. Він добре описаний при ВІЛ, коли заражені імунні клітини переходять із крові через ГЕБ і заражують центральну нервову систему (ЦНС) [11]. Системне запалення, що характеризує COVID-19, імовірно, збільшує проникність ГЕБ, тим самим дозволяючи інфікованим імунним клітинам, цитокінам і вірусу проникати в ЦНС [12].

Висока вірулентність SARS-CoV-2 може бути обумовлена значною спорідненістю вірусного білка S1 до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) 2 на клітинах господаря [13; 14]. Наявність рецептора АПФ-2 у тканинах визначає вірусний клітинний тропізм у людей, у яких АПФ-2 експресується в епітелії дихальних шляхів, клітинах нирок, тонкому кишківнику, паренхімі легенів та ендотелії судин у всьому тілі та широко — в ЦНС (нейронах, астроцитах і олігодендроцитах). Експресія рецепторів АПФ-2 у високій концентрації також відбувається в чорній субстанції, шлуночках, середній скроневій звивині, задній поясній звивині й нюховій цибуліні [15].

Інтерналізація або розщеплення мембранозв'язаного АПФ-2 після зв'язування й потрапляння клітин вірусу SARS-CoV-2 призводить до дисфункції судин, запаленню, окиснювальному стресу і травмі ЦНС при

COVID-19 [13], що може спричиняти хронічну втрату функцій ураженої тканини мозку й відігравати роль у генезі нервово-психічних симптомів при COVID-19, а також індукувати нейродегенерацію [16].

В дослідженнях попередніх років *in vivo* на тваринних моделях за умов гіпоекспресії АПФ-2 продемонстровано погіршення пам'яті й когнітивних функцій, а також посилений синтез реактивних форм кисню й одночасне зменшення продукції нейротрофічного фактора мозку [17; 18].

Отже, запропоновано ще один можливий механізм патогенезу інфекції SARS-CoV-2, пов'язаний зі зв'язуванням вірусу з АПФ-2, що супроводжується зниженням регуляції експресії цього рецептора й змінами динамічного балансу між двома рукавами ренін-ангіотензинової системи (РАС): АПФ/Ang II/AT1R із прозапальною активністю й АПФ-2/Ang-1-7/MasR із протизапальними властивостями. Спираючись на ці докази, висунули гіпотезу, що процес інвазії SARS-CoV-2 у ЦНС може пояснити виникнення або загострення деяких типових нервово-психічних розладів у людей похилого віку, порівнянно із порушеннями при хворобі Альцгеймера. Саме при таких станах, як хвороба Альцгеймера, судинні когнітивні порушення й когнітивні порушення після інсульту, вісь АПФ/Ang II/AT1R переважає, збільшуючи й прискорюючи розвиток когнітивних розладів [13; 19– 21]. Крім того, особи з АРОЕ ε4 також мають найнижчу активність АПФ-2, що підвищує ризик розвитку COVID-19 у них [22].

Отже, COVID-19, імовірно, залишить несподівану спадщину довгострокових неврологічних ускладнень у значної кількості пацієнтів, які вижили. Спостереження за станом когнітивних функцій пацієнтів з COVID-19 буде важливим, особливо для тих пацієнтів, у яких розвиваються цереброваскулярні й неврологічні ускладнення під час гострої хвороби.

Дані останніх досліджень вказують на важливу роль цитокінового шторму й запалення з підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ) у розвитку клінічних проявів у пацієнтів із COVID-19 [23]. Встановлено, що активація запалення нерозривно пов'язана з когнітивною дисфункцією [24]. Крім того, більш високі рівні запалення виявлено у людей похилого віку з гіршими показниками когнітивних функцій [25], що узгоджується з даними щодо значного взаємозв'язку між концентрацією СРБ і довготривалим когнітивним зниженням у великій вибірці пацієнтів [26]. Виявлено суттєву кореляцію між тривалими змінами функції уваги й рівнями СРБ у пацієнтів з COVID-19 при їх надходженні до стаціонару [27]. У літературі є дані щодо наявності вірогідної кореляції рівнів СРБ із порушенням вербальної швидкості й ви-

конавчою дисфункцією, здатністю підтримувати увагу [28–30].

