



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 614.2: 616.831-005.4: 616.98

DOI: 10.53498/24094498_2023_2_3

С.К. Акшулаков¹, М.С. Бекбосынова², Е.Б. Адильбеков¹, С.Г. Медуханова¹, Ж.Г. Байтурлин¹,
А.Ж. Бейсенбаева², А.Г. Джолдыбаева², Д.А. Батырханов¹, С.А. Утеуова¹, Г.К. Акшулакова¹,
А.Е. Абжанова³, А.Б. Бахтияр²

¹ АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

² НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Казахстан

³ АО «Больница медицинского центра управления делами Президента» г. Астана, Казахстан

АНАЛИЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID-19

Введение. Симптомы инфекции COVID-19 могут сохраняться в течение нескольких месяцев и определяются в клинических рекомендациях как продолжающийся симптоматический COVID-19 (признаки и симптомы через 4 -12 недель после начала) или пост-COVID-19-синдром (>12 недель после начала). Эти симптомы коллективно называют длинным ковидом или long COVID. Long COVID характеризуется рядом проявлений в различных системах органов, включая утомляемость, одышку и когнитивные нарушения.

Мало что известно о результатах разных методов исследования, сделанных пациентам после перенесенного COVID-19, например, МРТ диагностики или электроэнцефалографии (ЭЭГ). Целью нашего исследования было выявить маркеры, указывающие на когнитивные нарушения пациентов с long COVID при проведении не только традиционной шкалы по оценке когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessments тест - MoCA тест) но и других инструментальных методов исследования.

Методы. 70 пациентов с long COVID проспективно были оценены по шкалам и прошли инструментальные методы исследования (полисомнография, ЭЭГ, УЗДГ сосудов шей, КТ и МРТ перфузия головного мозга). Когорта была разделена на две группы в зависимости от тяжести течения перенесенной коронавирусной инфекции: группа А - легкая и средняя степень тяжести (50 пациентов), и группа Б - тяжелое состояние (20 пациентов).

Результаты. При сравнении результатов когнитивного скрининга в двух группах статистически значимым оказались шкала MMSE и некоторые характеристики инструментальных методов: полисомнографии, УЗДГ сосудов шей.

Заключение. Однако память, как комплекс познавательных способностей и высших психических функций, сохранила функции к воспроизведению знаний, но не накоплению, для применения умений и навыков. В основном нарушения были в части снижения скорости обработки информации и запоминания. Но данные изменения коррелируют с *Ipso facto* возрастными изменениями пациентов чем с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: long COVID-19, когнитивные нарушения, МРТ диагностика, КТ диагностика, полисомнография, электроэнцефалография, МОСА тест.

Ведение

Новый коронавирус, заражающий человека (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 [SARS-CoV-2]), вызывает полиорганное заболевание (COVID-19), которое может поражать и центральную нервную систему [1, 2].

Симптомы инфекции COVID-19 могут сохраняться в течение нескольких месяцев и определяются в клинических рекомендациях как продолжающийся симптоматический COVID-19 (признаки и симптомы через 4 -12 недель после начала) или пост-COVID-19-синдром (>12 недель после



начала). Эти симптомы коллективно называют длинным ковидом или long COVID. Long COVID характеризуется рядом проявлений в различных системах органов, включая утомляемость, одышку и когнитивные нарушения, часто с периодами хорошего самочувствия, сменяющимися рецидивами.

Сообщалось о продолжительных симптомах COVID-19, включая усталость, когнитивные нарушения и расстройства настроения [3-7].

Появляется все больше свидетельств того, что у пациентов с разными степенями тяжести течения COVID-19 симптомы могут сохраняться после острой фазы и переходить в раннюю хроническую фазу. Эту длительную патологию COVID-19 часто называют «long COVID». В то же время, исследования клинических случаев показали, что у людей с COVID-19 могут быть различные неврологические проблемы. А точная и доступная оценка когнитивных функций у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, приобретает все большее значение как для общественного, так и для индивидуального здоровья.

Мало что известно о результатах разных методов исследования, сделанных пациентам после перенесенного COVID-19, например, магнитно-резонансной томографической (МРТ) диагностики или электроэнцефалографии (ЭЭГ). Целью нашего исследования было выявить маркеры, указывающие на когнитивные нарушения пациентов с long COVID при проведении не только традиционной шкалы по оценке когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessments тест - MoCA тест), но и других инструментальных методов исследования.

Метод

70 пациентам с long COVID проведена компьютерная томографическая перфузия (КТ-перфузия) (аппарат «Prime Aquilion» 160 срезовой, компания «Canon»), магнитно-резонансно томографическая перфузия (МРТ-перфузия) головного мозга («Signa Architect» 3T, компания GE), ЭЭГ (аппарат ЭЭГ Nicolet/Nicolet One EEG Systems, США 2009 г.), полисомнография (полисомнологическая система SOMNOlab 2, Loewenstein medical, Германия), УЗДГ брахиоцефальных артерий (аппарат УЗИ эксперт-

ного класса Toshiba Aplio 400, Япония), а также оценка шкалами: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), шкала Рэнкина, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (PSQI), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Пациенты отбирались из числа проходивших обследование на базе АО «Кардиохирургический центр» случайным методом, имевших жалобы на когнитивные изменения после госпитализации по поводу COVID-19. Они направлялись на дополнительное обследование в АО «Национальный центр нейрохирургии», исследование проводили 3 сертифицированных невролога. Все исследования кроме полисомнографии проводились на базе АО «Национальный центр нейрохирургии» г. Астана, полисомнография проводилась на базе РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан» г. Астана.

