

Особенности когнитивного функционирования у пожилых людей с COVID 19

Пашковский В.Э.^{1,2}, Петрова Н.Н.², Сивашова М.С.², Прокопович Г.А.³

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Результаты исследований пожилых пациентов с COVID-19 свидетельствуют о серьезной сопутствующей патологии, включающей цереброваскулярные заболевания, инфекцию центральной нервной системы, когнитивный дефицит. Нарушения когнитивного функционирования могут быть обусловлены неврологическими повреждениями, комбинированными и потенциально обратимыми эффектами депрессии, тревоги и нарушений сна.

Цель исследования: выявление когнитивных особенностей пожилых больных, госпитализированных по поводу COVID-19.

Материал и методы: в исследовании приняло участие 35 больных: 15 мужчин и 20 женщин (медиана возраста *Med.* 61,0. Межквартильный диапазон (inter quartile range IQR 25,0-75,0 процентилей) — 50,0-69,0 с установленным клиническим диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР+)». Критериями включения явились: 1) подтверждение диагноза COVID-19 клиническими и бактериологическими методами, 2) отсутствие психических, в т.ч. когнитивных расстройств до заболевания COVID-19. Критерий исключения — возраст до 40 и свыше 90 лет. Тяжесть COVID-19 оценивали в соответствии с критериями Временных методических указаний Министерства здравоохранения РФ. Применялись клинико-психопатологический метод, психометрическое тестирование с использованием шкалы MMSE. Мониторинг текущего физического состояния осуществлялся с помощью Национальной оценки раннего предупреждения (The National Early Warning Score (NEWS2) для COVID — 19. Тестирование MMSE и мониторинг NEWS2 проводилось дважды: при предъявлении когнитивных жалоб в первые дни госпитализации (1-е измерение) и при выписке (2-е измерение). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета STATISTICA 12. При сопоставлении признаков использовали двусторонний критерий Фишера и критерий Вилкоксона. Корреляционная зависимость изучалась с помощью критерия Кендалла (τ). Принятый в исследовании уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ между первым и вторым измерением выявил улучшение когнитивных показателей пожилых больных с COVID 19 к окончанию пребывания в стационаре. Выявлено значимое преобладание медианных показателей: ориентации (*Med* 9,0, IQR 8,0-10,0 vs *Med* 7,0 IQR 6,0-8,0; $p = .0000$), немедленной памяти (*Med* 3,0 IQR 3,0-3,0 vs *Med* 2,0 IQR 2,0-3,0; $p = .0006$), внимания и счета (*Med* 2,0 IQR 2,0-4,0 vs *Med* 2,0 IQR 1,0-3,0; $p = .0000$), воспроизведения слов (*Med* 2,0 IQR 2,0-3,0 vs *Med* 1,0 IQR 1,0-2,0; $p = .0000$); речи (*Med* 6,0 IQR 6,0-8,0 vs *Med* 5,0 IQR 4,0-5,0; $p = .0000$), итогового балла (*Med* 24,0 IQR 23,0-27,0 vs *Med* 17,0 IQR 15,0-20,0; $p = .0000$).

Проанализированы корреляционные связи между итоговыми баллами MMSE при первом и втором измерениях и рядом анамнестических данных. Значимые отрицательные корреляционные связи выявлены с возрастом, тяжестью заболевания (только при 2-м измерении), заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системами. Не получены статистически достоверные связи с полом, тяжестью заболевания при первом измерении, опухолями, заболеваниями эндокринной, дыхательной и мочеполовой систем.

Заключение. Объективные нейрокогнитивные измерения могут предоставить важную информацию для психоневрологической сортировки и должны быть включены в качестве конечных точек в клинические исследования.

Ключевые слова: COVID-19; когнитивная функция; пандемия; госпитализация.

Информация об авторах:

Пашковский Владимир Эдуардович* — e-mail: pashvladimir@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>;

Петрова Наталия Николаевна — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>;

Сивашова Мария Сергеевна — e-mail: sivashova.mari@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0822-2524>

Прокопович Галина Анатольевна — e-mail: galinapro1@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>

Как цитировать: Пашковский В.Э., Петрова Н.Н., Сивашова М.С., Прокопович Г.А. Особенности когнитивного функционирования у пожилых людей с COVID-19. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023; 57:1:61-70. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-698>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of cognitive functioning in older people with COVID 19

Pashkovskiy V.E.^{1,2}, Petrova N.N.², Sivashova M.S.²,

Galina A. Prokopovich³

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and neurology, Saint Petersburg, Russia,

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia,

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Research article

Summary. The results of studies on elderly patients with COVID-19 indicate presence of serious comorbidities, including cerebrovascular disease, infection of the central nervous system, and cognitive deficits. Impaired cognitive functioning may be due to neurological damage, combined and potentially reversible effects of depression, anxiety and sleep disturbances.