У літературі на сьогодні з'являється все більше даних щодо стану когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у різні періоди захворювання залежно від його тяжкості, виду вентиляційної терапії, віку пацієнтів. У дослідженнях попередніх років проаналізовано стан когнітивних функцій у пацієнтів, які мали гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і перебували на штучній вентиляції легенів (ШВЛ). Виявлено, що від 70 до 100 % тих, хто пережив ГРДС, мають когнітивні порушення (КП) при виписці з лікарні, що включають порушення уваги, швидкості обробки інформації, пам'яті й виконавчих функцій [31; 32]. Низький рівень РаО₂ асоціювався з довготривалими КП, особливо у сферах виконавчих функцій і при виконанні психомоторних завдань [33]. Вираженість КП при тяжкому COVID-19 не корелювала з тривалістю ШВЛ і перебування у відділенні інтенсивної терапії, а отже, і тяжкістю гострого захворювання, як і при ГРДС іншої етіології [34]. Однак виникнення делірію у пацієнтів з COVID-19 в гострій фазі захворювання пов'язують з формуванням надалі більш значних когнітивних розладів. Відповідно до даних літератури, структурні пошкодження, такі як ішемічні або гіпоксемічні ураження гіпокампа, ураження базальних гангліїв або мозочка, а також атрофія мозку (зокрема, гіпокампа) або порушення функціональних зв'язків, що часто трапляються в тих, хто пережив ГРДС, можуть сприяти виникненню когнітивної дисфункції [35].

У дослідженні F. Alemanno та співавт. проведено оцінку стану когнітивних функцій пацієнтів у підгострому періоді захворювання, при цьому було враховано різні методи вентиляційної терапії і вік пацієнтів, які в гострому періоді COVID-19 лікувались у відділенні інтенсивної терапії [1]. Отримані в цьому дослідженні дані показали, що близько 80 % пацієнтів у підгострій фазі захворювання мали когнітивний дефіцит з порушенням зорово-просторового праксису й виконавчих функцій, коротко- і довготривалої пам'яті, абстрактного мислення, просторової орієнтації, близько 40 % пацієнтів страждали від легкої і середньої тяжкості депресії, при цьому тяжкість когнітивного дефіциту в пацієнтів корелювала з віком. Між групами, що отримували різну вентиляційну терапію, спостерігалася певна різниця щодо вираженості когнітивного дефіциту. Отримані дані вказують на те, що пацієнти, які отримали найагресивнішу вентиляцію із седацією, мали краще збережені когнітивні функції в підгострій фазі захворювання, що може бути зумовлено різницею в обсязі кисню, отриманого під час госпіталізації. Автори також припуска-

ють, що седація могла позбавити таких пацієнтів стресу, який могла спричинити тяжка хвороба [1]. Відомо, що гострий і хронічний стрес пов'язані з активацією механізмів запалення й посиленою обробкою негативної інформації. Обидва явища передбачають розвиток симптомів депресії, які, у свою чергу, посилюють реакцію на запальний і когнітивний стрес [36]. Однак слід відзначити також, що пацієнти, яким була надана найбільш інвазивна допомога з боку органів дихання, також були наймолодшими. Автори визнають, що вік при цьому виступає чинником ризику розвитку нейропсихологічних порушень, пов'язаних з COVID-19 [1].

На сьогодні залишається незрозумілим, як довго зберігаються когнітивні порушення після COVID-19. У той же час виявлено, що госпіталізовані пацієнти з іншими респіраторними захворюваннями страждають від когнітивних розладів протягом декількох років [31]. Відповідно до даних H. Zhou та співавт., когнітивні порушення виявляються навіть у пацієнтів, які одужали від COVID-19, і, можливо, можуть бути пов'язані із запальними процесами, що лежать в їх основі [27]. Наявність тривалих когнітивних змін у пацієнтів після COVID-19 може бути пояснена «синдромом довготривалого COVID», що стосується тих пацієнтів, які все ще страждають від різних симптомів тижнями чи місяцями після закінчення захворювання [39–41]. Однак необхідні подальші дослідження для оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції у пацієнтів з COVID-19.