Статистический анализ

Данные были проанализированы ретроспективно по результатам исследования. Для описания характеристик пациентов использовалась описательная статистика. Большинство переменных были непрерывными, поэтому они были выражены в виде средних значений и стандартных отклонений. В отношении категориальных переменных, то они были представлены в виде чисел наблюдений и процентов. Когорта была разделена на две группы в зависимости от тяжести течения перенесенной коронавирусной инфекции: группа А - легкая и средняя степень тяжести (50 пациентов), а группа Б - тяжелое состояние (20 пациентов). Критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни использовались для изучения непрерывных переменных в разных группах в зависимости от того, были ли выполнены допущения для параметрического теста или нет. Для категориальной переменной пола использовались критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера в зависимости от предположений и качества данных. Весь статистический анализ был выполнен с использованием STATA 16.1. Уровень значимости был установлен на уровне 0,05.



Результаты

Таблица 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ЖАЛОБЫ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Демографические показатели	Возраст, лет	57 (± 14)
	Пол, n (%)	
	Женский	48 (69%)
	Мужской	22 (31%)
Анамнез (коморбидность)	Курение	8 (11%)
	Алкоголь	16 (23%)
	Инфаркт миокарда	2 (3%)
	Инсульт	6 (8%)
	Аритмия/НПС	6 (8%)
	Сахарный диабет	11 (16%)
	Гипотиреоз/Тиреотоксикоз	11 (16%)
	Атеросклероз	2 (3%)
	ХОБЛ/Бронхиальная астма	6 (8%)
	Артериальная гипертензия	15 (21%)
Жалобы	Снижение памяти	70 (100%)
	Слабость	66 (94%)
	Одышка	42 (60%)
	Головная боль	29 (41%)
	Снижение аппетита	18 (26%)
	Сердцебиение	15 (21%)
	Миалгия	8 (11%)
	Головокружение	8 (11%)
	Чувство нехватки воздуха	7 (10%)
	Отсутствие запаха	7 (10%)
	Диарея	7 (10%)
	Утомляемость	7 (10%)
	Отсутствие вкуса	5 (7%)
	Боль в суставах	4 (6%)
	Нарушение сна	4 (6%)
	Кожные проявления	1 (1%)
	Тревога	1 (1%)

Средний возраст пациентов составил 57 лет (± 14), мужчин 22 и женщин 48, и составили 31% и 69% соответственно. 50 пациентов (71%) пере-

несли COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, 20 пациентов (29%) перенесли COVID-19 в тяжелой степени (табл. 1).

В анамнезе чаще всего встречалось употребление алкоголя 23%, курение 11%. Среди заболеваний в анамнезе были сахарный диабет и заболевания щитовидной железы по 11%, инсульт, аритмия сердца и заболевания дыхательной системы по 6%, инфаркт миокарда и атеросклероз по 2% и больше всего 15% пациентов страдали от артериальной гипертензии.

Жалоба на когнитивные нарушения являлась критерием отбора, поэтому у всех 70 пациентов была жалоба на разные степени нарушения памяти. Среди других жалоб чаще всего были жалобы на слабость (94%) и отдышку (60%). Другие жало-

бы, свойственные при COVID-19, были: головная боль (41%), снижение аппетита (26%), сердцебиение (21%), миалгия (11%), головокружение (11%), отсутствие вкуса (7%), боль в суставах (6%), нарушение сна (6%), чувство нехватки воздуха (10%), отсутствие запаха (10%), диарея (10%) и утомляемость (10%). Меньше всего пациенты жаловались на кожные проявления (1%) и чувство тревоги (1%).

Отмечена статистически значимая разница в возрасте пациентов в группах сравнения (табл. 2). Пациенты с тяжелыми случаями коронавируса были старше ($p=0,0046$).

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ УЗДГ СОСУДОВ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	p-значение
Возраст, лет	57 (± 14)	54 (± 14)	65 (± 14)	0,0046
Пол, n (%)				0,464
Женский	48 (69)	33 (66)	15 (75)	
Мужской	22 (31)	17 (34)	5 (25)	
Комплекс интима-медиа сонной артерии, мм	0,103 ($\pm 0,02$)	0,098 ($\pm 0,02$)	0,115 ($\pm 0,02$)	0,058
Скорость крови в сонных артериях (слева)	0,466 ($\pm 0,1$)	0,468 ($\pm 0,11$)	0,462 ($\pm 0,09$)	0,808
Скорость кровотока в сонных артериях (справа)	0,445 ($\pm 0,1$)	0,442 ($\pm 0,09$)	0,454 ($\pm 0,12$)	0,629
Скорость кровотока по внутренней сонной артерии (слева)	0,463 ($\pm 0,08$)	0,461 ($\pm 0,08$)	0,469 ($\pm 0,1$)	0,701
Скорость кровотока по внутренней сонной артерии (справа)	0,503 ($\pm 0,08$)	0,493 ($\pm 0,09$)	0,528 ($\pm 0,07$)	0,114
Скорость кровотока по наружной сонной артерии (слева)	0,558 ($\pm 0,06$)	0,55 ($\pm 0,06$)	0,576 ($\pm 0,06$)	0,108
Скорость кровотока по наружной сонной артерии (справа)	0,528 ($\pm 0,06$)	0,518 ($\pm 0,05$)	0,555 ($\pm 0,07$)	0,021
Скорость кровотока в парных артериях (слева)	0,259 ($\pm 0,06$)	0,26 ($\pm 0,06$)	0,256 ($\pm 0,06$)	0,768
Скорость кровотока в парных артериях (справа)	0,256 ($\pm 0,07$)	0,249 ($\pm 0,06$)	0,273 ($\pm 0,09$)	0,247
Диаметр позвоночных артерий (слева)	0,33 ($\pm 0,05$)	0,327 ($\pm 0,05$)	0,337 ($\pm 0,04$)	0,423
Диаметр позвоночных артерий (справа)	0,30 ($\pm 0,05$)	0,30 ($\pm 0,05$)	0,29 ($\pm 0,04$)	0,238
Атеробляшка (слева)	8,6 ($\pm 15,4$)	6 ($\pm 14,7$)	15,1 ($\pm 15,6$)	0,025
Атеробляшка (справа)	9,3 ($\pm 15,6$)	5,8 ($\pm 13,1$)	18,2 (± 18)	0,002