The purpose of the study: to identify characteristics of cognitive impairment of elderly patients hospitalized for COVID-19.

Material and methods: the study involved 35 patients: 15 men and 20 women (median age 61.0 years, interquartile range (IQR, 25.0-75.0 percentiles) — 50.0-69.0 years, established clinical diagnosis: “New coronavirus infection COVID-19 (PCR+)”. Inclusion criteria were: 1) confirmation of the diagnosis of COVID-19 by clinical and PCR methods, 2) absence of mental disorders, incl. cognitive impairment prior to COVID-19. The exclusion criterion was age under 40 and over 90 years. The severity of COVID-19 was assessed in accordance with the criteria of the Interim Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical and psychopathological method, psychometric testing using the MMSE scale were used. Monitoring of current physical condition was carried out using The National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19. MMSE testing and monitoring of NEWS2 were carried out twice: upon presentation of cognitive complaints in the first days of hospitalization (1st measurement) and at discharge (2nd time point) Statistical processing was carried out using the STATISTICA 12 package. When comparing features, two-tailed Fisher's test and Wilcoxon's test were used. Correlation analysis was carried out using Kendall's test. The level of statistical significance was $p < 0.05$.

Results: Comparative analysis between the first and second measurements revealed an improvement in the cognitive performance of elderly patients with COVID-19 by the end of the hospital stay. A significant predominance of median indicators was revealed: orientation (*Med* 9.0, IQR 8.0-10.0 *vs Med* 7.0 IQR 6.0-8.0; $p = .0000$), immediate memory (*Med* 3.0 IQR 3.0-3.0 *vs Med* 2.0 IQR 2.0-3.0; $p = .0006$), attention and counting (*Med* 2.0 IQR 2.0-4.0 *vs Med* 2.0 IQR 1.0-3.0; $p = .0000$), word reproduction (*Med* 2.0 IQR 2.0-3.0 *vs Med* 1.0 IQR 1.0-2.0; $p = .0000$); speech (*Med* 6.0 IQR 6.0-8.0 *vs Med* 5.0 IQR 4.0-5.0; $p = .0000$). final score (*Med* 24.0 IQR 23.0-27.0 *vs Med* 17.0 IQR 15.0-20.0; $p = .0000$).

Correlations between the MMSE scores and anamnestic data were analyzed. Significant negative correlations were found with age, disease severity (only at the 2nd time point), diseases of the nervous, cardiovascular and digestive systems. Statistically significant relationships with gender, disease severity at the first measurement, tumors, diseases of the endocrine, respiratory and genitourinary systems were not obtained.

Conclusion. Objective neurocognitive measurements can provide important information for neuropsychiatric sorting and should be included as endpoints in clinical trials.

Keywords: COVID-19; cognitive function; pandemic; hospitalization.

Information about the authors:

Vladimir E. Pashkovskiy — e-mail: pashvladimir@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>;

Natalia N. Petrova — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>;

Maria S. Sivashova — e-mail: sivashova.mari@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0822-2524>

Galina A. Prokopovich — e-mail: galinapro1@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>

To cite this article: Pashkovsky VE, Petrova NN, Sivashova MS, Prokopovich GA. Features of cognitive functioning in older people with COVID 19. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2023; 57:1:61-70. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-698>. (In Russ.)

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

По мере углубления наших знаний о неврологических последствиях COVID-19 растет количество публикаций о когнитивных нарушениях при данном заболевании [2]. В общей выборке, состоящей из 644 человек, только у госпитализированных пациентов оценки распространенности когнитивных дисфункций располагались в диапазоне от 43,0 до 66,8% [8].