Miskowiak K.W. та співавт. зазначають, що когнітивні порушення у пацієнтів з COVID-19 були пов'язані зі ступенем тривалої легеневої дисфункції і респіраторними симптомами, а також з рівнем D-димеру під час гострої хвороби, що свідчить про потенційний зв'язок КП з обмеженою доставкою кисню до мозку. У даному дослідженні когнітивні порушення і пов'язане з ними зниження якості життя асоціювалися з вищим рівнем тривоги й депресії, а також порушенням функціонування на роботі, яке виявлене в більшій половині пацієнтів через чотири місяці після виписки з лікарні, що вказує на нагальну потребу в систематичному скринінгу когнітивного функціонування й лікування пацієнтів зі стійкими когнітивними порушеннями після COVID-19 [42].

Цілком імовірно, що виявлений зв'язок між когнітивними порушеннями, тривожністю й депресією має двонаправлений характер: виражені когнітивні порушення посилюють тяжкість тривоги й депресії через труднощі з подоланням когнітивних проблем у повсякденному житті; водночас виражені симптоми тривоги й депресії погіршують результати когнітивних

тестів. Саме тому слід приділяти увагу як когнітивним, так і емоційним розладам після важкого перебігу COVID-19. Зокрема, лікування, що покращує стан когнітивних функцій, може також сприяти стійкості пацієнтів до стресу і, отже, покращанню стану їх психічно-го здоров'я після госпіталізації з приводу COVID-19 [43].

Отже, КП є поширеними ускладненнями COVID-19, у виникненні яких відіграють роль численні фактори, а також супутня соматична та неврологічна патологія. Враховуючи високу поширеність у популяції цереброваскулярних захворювань, які є фактором ризику судинної деменції, цікавить вивчення стану когнітивних функцій у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), які перенесли COVID-19, вибрання чутливих, адекватних методик когнітивного тестування, що сприятиме кращому моніторингу результатів функціонального відновлення цих хворих. Розуміння патогенетичних аспектів, що лежать в основі розвитку КП у пацієнтів з ЦВЗ, які перенесли COVID-19, видається надзвичайно важливим для призначення адекватної їх корекції.

Мета дослідження. Вивчення особливостей когнітивних функцій у пацієнтів з цереброваскулярними порушеннями, які перенесли COVID-19.

Завдання дослідження:

Вивчити стан когнітивних функцій у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, які перенесли COVID-19.

Провести оцінку методів когнітивного тестування, що сприятиме кращому моніторингу результатів функціонального відновлення цих пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження.

У дослідження увійшли 60 пацієнтів з хронічними порушеннями мозкового кровообігу (ХПКМ) віком від 45 до 85 років (у середньому $53,1 \pm 9,8$ роки), які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні ДУ «ІНПН НАМН України» та амбулаторному лікуванні. Залежно від наявності перенесеного COVID-19 (протягом останніх 6 місяців) пацієнти були розподілені на дві групи: основну (з COVID-19 в анамнезі, $n = 30$) та контрольну (без COVID-19 в анамнезі, $n = 30$). Групи були рівнозначні за віком, статтю, рівнем освіти.

Клінічний діагноз у всіх випадках формулювався як дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) атеросклеротичної, гіпертонічної, частіше змішаної етіології. В основній групі ДЕ II стадії діагностовано у 21 пацієнта, III стадії — у 9. У контрольній групі ДЕ II стадії діагностовано у 20 пацієнтів, III стадії — у 10 пацієнтів. Діагноз встановлювався на підставі вивчення скарг пацієнтів, даних анамнезу життя та хвороби, неврологічного та соматичного статусу, даних нейровізуалізації (комп'ютерної та маг-

нітно-резонансної томографії головного мозку), а також даних ультразвукового дослідження судин головного мозку.

Пацієнтам проводили загальні лабораторні тести (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ліпидограма), інструментальні дослідження (комп'ютерна та/або магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ)). За даними МРТ головного мозку у більшості пацієнтів виявляли численні вогнища лейкоареозу перивентрикулярно і в субкортикальних відділах обох півкуль головного мозку, в окремих випадках спостерігали численні та/або поодинокі лакунарні вогнища, що були розташовані у стратегічних для когнітивних функцій відділах головного мозку: у глибинних відділах білої речовини, у лобній та скроневій частках.