При исследовании УЗДГ брахиоцефальных артерий комплекс интима-медиа сонных артерий в группе Б составил 0,115 мм, а в группе А - в среднем 0,098 мм, и разница имела пограничную значимость ($p=0,058$). Однако скорость кровотока по наружной сонной артерии справа показала заметное различие между группами ($p=0,021$), расхождение на левой стороне не было статистически значимым (0,108). Атеробляшки как слева, так

и справа были более чем в 2 раза больше в группе Б, $p=0,025$ и $p=0,002$ соответственно.

Сравнение результатов когнитивного скрининга в двух группах представлено в табл. 3. Тест HADS на тревожность, HADS-тест на депрессию, МОСА, NIHSS и шкала Рэнкина не показали статистически значимой разницы в двух группах. Тест MMSE показал заметное расхождение в группах интересов ($p = 0,029$); однако из-за допущений использовался непараметрический точный критерий Фишера.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	p-значение
HADS (тревога), n (%)				0,282
Норма	44 (63)	34 (68)	10 (50)	
Субклиническая тревога	13 (18,5)	9 (18)	4 (20)	
Клинически значимое беспокойство	13 (18,5)	7 (14)	6 (30)	
HADS (депрессия), n (%)				0,221
Норма	45 (64)	34 (68)	11 (55)	
Субклиническая депрессия	13 (19)	10 (20)	3 (15)	
Клинически значимая депрессия	12 (17)	6 (12)	6 (30)	
МОСА, n (%)				0,492
Норма	16 (23)	12 (24)	4 (20)	
Не норма	54 (77)	38 (76)	16 (80)	
MMSE, n (%)				0,029
Нет	15 (21)	11 (22)	4 (20)	
Легкие когнитивные нарушения	17 (24)	14 (28)	3 (15)	
Умеренные когнитивные нарушения	32 (46)	24 (48)	8 (40)	
Легкая деменция	6 (9)	1 (2)	5 (25)	
NIHSS, n (%)				0,714
Удовлетворительное состояние	69 (98)	49 (98)	20 (100)	
Легкие неврологические расстройства	1 (2)	1 (2)	0	
Шкала Рэнкина, n (%)				0,056
Степень 0	54 (77)	42 (84)	12 (60)	
Степень 1	12 (17)	7 (14)	5 (25)	
Степень 2	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
Степень 3	1 (2)	0	1 (5)	

Результаты полисомнографии когорты и сравнения двух групп представлены в таблице 4. Среднее насыщение составило 94,8 в группе А и 93,4 в группе В и показало статистически

значимую разницу ($p=0,0008$). Можно оценить, что разница в БДГ-сне была заметна в двух группах: в легкой и средней степени - 18,1, а в тяжелой - 12,6 ($p=0,053$).

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛИСОМНОГРАФИИ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	p-значение
Апноэ обструктивного генеза	22,8 (42,6)	23,4 (37,7)	21,5 (53,8)	0 . 869
Гипопноэ обструктивного генеза	1,61 (3,4)	1,79 (3,76)	1,15 (2,32)	0 . 478
Апноэ центрального происхождения	6,04 (14,7)	5,02 (13,6)	8,55 (17,4)	0 . 370
Индекс апноэ гипопноэ в час	6,04 (7,7)	5,57 (6,9)	7,19 (9,4)	0 . 432
обструктивный индекс АНИ	3,54 (6,15)	3,66 (5,67)	3,25 (7,37)	0 . 803
Центральный АНИ	0,84 (1,82)	0,69 (1,67)	1,21 (2,14)	0 . 285
Индекс десатурации в час	4,26 (5,69)	3,61 (4,98)	5,87 (7,03)	0 . 136
Храп %	9,98 (16,6)	9,54 (17,2)	11,1 (15,6)	0 . 737
Самое продолжительное апноэ во сне	30,9 (21,2)	30,6 (21,7)	31,6 (20,6)	0 . 866
Индекс периодических движений нижних конечностей (в час)	29,3 (30,7)	29,4 (32,9)	29,1 (25,3)	0 . 973
Средняя насыщенность	94,4 (1,6)	94,8 (1,3)	93,4 (1,9)	0 . 0008
Минимальная насыщенность	82,9 (5,9)	83,6 (5,4)	81,2 (7,1)	0 . 130
Средняя частота сердечных сокращений в минуту	64,2 (7,8)	63,1 (7,9)	66,9 (7,2)	0 . 062
Патология, n (%)				0 . 115
Нет	45 (64)	35 (70)	10 (50)	
Да	25 (36)	15 (30)	10 (50)	
Латентность сна, n (%)				0 . 597
Не расширен	35 (50)	24 (48)	11 (55)	
Расширенный	35 (50)	26 (52)	9 (45)	
Стадия сна	9,69 (7,15)	9,77 (7,13)	9,5 (7,37)	0 . 889
Глубокие стадии сна	9,77 (6,92)	10,1 (6,7)	9,05 (7,54)	0 . 581
быстрый сон	16,4 (10,7)	18,1 (12,1)	12,6 (4,3)	0 . 053
медленный сон	64,2 (14,6)	63,1 (16,1)	66,8 (10,2)	0 . 350
Частота микроактиваций (индекс в час)	20,2 (8,1)	20,9 (8,7)	18,6 (6,4)	0 . 296
Заключение, n (%)				0 . 154
низкий риск обструктивных нарушений сна	55 (80)	39 (78)	16 (80)	