В работе, в которой изучалась структура выявленных при COVID-19 психоневрологических синдромов, заметное место заняли психические нарушения. У 10 (43%) из 23 пациентов с нервно-психическими расстройствами был впервые выявлен психоз, у 6 (26%) — нейрокогнитивный (деменция-подобный) синдром и у четырех (17%) — аффективное расстройство [23]. Нарушения когнитивного функционирования могут быть обусловлены различными причинами. Во-первых, неясно, отражают ли когнитивные жалобы неврологическое повреждение [9,17] или комбинированные (и потенциально обратимые) эффекты депрессии, тревоги и нарушения сна, которые часто встречаются у выздоравливающих пациентов. Например, у 70% больных, у которых умеренный когнитивный дефицит наблюдался в тестах на внимание, скорость обработки или исполнительную функцию, было диагностировано расстройство настроения до заражения COVID-19. Во время тестирования 35-40% лиц подтвердили умеренные или тяжелые симптомы настроения, а 85% отметили значительную утомляемость [14,18]. При обследовании 205 больных через 24 недели после острой фазы заболевания 69% сообщили о наличии ≥ 3 продолжающихся симптомов. Одышка (61%), утомляемость (54%) и когнитивные проблемы (47%) были наиболее частыми, 17% отмечали тревогу и 24% депрессию [16]. По данным F. Seban et al. [12], по минованию острой фазы заболевания наиболее распространенными и изнурительными симптомами оставались усталость и когнитивные нарушения. Мета-анализ показал, что 32% людей испытывали усталость, а 22% людей проявляли когнитивные нарушения через 12 или более недель после постановки диагноза COVID-19. Вовторых, не в полной мере прояснено влияние организационных (госпитализация, амбулаторное лечение) мер на когнитивное функционирование. Обсервационное когортное исследование лиц, выздоравливающих от COVID-19, показало, что среди первых 100 человек, включенных в исследование, 14 были негоспитализированными пациентами, сообщившими о стойких когнитивных проблемах. Когнитивные симптомы у них присутствовали в течение как минимум 98 дней в среднем по затухании соматических проявлений. [15]. В других исследованиях госпитализированные и амбу-

латорные пациенты сообщали о высоких показателях когнитивных нарушений (27-40%), без различий между группами. Однако, у госпитализированных пациентов отмечались более высокие показатели нарушений зрительной памяти (30% против 4%; $p=0,001$) и скорости психомоторных реакций (41% против 15%; $p=0,008$) [5]. По данным A. Dressing et al [13] все исследованные ими 31 амбулаторных пациентов сообщали о нарушении внимания, памяти и способности выполнять несколько задач одновременно. Трудности с поиском слов отметили 27 и утомляемость 24, 12 человек не смогли вернуться к прежнему уровню самостоятельности/занятости.

В третьих, недостаточно исследована роль возрастного фактора. Характерно, что расстройства когнитивных функций выявляются уже в молодом возрасте. По результатам скрининга 78% пациентов молодого возраста через 20-105 дней после выздоровления сообщили об устойчивом легком нейрокогнитивном дефиците [25]. Известно, что пожилые пациенты в возрасте 65 лет и старше имеют более тяжелые системные заболевания и более высокий уровень неврологических осложнений. Заболеваемость и смертность очень высоки среди пожилого населения, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, диабет, болезни сердца. Обычно сообщаемые неврологические дисфункции COVID-19 включают головную боль, усталость, головокружение и спутанность сознания. У пожилых пациентов могут проявляться атипичные проявления, такие как падения или постуральная неустойчивость. Другие важные неврологические дисфункции у пожилых людей включают цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения и нервно-психические заболевания [7].

Целью исследования стало выявление когнитивных особенностей пожилых больных, госпитализированных по поводу COVID-19.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн, в период, когда стационар был перепрофилирован в инфекционную больницу и принимал пациентов с новой коронавирусной инфекцией [6]. В исследовании приняло участие 35 больных: 15 мужчин и 20 женщин (медиана возраста *Med.* 61,0. Межквартильный диапазон (*inter quartile range IQR* 25,0-75,0 процентилей) — 50,0-69,0 с установленным клиническим диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР+)». Критериями включения явились: 1) подтверждение диагноза COVID-19 клиническими и бактериологическими методами, 2) отсутствие психических,

в т.ч. когнитивных расстройств до заболевания COVID-19. Критерий исключения — возраст до 40 и выше 90 лет.