Тривалість АГ у пацієнтів, що спостерігалися, становила від 6 до 23 років. У всіх пацієнтів під час проведення ЕКГ відзначалися ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. За даними ультразвукового дуплексного сканування сонних артерій на шиї спостерігалася ознака атеросклеротичного ураження судин (комплекс інтима-медіа був потовщений, була наявність атеросклеротичних бляшок у просвіті судин).

Для вирішення поставлених завдань дослідження в роботі було застосовано такі методи обстеження: клініко-неврологічний; психодіагностичний (коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination — MMSE); Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA); методику 10 слів, таблиці Шульте, тест заучування парних взаємопов'язаних слів (The Paired Associates Learning Test-PALT)).

З метою оцінки ступеня когнітивних порушень використовували шкалу MMSE, що складається з ряду субтестів, які дозволяють швидко й ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, стан короткочасної, довгочасної пам'яті, функцію мови, гнозису, праксису [44]. Сума балів за субтестами становить загальний бал MMSE. Результат отримували шляхом сумачії балів за кожним із пунктів шкали. Максимальний показник — 30 балів. За даними MMSE, 29—30 балів оцінювали як відсутність порушення когнітивних функцій, 27—28 балів — легкі, 24—26 балів — помірні когнітивні порушення, 20—23 бали — початкова стадія деменції, < 20 — більш виражені стадії деменції.

Оскільки шкала MMSE може мати обмежену чутливість щодо діагностики когнітивних порушень судинного генезу (насамперед довільно-регуляторних розладів), для найповнішого виявлення всього спектра ког-

нітивних дисфункцій ми використовували також шкалу МоСА. Шкала застосовується з метою експрес-оцінки стану когнітивних функцій та дозволяє визначити порушення зорово-конструктивних функцій, пам'яті, уваги, обчислювальних операцій, мови, виконавчих функцій, абстрактного мислення та орієнтовки. Результатом є загальна сума балів за кожним з субтестів шкали. Максимально можлива кількість балів становить 30 балів; 26 та більше балів відповідає нормативному показнику.

Стан когнітивних функцій хворих додатково оцінювали з використанням ряду сучасних нейропсихологічних тестів: методика заучування 10 слів, яка дозволяла дослідити процеси пам'яті (запам'ятовування, збереження і відтворення інформації). Стимулюючий матеріал - 10 слів, не пов'язаних між собою за змістом і емоційно нейтральних. Параметри для оцінювання: обсяг безпосереднього відтворення - кількість слів, відтворених після 1-го пред'явлення (норма - 7 ± 2 слова); обсяг відстроченого відтворення (довготривалої пам'яті) - кількість слів, відтворених через 50-60 хв.

Для оцінки темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, об'єму активної уваги пацієнтів використовували таблиці Шульте. Стимульним матеріалом є 5 чорно-білих таблиць, де розташовано числа від 1 до 25. Середній час виконання завдання за однією таблицею в нормі складає 30-40 сек. Пропуск чисел, помилковий показ цифр свідчить про недостатність концентрації уваги, а зниження темпу та зростання кількості помилок під кінець дослідження - про зниження та виснаження рівня розумової працездатності.

З метою дослідження негайної та відстроченої розпізнавальної пам'яті на вербальні стимули застосовували Тест заучування парних взаємопов'язаних слів (The Paired Associates Learning Test-PALT). Обстежуваному для запам'ятовування пропонували 10 груп парних асоціацій. Після перевірки запам'ятовування кожної групи слів влаштовували перерву на 2 хв., а після пред'явлення п'яти груп - на 30 хв. Зіставлення отриманих результатів у одного і того ж пацієнта при дослідженні проби на запам'ятовування дозволяє судити про збереження механічної і логічної (сислової пам'яті), порівняти показники безпосереднього і опосередкованого запам'ятовування.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням методів варіаційної статистики та прикладної програми Statistica. Достовірність відмінностей між середніми значеннями визначали за критерієм Ст'юдента. Імовірність одержаних результатів оцінювали на рівні значущості не менше 95 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Всі обстежені нами пацієнти скаржилися на головний біль, запаморочення, шум у вухах, голові, хиткість при ході, слабкість у нижніх кінцівках, оніміння дистальних відділів кінцівок, зниження пам'яті, порушення концентрації уваги, зниження фону настрою, підвищену знервованість, порушення нічного сну, загальну слабкість. У неврологічному статусі у пацієнтів виявлено: ослаблену конвергенцію очних яблук, виражені субкортикальні рефлекси, ознаки пірамідної та екстрапірамідної недостатності, патологічні рефлекси згинальної та розгинальної групи, координаторні та чутливі порушення.