легкий синдром обструктивного апноэ сна	7 (10)	6 (12)	1 (5)	
синдром обструктивного апноэ сна средней степени тяжести	4 (6)	4 (8)	0	
тяжелый синдром обструктивного апноэ сна	1 (1)	0	1 (5)	
синдром умеренного апноэ сна	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
Хроническая ночная гипоксемия, n (%)				0 . 194
Нет	67 (96)	49 (98)	18 (90)	
Да	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
Синдром периодических движений нижних конечностей во сне, n (%)				0 . 350
Нет	51 (73)	38 (76)	13 (65)	
Да	19 (27)	12 (24)	7 (35)	

КТ была выполнена 22 пациентам из этой когорты. Результаты этого обследования и сравнения по группам представлены в таблице 5. Однако средняя скорость кровотока и время транзита

были разными в двух группах, р-значения не показали статистической значимости.

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ КТ (N = 22)

Характеристика	Итого (n = 22)	Группа А (n = 19)	Группа Б (n = 3)	р-значение
Возраст, лет	56 (±13)	56 (±14)	58 (±15)	0,871
Пол, n (%)				0,571
Женский	12 (55)	10 (53)	2 (67)	
Мужской	10 (45)	9 (47)	1 (33)	
Мозговой кровоток (справа), мл/100 мин	34,7 (±10,9)	35,9 (±11,3)	27 (±4)	0,166
Мозговой кровоток (слева), мл/100 мин	35,1 (±11,4)	36,2 (±11,8)	28 (±4)	0,255
Мозговой объем крови (справа), мл/100 г	2,3 (±0,5)	2,4 (±0,5)	1,8 (±0,8)	0,166
Церебральный объем крови (слева), мл/100 г	2,3 (±0,5)	2,4 (±0,5)	1,97 (±0,7)	0,256
Среднее время прохождения (справа), сек	4,1 (±0,8)	4,2 (±0,8)	3,6 (±1,3)	0,564
Среднее время прохождения (слева), сек	4,2 (±1,1)	4,3 (±0,9)	3,8 (±1,3)	0,726
Время до пика (справа), сек	16,3 (±3,3)	16,3 (±3,2)	16,6 (±4,4)	0,916
Время до пика (слева), сек	16,5 (±3,3)	16,4 (±3,3)	16,8 (±4,4)	0,983



Перфузия, n (%)				0,442
Обычный	5 (23)	5 (26)	0	
олигемия	17 (77)	14 (74)	3 (100)	

Небольшое количество пациентов прошли МРТ-обследование (n=12). Из-за небольшого количества и допущений тестов были проведены

только непараметрические статистические тесты. Ни по одному из признаков не было выявлено существенных различий в группах (табл. 6).

Таблица 6

РЕЗУЛЬТАТЫ МРТ (N = 12)

Характеристика	Итого (n = 12)	Группа А (n = 10, 83%)	Группа Б (n = 2, 17%)	p-значение
Спектроскопия, n (%)				
Обычный	12 (100)	10 (100)	2 (100)	
Внутричерепная гипертензия, n (%)				0,682
Нет	10 (83)	8 (80)	2 (100)	
Да	2 (17)	2 (20)	0	
Микроангиопатия, n (%)				0,318
Нет	2 (17)	1 (10)	1 (50)	
Да	10 (83)	9 (90)	1 (50)	
Арахноидальная киста, n (%)				0,682
Нет	10 (83)	8 (80)	2 (100)	
Да	2 (17)	2 (20)	0	
Атрофия головного мозга, n (%)				0,167
Нет	11 (92)	10 (100)	1 (50)	
Да	1 (8)	0	1 (50)	
Гипоперфузия, n (%)				0,833
Нет	11 (92)	9 (90)	2 (100)	
Да	1 (8)	1 (10)	0	
Стеноз, n (%)				0,833
Нет	11 (92)	9 (90)	2 (100)	
Да	1 (8)	1 (10)	0	

Всем больным проводилось электроэнцефалографическое исследование. Результаты представлены в таблицах 7, 8 и 9. В таблице 7 представлены результаты тета-волн, их тип, амплитуда и распо-

ложение. Статистически значимой разницы между группами сравнения по степени тяжести не было.