Высшее образование имели 23 (65,7%) пациентов, неполное высшее — 1 (2,9%), среднее специальное — 11 (31,4%). До начала заболевания 15 (42,9%) чел. работали, 13 (37,1%) получали пенсию и работали, 6 (17,1%) жили на пенсию и 1 (2,9%) имел случайные заработки. В браке состояло 19 (54,3%) пациентов, разведенных было 6 (17,1%), холостых 2 (5,7%) и вдовых — 8 (22,9%). Все пациенты инвалидности не имели. По данным анамнеза до госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов были диагностированы следующие заболевания: онкологические — у 3 (8,6%), эндокринные, метаболические — у 10 (28,6%), нервной системы — у 12 (34,3%), сердечно-сосудистой — у 28 (80,0%), дыхательной у 33 (94,3%), пищеварительной у 13 (37,1%), мочеполовой у 25 (71,4%), прочие — у 10 (28,6%).

Тяжесть COVID-19 оценивали в соответствии с критериями Временных методических указаний Министерства здравоохранения РФ [1]. В настоящем исследовании применялся клинко-психопатологический метод и психометрическое тестирование с использованием шкалы MMSE. Методика MMSE выбрана неслучайно. Краткое обследование психического состояния (MMSE), созданное в 1975 г. в качестве инструмента оценки, широко используется и является наиболее часто цитируемым когнитивным тестом в Medline, а также имеет больше всего версий на разных языках [20]. Результаты оценивались в баллах исходно и на момент выписки. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с руководством для врачей [3]. Суммарный балл 29–30 обозначал отсутствие нарушений, 28 — наличие легких когнитивных нарушений, 25–27 — умеренные когнитивные нарушения, 20–24 — мягкую деменцию, 10–19 — умеренную деменцию, < 10 баллов — тяжелую деменцию. Мониторинг текущего физического состояния осуществлялся с помощью Национальной оценки раннего предупреждения (The National Early Warning Score (NEWS2) для COVID-19 [4,11]. Медианный показатель койко-дня составил *Med.* 22,0, *IQR* — 16,0–32,0. Тестирование MMSE и мониторинг NEWS2 проводилось дважды: при предъявлении когнитивных жалоб в первые дни госпитализации (1-е измерение) и при выписке (2-е измерение).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета STATISTICA 12 по методикам, предназначенным для малых выборок [4]. При сопоставлении признаков использовались двусторонний критерий Фишера и критерий Вилкоксона. Корреляционная зависимость изучалась с помощью критерия Кендалла (*T*). Принятый в исследовании уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн (протокол №26 от 01 ноября 2021г.)

Результаты

Оценка ориентации пациентов при использовании шкалы MMSE в первом измерении показала, что при первичном осмотре 1 из 35 пациентов не мог правильно ответить, какой сейчас год. На вопрос о текущем месяце верно не смогли ответить 6 из 35 обследуемых. 13 человек не могли указать текущей даты, дня недели. Каждый пациент из выборки смог верно указать страну и город местонахождения. 15 пациентов не смогли ответить на вопрос о названии медучреждения, куда их поместили, даже если они понимали, что находятся в больнице и получают лечение. Не смог указать адрес больницы 21 пациент. 13 человек из 35 путали этаж, на котором они находятся. При оценке кратковременной памяти, где требовалось повторить названные врачом предметы, сразу повторили все 3 простых предмета только 15 человек, 19 человек повторили 2 предмета, 1 человек повторил только 1 предмет. При оценке воспроизведения слов, ранее предложенных к запоминанию, 2 пациента не смогли вспомнить ни одного слова, 24 человека смогли воспроизвести только 1 слово, 8 — два слова, и только 1 пациент все 3. При оценке счёта и внимания 3 пациента из 35 не смогли правильно вычитать 7 из 100. 6 пациентов смогли верно выполнить первое вычитание, но ошиблись во втором. 11 человек верно выполнили 2 вычитания, 13 человек — 3, 2 — верно выполнили 4 вычитания. Никто из выборки при первом осмотре не смог верно выполнить все 5 вычитаний.

При первичной оценке речи все пациенты выборки смогли правильно назвать предложенные к показу часы и карандаш, но ни один из них не был способен верно повторить фразу «никаких если, и или но», пропуская «и». Ни один пациент из выборки при первичном осмотре не смог написать законченное предложение или воспроизвести геометрический рисунок. Задание по выполнению сложной инструкции (взять бумагу в правую руку, согнуть бумагу пополам и положить на колени) безошибочно не выполнил ни один пациент.