Стан когнітивних функцій у пацієнтів з хронічними порушеннями мозкового кровообігу, які перенесли COVID-19, та пацієнтів контрольної групи було оцінено за допомогою шкал MMSE та МоСА.

Аналіз результатів обстеження пацієнтів з допомогою шкали MMSE (табл. 1) показав наступне. У всіх пацієнтів виявлялося зниження показників, що відображають стан функції орієнтування у місці і в часі, сприйняття та пам'яті. Типовими були труднощі під час повторення складної фрази. Більш ніж у 60 % пацієнтів серійний відлік виявився порушеним. Третина пацієнтів при виконанні цього завдання припускала значну кількість помилок, але при вказівці на них прагнула їх виправити.

Як видно з таблиці, у структурі порушень когнітивних функцій за даними шкали MMSE домінували порушення пам'яті, орієнтування, перцептивно-гностичної сфери. У пацієнтів, які мали в анамнезі COVID-19, відзначалося достовірне погіршення усіх показників за шкалою MMSE (орієнтування, пам'яті, рахункових операцій, перцептивно-гностичної сфери). Так, якщо загальний показник когнітивної продуктивності за шкалою MMSE у пацієнтів основної групи становив $23,5 \pm 0,6$ бали, то у пацієнтів контрольної - $25,8 \pm 0,9$ бали. Таким чином, загальний показник когнітивної продуктивності був на 2,3 бали нижче у пацієнтів, які перенесли COVID-19.

Результати вивчення когнітивних функцій за шкалою МоСА наведено у таблиці 2.

Як видно із таблиці, у пацієнтів після перенесеного COVID-19 спостерігалось достовірне погіршення усіх показників за шкалою МоСА (оптико-просторової діяльності, пам'яті, уваги, мови, абстрактного мислення, орієнтування). Середній бал у пацієнтів з перенесеним COVID-19 в анамнезі становив $20,1 \pm 0,5$ бали, у пацієнтів контрольної групи відповідно $23,4 \pm 0,9$ бали.

Стан когнітивних функцій пацієнтів додатково оцінювали також з використанням ряду сучасних нейропсихологічних тестів: методики заучування 10 слів, яка дозволяла дослідити процеси пам'яті (запам'ятовування,

збереження і відтворення інформації); таблиць Шульте, які призначені для оцінки темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, об'єму активної уваги.

З метою дослідження негайної та відстроченої розпізнавальної пам'яті на вербальні стимули застосовували тест заучування парних взаємопов'язаних слів (The Paired Associates Learning Test-PALT), який дозволяє судити про збереження механічної і логічної (сислової пам'яті), порівняти показники безпосереднього і опосередкованого запам'ятовування. Результати проведених досліджень наведено в таблиці 3.

Отримані результати свідчать, що помірні та виражені когнітивні порушення виявляються у всіх пацієнтів з ЦВЗ, які одужали від COVID-19. Відмічається більша вираженість когнітивного дефіциту у даних пацієнтів

в порівнянні з контрольною групою. Когнітивні порушення у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, які перенесли COVID-19, включали в першу чергу порушення уваги, швидкості обробки інформації, короткотривалої пам'яті й виконавчих функцій, у той же час як відстрочена і розпізнавальна пам'ять страждали значно менше. Отже, дані щодо когнітивних порушень, асоційованих з COVID-19, вказують в першу чергу на порушення уваги й виконавчих функцій, що виявляються частіше, ніж виражені розлади пам'яті.