Таблица 7

ТЕТА ВОЛНЫ

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	р-значение
Тип, n (%)				0,194
единственное число	30 (43)	19 (38)	11 (55)	
фрагментарный	40 (57)	31 (62)	9 (45)	
Амплитуда тета-волны, n (%)				0,167
= < 30 мкВ	27 (39)	17 (34)	10 (50)	
31 - 60 мкВ	31 (44)	22 (44)	9 (45)	
>= 60 мкВ	12 (17)	11 (22)	1 (5)	
Фронт, n (%)				0,137
Нет	5 (7)	2 (4)	3 (15)	
Да	65 (93)	48 (96)	17 (85)	
Центр, n (%)				0,679
Нет	4 (6)	3 (6)	1 (5)	
Да	66 (94)	47 (94)	19 (95)	
Теменная, n (%)				0,321
Нет	66 (94)	48 (96)	178(90)	
Да	4 (6)	2 (4)	2 (10)	
Затылочная, n (%)				0,642
Нет	67 (96)	48 (96)	19 (95)	
Да	3 (4)	2 (4)	1 (5)	
Временная, n (%)				0,545
Нет	57 (82)	41 (82)	16 (80)	
Да	13 (18)	9 (18)	4 (20)	

Точный критерий Фишера выявил статистически значимую разницу в патологии тета-волн в височной доле головного мозга ($p=0,029$). В отношении вертексного потенциала, сонных вер-

тен и К-комплекса, ни одна из наблюдаемых характеристик не показала заметных расхождений в группах сравнения.

Таблица 8

ПАТОЛОГИЯ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	р-значение
Тета-волны, n (%)				0,396
Да	35 (50)	26 (52)	9 (45)	
Нет	35 (50)	24 (48)	11 (55)	

Фронтальная, n (%)				0,603
Нет	28 (40)	20 (40)	8 (40)	
Да	42 (60)	30 (60)	12 (60)	
Центральная, n (%)				0,208
Нет	42 (60)	32 (64)	10 (50)	
Да	28 (40)	18 (36)	10 (50)	
Теменная, n (%)				0,309
Нет	44 (63)	30 (60)	14 (70)	
Да	26 (37)	20 (40)	6 (30)	
Затылочная, n (%)				0,214
Нет	55 (79)	41 (82)	14 (70)	
Да	15 (21)	9 (18)	6 (30)	
Временная, n (%)				0,029
Нет	55 (79)	36 (72)	19 (95)	
Да	15 (21)	14 (28)	1 (5)	

Таблица 9

ТРАНЗИТЫ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	р-значение
Вершинный потенциал, n (%)				
Фронтальная, n (%)				0,121
Нет	6 (9)	6 (12)	0	
Да	64 (91)	44 (88)	20 (100)	
Центральная, n (%)				0,251
Нет	4 (6)	4 (8)	0	
Да	66 (94)	46 (92)	20 (100)	
Теменная, n (%)				0,286
Нет	69 (98)	50 (100)	19 (95)	
Да	1 (2)	0	1 (5)	
Затылочная, n (%)				
Нет	70 (100)	50 (100)	20 (100)	
Временная, n (%)				0,268
Нет	62 (89)	43 (86)	19 (95)	
Да	8 (11)	7 (14)	1 (5)	
Спящие шпиндели				
Амплитуда волн, n (%)				0,092
= < 30 мкВ	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
31 - 60 мкВ	42 (60)	28 (56)	14 (70)	
>= 60 мкВ	25 (36)	21 (42)	4 (20)	



Фронтальная, n (%)				0,556
Нет	6 (9)	4 (8)	2 (10)	
Да	64 (91)	46 (92)	18 (90)	
Центральная, n (%)				0,679
Нет	4 (6)	3 (6)	1 (5)	
Да	66 (94)	47 (94)	19 (95)	
Теменная, n (%)				0,026
Нет	60 (86)	40 (80)	20 (100)	
Да	10 (14)	10 (20)	0	
Затылочная, n (%)				0,714
Нет	69 (99)	49 (98)	20 (100)	
Да	1 (1)	1 (2)	0	
Временная, n (%)				0,361
Нет	56 (80)	41 (82)	15 (80)	
Да	14 (20)	9 (18)	5 (20)	
Индекс, n (%)				0,565
Низкий	15 (21)	11 (22)	4 (20)	
Другой	55 (79)	39 (78)	16 (80)	
К-комплекс				
Фронтальная, n (%)				0,556
Нет	5 (7)	4 (8)	1 (5)	
Да	65 (93)	46 (92)	19 (95)	
Центральная, n (%)				0,339
Нет	34 (49)	23 (46)	11 (55)	
Да	36 (51)	27 (54)	9 (45)	
Теменная, n (%)				0,444
Нет	64 (92)	45 (90)	19 (95)	
Да	6 (8)	5 (10)	1 (5)	
Затылочная, n (%)				0,493
Нет	68 (97)	49 (98)	19 (95)	
Да	2 (3)	1 (2)	1 (5)	
Временная, n (%)				0,175
Нет	65 (93)	45 (90)	20 (100)	
Да	5 (7)	5 (10)	0	

Обсуждение

Из-за первичных и вторичных энцефалопатических признаков инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 могут проявляться как краткосрочные, так и долгосрочные когнитивные последствия в пределах психоэмоциональных нарушений (дисрегуляторный синдром) и амнезии, которые обуславливают негативный прогноз [8].