Значительно лучшие результаты были получены при втором измерении (см. Табл. 1). Превышение медианного показателя по всем пунктам оказалось статистически значимым.

Улучшились результаты по пункту ориентировки, 16 пациентов из 35 ответили на все вопросы верно. Перед выпиской значительная часть пациентов ошибались только в текущей дате и/или дне недели (14 человек), однако ранее эти же пациенты не отвечали на большее количество вопросов, таким образом, динамика у них является положительной. Значительные нарушения ориентировки сохранялись только у 5 человек.

При повторном осмотре выявлено улучшение кратковременной памяти: 29 человек смогли сразу воспроизвести все 3 предмета, 6 человек — 2. Повторно вспомнить все три слова смогли 13 человек, два — 14 человек, а только одно — 8 пациентов. Также, улучшились показатели при счёте,

Таблица 1. Показатели когнитивного функционирования по шкале MMSE
Table 1. Indicators of cognitive functioning according to the MMSE scale

Пункты	1-е измерение			2-е измерение			p
	Med	25%	75%	Med	25%	75%	
A. Ориентация	7,0	6,0	8,0	9,0	8,0	10,0	.0000
B. Немедленная память (запоминание)	2,0	2,0	3,0	3,0	3,0	3,0	.0006
C. Внимание и счет	2,0	1,0	3,0	2,0	2,0	4,0	.0000
D. Воспроизведение слов	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0	3,0	.0000
E. Речь	5,0	4,0	5,0	6,0	6,0	8,0	.0000
Итоговый балл	17,0	15,0	20,0	24,0	23,0	27,0	.0000

Таблица 2. Мониторинг физического состояния по шкале NEWS2
Table 2. Monitoring of the physical condition according to the NEWS2 scale

Показатель	1 измерение			2 измерение			p***
	Med*	IQR**		Med	IQR		
		25%	75%		25%	75%	
Частота дыханий (в минуту)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,767097
Сатурация SpO2(%)	2,000000	1,000000	2,000000	0,00	0,00	0,00	0,000097
Потребность в оксигенации	1,000000	0,00	1,000000	0,00	0,00	0,00	0,005618
Систолическое АД (мм. рт. ст.)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,528613
Частота сердечных сокращений (в минуту)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000000
Температура тела (°C)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,108810
Нарушение сознания	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-
Общий балл	3,000000	1,000000	3,000000	0,00	0,00	0,00	0,002366

Примечания. В шкале NEWS2 принята следующая градация: 1 — 4 балла (низкий балл) требует оценки состояния пациента для его маршрутизации; 5 — 6 баллов (средний балл) или один из параметров 3 балла — требует консультации врача отделения интенсивной терапии для оценки витальных функций и решения вопроса о маршрутизации пациента; >7 баллов (высокий балл) как правило, требует маршрутизации пациента в отделение интенсивной терапии; *Med — медиана; ** IQR (*inter quartile range*) — межквартильный диапазон между 25% и 75% квартилями; ***p — значимость различий.

16 человек из выборки безошибочно выполнили 4 вычитания, 10 человек от 3 до 8 вычитаний. Пациентов, которые бы ошиблись в первых двух вычитаниях, не было.

При исследовании результатов речи, чтения и письма видно, что перед выпиской только 3 пациента смогли безошибочно выполнить все задания. Основные ошибки пациенты совершали при выполнении сложной инструкции, в рисовании геометрических фигур и при повторении сложной фразы («никаких если, и или но»).

Статистически значимое улучшение (Рис.1) было выявлено при втором измерении. Так, мягких форм когнитивных нарушений при первом измерении не было выявлено. При первом и втором измерениях частота «легких когнитивных нарушений» составила 0% vs 17,1%, соответственно, $p=0.0248$, а «умеренных когнитивных нарушений»

0% vs 25,8%, соответственно $p=0.0022$. Число случаев когнитивных нарушений, соответствующих уровню «умеренной деменции» по MMSE при первом измерении было значимо выше числа случаев, полученных при 2-ом. (68,6% vs 17,1%, $p=0.0000$).

В соответствии с временными указаниями [15], у всех больных был определен тип течения по физическому состоянию. Легкое течение было у 1 (2,9%), среднетяжелое у 27 (77,1%), тяжелое у 5 (14,3%) и крайне тяжелое у 2 (5,7%) больных. Данные мониторинга физического состояния больных при 1-м и 2-м измерениях представлены в Табл.2.