Відмінності, що спостерігаються між показниками MMSE і MoCA, можуть бути пов'язані з більшою чутливістю шкали MoCA щодо виявлення незначних змін у когнітивному функціонуванні. У дослідженні було продемонстровано більш низьку чутливість MMSE щодо

Таблиця 1

Показники продуктивності когнітивних функцій за даними шкали MMSE у пацієнтів основної та контрольної групи

Показник (у балах)	Контрольна група, n=30	Основна група, n=30	p
Орієнтування (макс.10)	8,1±0,2	7,3±0,2	0,006*
Пам'ять (макс. 6)	5,8±0,6	4,5±0,1	0,037*
Рахункові операції (макс. 5)	4,9 ±0,1	4,3±0,2	0,009*
Перцептивно-гносична сфера (макс. 9)	7,0±0,1	7,7±0,3	0,031*
Загальний показник (макс.30)	25,8±0,9	23,5±0,6	0,038*

Примітка: p – достовірність відмінностей відповідно критерію Ст'юдента; *- статистично значущі відмінності при рівні значущості p<0,05.

Таблиця 2

Результати вивчення когнітивних функцій за шкалою MoCA у пацієнтів основної та контрольної групи

Показник (у балах)	Контрольна група, n=30	Основна група, n=30	p
Оптико-просто-рова діяльність, виконавчі функції	3,80±0,12	3,40±0,16	0.050*
Називання предметів	2,8±0,1	2,1±0,3	0,03*
Увага	4,7±0,3	3,9±0,2	0,03*
Річ	1,80±0,12	1,40±0,14	0,034*
Абстрактне мишлення	4,70±0,15	4,10±0,19	0,016*
Орієнтування	5,60±0,05	5,20±0,13	0,006*
Сума балів	23,4±0,9	20,1±0,5	0,002*

Примітка: p – достовірність відмінностей відповідно критерію Ст'юдента; *- статистично значущі відмінності при рівні значущості p<0,05.

Таблиця 3

Результати нейропсихологічних тестів у пацієнтів основної та контрольної групи

Тест	Основна група, n=30	Контрольна група, n=30
Методика 10 слів, слова	28,50 ± 6,40	37,50 ± 4,98*
Таблиці Шульте, секунди	303,50 ± 24,04	249,60 ± 57,45*
PALT (негайна пам'ять), слова	22,50 ± 5,67	25,70 ± 2,91*
PALT (відстрочена пам'ять), слова	46,80 ± 12,86	50,10 ± 11,02

Примітка:*— вірогідність відмінності показників між групами (p< 0,001).

виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, які перенесли COVID-19. Таким чином, впровадження чутливих інструментів когнітивного тестування, таких як MoCA, може допомогти краще оцінити когнітивні функції пацієнтів і, як наслідок, забезпечити кращий догляд і моніторинг результатів функціонального відновлення пацієнтів на COVID-19.

Той факт, що більшість пацієнтів все ще мали когнітивні порушення протягом 6 місяців після перенесеного COVID-19, свідчить про необхідність довготривалого моніторингу й своєчасного лікування цих пацієнтів.

На сьогодні залишається незрозумілим, як довго зберігаються когнітивні порушення після COVID-19 у пацієнтів з цереброваскулярною патологією. Тому необхідні подальші дослідження для оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції в пацієнтів з ЦВЗ, які одужали від COVID-19. Запланована подальша оцінка когнітивних функцій обстежених пацієнтів після перенесеного COVID-19, що дасть можливість краще зрозуміти, чи відбувається відновлення когнітивних функцій з плином часу або когнітивні порушення мають стійкий характер. У будь-якому випадку це вказує на нагальну потребу в систематичному скринінгу когнітивного функціонування пацієнтів з цереброваскулярною патологією, які мають когнітивні порушення після COVID-19 та розробці раціональної лікувальної тактики з включенням нейропсихологічної підтримки, когнітивного тренування.

Висновки.

1. Отримані результати свідчать, що у всіх пацієнтів з ЦВЗ, які одужали від COVID-19, виявляються помірні та

виражені когнітивні порушення. Відмічається більша вираженість когнітивного дефіциту у даних пацієнтів у порівнянні з групою пацієнтів, які не мали COVID-19 в анамнезі. Загальний показник когнітивної продуктивності за шкалою MMSE у пацієнтів основної групи становив $23,5 \pm 0,6$ бали, у пацієнтів контрольної – $25,8 \pm 0,9$ бали. За шкалою MoCA середній бал у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі становив $20,1 \pm 0,5$ бали, у пацієнтів контрольної групи відповідно $23,4 \pm 0,9$ бали. Особливо виражені порушення у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, які перенесли COVID-19, стосувалися уваги, швидкості обробки інформації, короткотривалої робочої пам'яті, у той час як відстрочена пам'ять і розпізнавальна пам'ять страждали значно менше.