В острой фазе около трети больных испытывали нарушение памяти, концентрации

или внимания [9]. После перенесенного заболевания около одной пятой всех пациентов имели одно или несколько из вышеупомянутых когнитивных нарушений. Автор Helms J и др., в своей статье от 2020 года в журнале *The New England Journal of Medicine* указывают, что у выписанных пациентов с COVID-19 были обнаружены дисрегуляторный синдром, состоящий из «невнимательности, дезориентации или плохо организованных движений в ответ на команду». По мере появ-



ления более необычных симптомов постепенно становилось ясно, что COVID-19 может поражать самые разные органы и ткани. В связи с чем, задачей данной статьи было проведение инструментальных исследований для выявления маркеров, указывавших на поражение когниции [10].

Среди инструментов скрининга когнитивных нарушений краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) являются эффективными методами для выявления глобальных когнитивных нарушений после COVID-19 [11].

Изначально предполагалось, что показатели MoCA будут более чувствительны и выявят расхождение между группами. Так, по MoCA 77% из всех пациентов и 80% пациентов из группы Б набрали меньше 26 баллов, что свидетельствует о наличии нарушений у данной категории пациентов. Тогда как по MMSE 50% пациентов в группе А и 65% пациентов в группе Б были оценены как с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. Далее, у 6 пациентов из 70 была выявлена легкая деменция, 5 из которых среди пациентов, переболевших с тяжелой степенью COVID-19. Соответственно статистически расхождение по MMSE выявилось ($p < 0.029$).

Однако кокрановский обзор не нашел доказательств, подтверждающих существенной роли MMSE как самостоятельного теста при однократном проведении в выявлении легких когнитивных нарушений у пациентов, у которых может развиться деменция [12].

В данном исследовании пациенты дополнительно были оценены и другими шкалами. Принимая во внимание, что присоединение психоэмоциональных нарушений способно усугублять выраженность когнитивных расстройств из-за повышения уровня тревоги, свойственных пациентам после коронавирусной инфекции, пациенты также были индивидуально оценены по шкалам HADS-тревоги и депрессии.

Однако у 30% пациентов в группе Б в результате оценки HADS-тестом выявилась клинически выраженная тревожность и депрессия против 12% среди группы А, значительной статистической разницы между группами среди пациентов, переболевших с тяжелой степенью COVID-19, не выявлено не было.

В литературе большое количество сообщений о нарушении когнитивной функции у пациентов [13,14], перенесших COVID-19, более того субъективно пациенты сами предъявляют жалобу на на-

рушение памяти после перенесенной коронавирусной инфекции.

Так, например, результаты крупного интернет-исследования, в котором приняли участие 84 285 участников, выздоровевших от COVID-19, свидетельствуют о более высокой частоте когнитивной дисфункции по сравнению с контрольной группой [13].

В отношении жалоб пациентов, в большинстве они были на дефицит рабочей памяти, смещении установок, рассеянное внимание и сложность вникания, при этом у большинства пациентов проявлялись симптомы от легкой до умеренной степени тяжести [14].

При сборе анамнеза и просмотре историй болезни пациентов во время их пребывания в инфекционной больнице по поводу COVID-19, другие неврологические нарушения тоже описывались, такие как парезы, нарушения чувствительности, атаксия и др. Неврологический статус пациентов оценивался по шкале NIHSS. На момент оценки легкая степень нарушения выявилась только у 1 пациента. Отсутствие очаговой симптоматики можно объяснить тем, что пациенты отбирались по истечении острой фазы и выписанных в удовлетворительном состоянии, однако целью исследования было оценить и стойкие очаговые нарушения. По шкале Рэнкин у 77% пациентов не были выявлены симптомы, в целом 3 пациента были оценены как 2 балла с легкими нарушениями жизнедеятельности и только 1 пациент с группы Б был оценен в 3 балла с умеренными нарушениями жизнедеятельности.

При ночном апноэ разной продолжительности происходит снижение минимальной сатурации. И чем длиннее апноэ, тем ниже минимальная сатурация и тем ниже показатели средней сатурации. В группе А средняя сатурация составляла 94,8%, в группе Б она соответственно снижена до 93,4%.

У пациентов, перенесших COVID-19, отмечались нарушения центральной нервной системы (сложности с засыпанием, беспокойный сон, страх смерти и т.д.) и проведенное исследование полисомнографией статистически достоверно показывает снижение процента REM-сна (Rapid Eye Movement sleep) в общей доле сна ($p < 0.053$). Известно, что именно REM-сон отвечает за психологический отдых пациента [15]. В норме доля REM-сна в общей доле сна составляет 20-25% [16]. В группе А он составлял в среднем 18,1%, в группе Б всего 12,6%.



Количество сердечных сокращений у группы А 63,1/мин, у группы Б происходит учащение ЧСС до 66,9/мин, что является неблагоприятным признаком.

Индекс апноэ/гипопноэ центрального характера, связанный с проблемами сердечно-сосудистой и центральной нервной системы в группе Б повышен, в сравнении с группой А - 1,21 и 0,69 соответственно, хотя и входит в границы нормы, но статистической достоверности не выявлено.

В результате исследования выявлено, что у 52 (74,2 %) пациентов ЭЭГ в пределах нормы. У 18 (25,7 %) пациентов отмечаются изменения: из которых у 12 пациентов в возрасте от 82 до 52 лет регистрируются следующие изменения: альфа ритм фрагментарного характера или с низким индексом представленности медленноволновой активности (МВА) в виде тета и тета-дельта волн, фрагментарных, коротких б/с всплеск, в бодрствовании и во сне, с единичными острыми волнами, и у 6 пациентов в возрасте от 62 до 22 лет отмечаются изменения во время проведения функциональных проб в виде всплеск тета волн, амплитудой до 120-200 мкВ. У всех 18 пациентов изменения регистрируются преимущественно в лобно-центрально-височных отведениях. При проведении ЭЭГ исследования провокации приступов не отмечались.