Как видно из Табл.2, медианный показатель общего балла NEWS2 при первом измерении свидетельствовал о необходимости консультации врача отделения интенсивной терапии, при втором — обычной оценке состояния лечащим врачом. Снижение общего балла произошло за счет

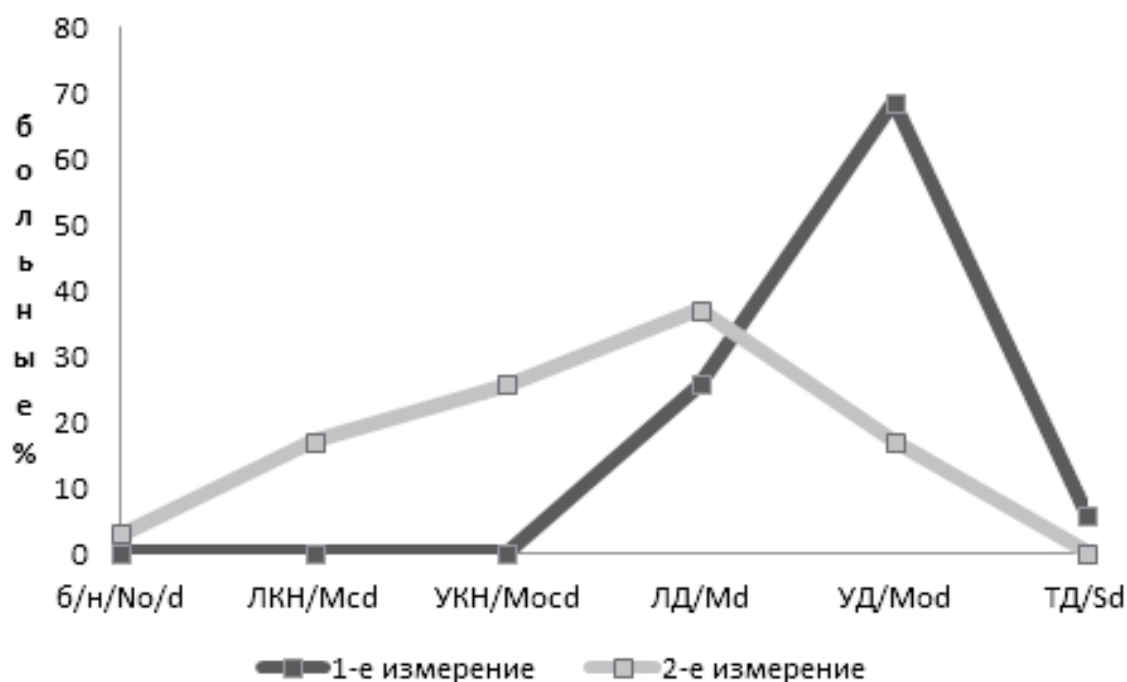


Рис. 1. Распределение больных по типам когнитивных нарушений MMSE: б/н — без нарушений, ЛКН — легкие когнитивные нарушения, УКН — умеренные когнитивные нарушения, ЛД — легкая деменция¹, УД — умеренная деменция, ТД — тяжелая деменция.
 Fig. 1. Distribution of patients by types of cognitive impairments MMSE: No/d — No disorders, Mcd — mild cognitive disorders, Mocd — moderate cognitive disorders, Md — mild dementia, Mod — moderate dementia, Sd — severe dementia.

1 Термин «деменция» в MMSE не тождествен его клиническому значению.

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между общим показателем тяжести состояния пациента по шкале NEWS2 и пунктами MMSE
Table 3. Correlation relationships between the general indicator of the severity of the patient's condition according to the NEWS2 scale and MMSE points

Пункты	1-е измерение		2-е измерение	
	T^*	p^{**}	T^*	p^{**}
A. Ориентация	-0,1254	.2891	-0,4972	.0000
B. Немедленная память (запоминание)	-0,1385	.2418	-0,5996	.0000
C. Внимание и счет	-0,1308	.2689	-0,5027	.0000
D. Воспроизведение слов	-0,3343	.0047	-0,5113	.0000
E. Речь	-0,0299	.8004	-0,5359	.0000
Итоговый балл	-0,1283	.2782	-0,5234	.0000