2. У дослідженні було продемонстровано більш низьку чутливість шкали MMSE щодо виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, які перенесли COVID-19. У той же час впровадження чутливих інструментів когнітивного тестування, таких як шкала MoCA, може допомогти краще оцінити когнітивні функції пацієнтів і, як наслідок, забезпечити кращий догляд і моніторинг результатів функціонального відновлення пацієнтів на COVID-19.

3. Той факт, що більшість пацієнтів все ще мали когнітивні порушення протягом 6 місяців після перенесеного COVID-19, свідчить про необхідність довготривалого моніторингу й своєчасного лікування цих пацієнтів, що повинно включати також нейропсихологічну підтримку й когнітивні тренування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ / REFERENCES

1. Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021. 16(2). e0246590. doi.org/10.1371/journal.pone.0246590
2. Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P. et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018. 6(3). P. 213-22. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6. PMID: 29508705; PMCID: PMC6709878.
3. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub.2020 Jul 2.
4. Boulay C., Fafi-Kremer S., Castelain V. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit. Care.* 2020. 24(1). P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1. PMID: 32771053; PMCID: PMC7414289.
5. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020. 7(10). P. 875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
6. Romero-Sánchez C., Diaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *The ALBACOV registry. Neurology.* 2020. 95(8). e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937.
7. Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C. et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2020. 65. P. 47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008. 2020. 65. 47-53.
8. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020. 77(8). P. 101801027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
9. Bohmwald K., Gálvez N.M.S., Ríos M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front. Cell. Neurosci.* 2018. 12(386). P. 386. doi:10.3389/fncel.2018.00386.
10. Desforges M., Le Coupanec A., Brison E., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. 807. P. 75-96. doi:10.1007/978-81-322-1777-06.
11. Kim W.-K., Corey S., Alvarez X., Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. *J. Leukoc. Biol.* 2003. 74(5). P. 650-656. doi:10.1189/jlb.0503207.
12. Sankowski R., Mader S., Valdés-Ferrer S.I. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9(28). P. 28. doi:10.3389/fncel.2015.00028.