Такие изменения в виде МВА [17-19] периодического и продолженного характера, с единичными острыми волнами [17, 18, 20], двусторонние и симметричные, двусторонние и асимметричные, односторонние, регистрирующиеся при проведении ФП [19], в бодрствовании и во сне, в большей степени отмечаются по данным различных международных исследований у пациентов с положительными результатами COVID-19.

КТ и МРТ перфузия головного мозга в связи с противопоказаниями проведены не всем пациентам. Однако показатели в группе Б были хуже и соответствовали изменениям которые выявляются при сосудистых нарушениях головного мозга (множественные поражения белого вещества головного мозга, микрокровоизлияния, микроинфаркты, кортикальный поверхностный сидероз и т.д.), которые в свою очередь приводят к когнитивным нарушениям. На нейровизуализации не выявлено альтернативных этиологий когнитивного синдрома (например, цереброваскулярное заболевание, воспалительное заболевание или опухоль).

Заключение

Проведенное нами исследование является уникальным в части проведения обследования пациентам, переболевшим COVID-19, для поиска маркеров, указывающих что COVID-19 ухудшает когнитивные функции пациентов в долгосрочной перспективе инструментальными методами.

В этом исследовании, мы обнаружили характерный когнитивный профиль когнитивных нарушений после COVID-19, который затрагивал определенные области исполнительной функции и внимания. Однако память, как комплекс познавательных способностей и высших психических функций, сохранила функции к воспроизведению знаний, но не накоплению, для применения умений и навыков. Не смотря на то что, пациенты жаловались на нарушение памяти, в основном это были снижение скорости обработки информации и запоминания. Но данные изменения коррелируют с *Ipso facto* возрастными изменениями пациентов, чем с коронавирусной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors // *Neurology* / - 2020. - 95(14). - e2016–e2027. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010116>.
2. Boscutti A., Delvecchio G., Pigoni A., Gereda G., Ciappolino V., Bellani M., et al. . Olfactory and gustatory dysfunctions in SARS-CoV-2 infection?: a systematic review // *Brain Behav. Immun. Health.* - 2021. - 15:100268. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100268.
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli against C-P-ACSG. persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA.* - 2020. - 324. - 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June // *MMWR Morb.*



- Mortal Wkly Rep. – 2020. - 69. - 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
5. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // *Nature*. - 2021. - 594(7862). - 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9/>
 6. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. – 2021. – 397. - 220–232
 7. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Med.* - 2021. – 27. - 601–615.
 8. Daroische R., Hemminghyth M.S., Eilertsen T.H., Breitve M.H., Chwiszczuk L.J. Cognitive impairment after COVID-19 - a review on objective test data // *Front Neurol*. – 2021. – 12. – 1238.
 9. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry* – 2020. - 7:611–27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
 10. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 // *Infection. N Engl J Med.* – 2020. - 382(23). - 2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
 11. Daroische R., Hemminghyth M.S., Eilertsen T.H., Breitve M.H., Chwiszczuk L.J. Cognitive impairment after COVID-19 - a review on objective test data // *Front Neurol*. - 2021. – 12. – 1238.
 12. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roque-Figuls M., et al; Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI) // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021 Jul. - 277:CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
 13. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A., Grant J.E., Patrick F., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study.// *medRxiv*. - 2020. doi: 10.1101/2020.10.20.20215863.
 14. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L., et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study // *Lancet Psychiatry*. - 2020. – 7. - 875–882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
 15. Siegel J.M. REM sleep: a biological and psychological paradox // *Sleep Med Rev.* – 2011. - 15(3). - 139-42. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.001. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21482156; PMCID: PMC3091378.
 16. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* // Washington (DC): National Academies Press (US); - 2006. - 2, Sleep Physiology. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
 17. Galanopoulou A.S., Ferastraoar V., Correa D.J., et al. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report [published correction appears in *Epilepsia Open*. 2021 Jun;6(2):455] // *Epilepsia Open*. – 2020. - 5(2). - 314-324. doi: 10.1002/epi4.12399.
 18. Sáez-Landete I., Gómez-Domínguez A., Estrella-León B., Díaz-Cid A., et al. Retrospective Analysis of EEG in Patients With COVID-19: EEG Recording in Acute and Follow-up Phases // *Clin EEG Neurosci.* – 2022 May. - 53(3). - 215-228. doi: 10.1177/15500594211035923. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319186; PMCID: PMC8958306.
 19. Hatano K., Fujimoto A., Sato K., Yamamoto T., Enoki H. Omitting Hyperventilation in Electroencephalogram during the COVID-19 Pandemic May Reduce Interictal Epileptiform Discharges in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy // *Brain Sci.* – 2022. - 12(6). - 769. Published 2022 Jun 11. doi:10.3390/brainsci12060769.
 20. Kubota T., Gajera P.K., Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19 // *Epilepsy Behav.* – 2021. – 115. - 107682. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107682.



С.К. Акшулаков¹, М.С. Бекбосынова², Е.Б. Адильбеков¹, С.Г. Медуханова¹, Ж.Г. Байтурлин¹,
А.Ж. Бейсенбаева², А.Г. Джалдыбаева², Д.А. Батырханов¹, С.А. Утеуова¹, Г.К. Акшулакова¹,
А.Е. Абжанова³, А.Б. Бахтияр²

¹ «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

² «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан

³ «Президент істерін басқару медициналық орталығының ауруханасы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

LONG COVID-19 БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КОГНИТИВТІ БҰЗЫЛЫСТАРЫНЫҢ ТАЛДАУЫ

Кіріспе. COVID-19 ауруының белгілері айлар ішінде анықталуы мүмкін және кейбір жағдайларда жалғасатын симптоматикалық COVID-19 (белгілер мен симптомдар басталғаннан кейін 4-12 аптадан кейін) немесе пост-COVID-19 синдромы (басталғаннан кейін > 12 аптадан кейін) ретінде байқалады. Бұл белгілер жалпы алғанда long COVID деп аталады. COVID-тің ұзақ мерзімді көріністері әртүрлі органдарда, соның ішінде шаршау, енгігу және когнитивті бұзылыстарда пайда болады.

МРТ диагностикасы немесе электроэнцефалография (ЭЭГ) сияқты COVID-19-дан кейін пациенттерге жүргізілген әртүрлі зерттеулердің нәтижелері туралы аз мәлімет бар. Біздің зерттеуіміздің мақсаты когнитивті бұзылыстарды бағалаудың дәстүрлі шкаласын (Monreal Cognitive Assessments тесті – MoCA тесті) ғана емес, сонымен қатар басқа да аспаптық зерттеу әдістерін жүргізген кезде ұзақ COVID бар науқастарда когнитивті бұзылыстарды көрсететін маркерлерді анықтау болды.

Әдістері. Ұзақ COVID-пен ауыратын 70 пациент шкала бойынша проспективті бағаланды және аспаптық зерттеу әдістерінен (полисомнография, ЭЭГ, жатыр мойны ультрадыбыстық, КТ және МРТ ми перфузиясы) өтті. Когорт коронавирустық инфекция ағымының ауырлығына байланысты екі топқа бөлінді: А тобы – жеңіл және орташа ауырлық дәрежесі (50 науқас) және В тобы – ауыр жағдай (20 науқас).

Нәтижесі. Екі топтағы когнитивтік скрининг нәтижелерін салыстыру кезінде MMSE шкаласы және аспаптық әдістердің кейбір сипаттамалары статистикалық маңызды болып шықты: полисомнография, мойын тамырларының ультрадыбыстық зерттеуі.

Қорытынды. Жад танымдық қабілеттердің және жоғары психикалық функциялардың кешені ретінде білімді жинақтау емес, қайта жаңғырту ғана функцияларын сақтап қалды. Негізінен, бұзылыстар ақпаратты өңдеу мен есте сақтау жылдамдығы төмендеуі қатысты болды. Бірақ бұл өзгерістер коронавирустық инфекцияға қарағанда Ipso facto пациенттердегі жасқа байланысты өзгерістермен сәйкес келеді.

Негізгі сөздер: ұзақ COVID-19, когнитивті бұзылулар, МРТ диагностикасы, КТ диагностикасы, полисомнография, электроэнцефалография, МОСА сынағы.

S.K. Akshulakov¹, M.S. Bekbosynova², E.B. Adilbekov¹, S.G. Medukhanova¹, Zh.G. Baiturlin¹, A.Zh. Beisenbaeva²,
A.G. Dzholdybaeva², D.A. Batyrkhanov¹, S.A. Uteuova¹, G.K. Akshulakova¹, A.E. Abzhanova³, A.B. Bakhtiyar²

¹ JSC «National Center for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan

² NJSC «National Scientific Cardiosurgical Center», Astana, Republic of Kazakhstan

³ JSC «Hospital of the Medical Center for Management of Presidential Affairs», Astana, Republic of Kazakhstan

ANALYSIS OF THE COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH LONG COVID-19

Introduction. Symptoms of COVID-19 disease can be identified within months and are observed in some cases as ongoing symptomatic COVID-19 (signs and symptoms 4–12 weeks after onset) or post-COVID-19 syndrome (> 12 weeks after onset). These symptoms are collectively referred to as long COVID-19. Long-term manifestations of COVID-19 occur in various organs, including fatigue, shortness of breath, and cognitive impairment.



Little is known about the results of various examinations done on patients after COVID-19, such as MRI diagnostics or electroencephalography (EEG). The aim of our study was to identify markers that indicate cognitive impairment in patients with long COVID when conducting not only the traditional scale for assessing cognitive impairment (Montreal Cognitive Assessments test - MoCA test), but also other instrumental research methods.

Methods. 70 patients with long COVID were prospectively assessed by scales and underwent instrumental methods of investigation (polysomnography, EEG, cervical ultrasound, CT and MRI brain perfusion). The cohort was divided into two groups depending on the severity of the course of the coronavirus infection: group A - mild and moderate severity (50 patients), and group B - severe condition (20 patients).

Results. When comparing the results of cognitive screening in two groups, the MMSE scale and some characteristics of instrumental methods turned out to be statistically significant: polysomnography, ultrasound of the vessels of the neck.

Conclusion. Although memory, as a complex of cognitive abilities and higher mental functions, has retained the functions of reproducing knowledge, but not of accumulating, for the application of skills and abilities. The violations were in terms of reducing the speed of information processing and memorization. But these changes correlate with *Ipsa facto* age-related changes in patients than with coronavirus infection.

Keywords: long COVID-19, cognitive impairment, MRI diagnostics, CT diagnostics, polysomnography, electroencephalography, MOCA test.