13. Panariello F., Cellini L., Speciani M., De Ronchi D., Atti A.R. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Wor-king Hypothesis. *Front. Psychiatry*. 2020. 11. P. 582345. doi: 10.3389/fpsy.2020.582345.
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. 181(2). P. 271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Chen R., Wang K., Yu J. et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021. 11. P. 573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095.
16. Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. 117. P. 11727-34. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
17. Lazaroni T.L.N., Raslan A.C.S., Fontes W.R.P. et al. Angiotensin-(1-7)/Mas axis integrity is required for the expression of object recognition memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2012. 97. P. 113-23. doi: 10.1016/j.nlm.2011.10.003.
18. Wang X.-L., Iwanami J., Min L.-J. et al. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2016. 2. P. 16024. doi: 10.1038/npjamd.2016.24.
19. Kehoe P.G., Hibbs E., Palmer L.E., Miners J.S. Angiotensin- III is Increased in Alzheimer's Disease in Association with Amyloid- β and Tau Pathology. *J. Alzheimers Dis.* 2017. 58(1). P. 203-214. doi: 10.3233/JAD-161265. PMID: 28387670.
20. Miners J.S., Ashby E., Van Helmond Z. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angio-pathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008. 34(2). P. 181-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x.
21. Miners S., Ashby E., Baig S. et al. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *Am. J. Transl. Res.* 2009. 1(2). P. 163-77. PMID: 19956428.
22. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res. Ther.* 2020. 12(1). P. 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 3]. *Lancet*. 2020. 395(10223). P. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
24. Chakrabarty T., Torres I.J., Bond D.J., Yatham L.N. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. *J. Affect. Disord.* 2019. 245. P. 679-685. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.018.
25. Duarte P.O., Duarte M.G.F., Pelichek A., Pfrimer K., Ferriolli E., Moriguti J.C., Lima N.K.C. Cardiovascular risk factors and inflammatory activity among centenarians with and without dementia. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017. 29(3). P. 411-417. doi: 10.1007/s40520-016-0603-9.
26. Zheng F., Xie W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychol. Med.* 2018. 48(8). P. 1381-1389. doi: 10.1017/S0033291717003130.
27. Zhou H., Lu S., Chen J. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J. Psychiatr. Res.* 2020. 129. P. 98-102. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
28. Vintimilla R., Hall J., Johnson L., O'Bryant S. The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: A cross-sectional study of the HABLE cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(19). e15605. doi:10.1097/MD.00000000000015605.
29. Han H.B., Lee K.E., Choi J.H. Functional Dissociation of θ Oscillations in the Frontal and Visual Cortices and Their Long-Range Network during Sustained Attention. *eNeuro*. 2019. 6(6). ENEURO.0248-19.2019. doi:10.1523/ENEURO.0248-19.2019.
30. Mitko A., Rothlein D., Poole V. et al. Individual differences in sustained attention are associated with cortical thickness. *Hum. Brain Mapp.* 2019. 40(11). P. 3243-3253. doi:10.1002/hbm.24594.
31. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care Lond. Engl.* 2019. 23. 352. doi:10.1186/s13054-019-2626-z.
32. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K. et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit. Care Med.* 2013. 41. S81-98. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16946.
33. Mikkelsen M.E., Christie J.D., Lanken P.N. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. 185. P. 1307-1315. doi:10.1164/rccm.201111-20250C.
34. Beaud V., Cottaz-Herbette S., Dunet V. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2021. 92. P. 67-568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173.
35. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. 171(4). P. 340-7. doi: 10.1164/rccm.200406-7630C.
36. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit. Care*. 2020. 24(1). P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.
37. Hopkins R.O., Gale S.D., Weaver L.K. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Brain Inj.* 2006. 20(3). P. 263-71. doi: 10.1080/02699050500488199.
38. Maydych V. The Interplay Between Stress, Inflammation, and Emotional Attention: Relevance for Depression. *Front Neurosci.* 2019. 13. P. 384. doi: 10.3389/fnins.2019.00384.
39. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020. 324(6). P. 603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
40. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020. 81. e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.
41. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020. 371. m3981. doi: 10.1136/bmj.m3981.
42. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021. 46. P. 39-48. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019.
43. Vinkers C.H., van Amelsvoort T., Bisson J.J. et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020. 35. P. 12-16. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.05.003.
44. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical // *J. Psychiatr. Res.* - 1975. - Vol. 12. - P. 189-198.

Стаття надійшла до редакції / The article was received by the editors 11.09.2023
Стаття рекомендована до друку / The article is recommended for printing 20.10.2023

COGNITIVE DISORDERS OF PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISORDERS WHO SUFFERED FROM COVID-19

Mischenko Vladyslav

¹State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Akademika Pavlova, 46, Kharkiv, Ukraine, 61068, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, a Head of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation

²Kharkiv National University be V. N. Karazin, sq. Svobody, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

e-mail: 1976mv@ukr.net,

ORCID ID: 0000-0003-0429-8572

Dmytriieva Olena¹

MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation;

e-mail: dmitrieva.h@gmail.com,

ORCID ID: 0009-0006-5595-1390

Zdesenko Iryna¹

MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation;

e-mail: zdesenkoiv@gmail.com,

ORCID ID: 0000-0001-8811-2004

Lehka Mariia¹

junior researcher of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation,

e-mail: lehka_mariia@meta.ua,

ORCID ID: 0009-0000-0184-9324

The purpose of the research was to study the features of cognitive functions in COVID-19 patients with chronic cerebrovascular disorders. It has been discovered, that by all patients, who have recovered from COVID-19, moderate and severe cognitive impairments were identified. In this group of patients a significant progression of cognitive deficit was noted in compared to the group of patients without COVID-19. The main forms of disorders in COVID-19 patients with cerebrovascular pathology, were violations of attention and decreasing of information processing speed, and disorders of short-term working memory, instead long-term memory and recognition memory suffered much less. Our research demonstrated better sensitivity of the MoCA scale for detecting cognitive impairment in COVID-19 patients with cerebrovascular pathology. The majority of patients had cognitive impairment within 6 months after recovery from COVID-19, what indicated the necessity for long-term monitoring and timely treatment of these patients.

Key words: *COVID-19, cognitive disorders, cerebrovascular pathology.*