Примечания. T^* - Коэффициент ранговой корреляции T -Кендалла, p^{**} - значимость различий

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между итоговыми баллами MMSE при 1 и 2 измерениях и анамнестическими данными пациентов с Covid19
Table 4. Correlations between final MMSE scores for 1 and 2 measurements and anamnestic data of patients with Covid19

Пункты	1-е измерение		2-е измерение	
	T^*	p^{**}	T^*	p^{**}
пол	-0,139190	.239541	-0,178391	.131715
возраст	-0,442569	.000184	-0,473988	.000062
тяжесть	-0,130231	.271144	-0,387973	.001044
Опухоли	0,129503	.273832	-0,056939	.630428
Эндокринные, метаболические заболевания	-0,040125	.734572	0,005428	.963415
Заболевания нервной системы:	-0,460806	.000099	-0,335806	.004547
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	-0,468272	.000076	-0,401553	.000691
Заболевания дыхательной системы:	0,031237	.791818	-0,163753	.166453
Заболевания пищеварительной системы	-0,387653	.001054	-0,251219	.033774
Заболевания мочеполовой системы:	-0,171200	.148005	-0,016285	.890554

Примечания. T^* - Коэффициент ранговой корреляции T -Кендалла, p^{**} -значимость различий

статистически значимого снижения показателей сатурации и потребности в оксигенации.

Корреляционный анализ проводился в соответствии с данными Табл. 3, 4.

Как видно из Табл. 3, при первом измерении отрицательная корреляционная взаимосвязь обнаружена только между общим показателем тяжести состояния пациента по шкале NEWS2 и показателем «воспроизведение слов» MMSE. Связь с пунктами «ориентация», «немедленная память (запоминание)», «внимание и счет», «речь», «итоговый балл» была статистически недостоверной. По выздоровлении отрицательные корреляционные связи обнаружили по всем пунктам. Проанализированы также корреляционные связи между итоговыми баллами MMSE при первом и втором измерениях и рядом анамнестических данных (Табл. 4).

Значимые отрицательные корреляционные связи выявлены с возрастом, тяжестью заболевания (только при 2-м измерении), заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системами. Не получены статистически достоверные связи с полом, тяжестью заболевания при первом измерении, опухолями, заболеваниями эндокринной, дыхательной и мочеполовой систем. При интерпретации корреляционных связей нужно исходить из разнонаправленности шкальных показателей. Так в MMSE улучшение результатов идет от более низкого к более высокому баллу (<10-30), а в NEWS2 от более высокого к более низкому (>7-1). Так, коэффициент корреляции между итоговым баллом NEWS2 и показателем воспроизведения слов $T = -0,3343$, $p = .0047$ интерпретируется как понижение количества воспроизведенных

слов при ухудшении общего состояния (увеличении итогового балла NEWS2).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы наблюдали динамику когнитивных переменных у пациентов с COVID-19 в условиях поступления (1-е измерение) и выписки (2-е измерение). При 1-м измерении выявлено снижение медианного показателя по всем пунктам шкалы MMSE. Полученные результаты близки к современным литературным данным. Так, согласно результатам, полученным F.Alemanno [7], из 87 пациентов (средний возраст $67,23 \pm 12,89$ года) у 80 % наблюдались нейропсихологические нарушения, выявленные с помощью методик MoCA и MMSE. В другом исследовании [22] общее ухудшение когнитивных функций наблюдалось у 33,3 % больных, имеющих патологический балл по шкале MMSE, со специфическими нарушениями внимания, памяти, речи и практических способностей. Авторы приходят к выводу, что когнитивное нарушение, по-видимому, линейно связано с продолжительностью пребывания (в днях) в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Чем дольше время, проведенное в отделении интенсивной терапии, тем ниже оценка MMSE, что указывает на более низкое глобальное когнитивное функционирование. В нашей работе значительно лучшие результаты были получены при 2-ом измерении (перед выпиской из стационара). При 2-ом измерении улучшились показатели ориентации, немедленной памяти. Показатель речи оставался низким. Превышение медианного показателя, отражающее увеличение количе-

ства правильных ответов по всем пунктам оказалось статистически значимым.

Частично наши результаты соответствуют некоторым данным в исследовании S. Bonizzato [10]. В нём на исходном уровне 58,3% пациентов набрали баллы ниже порогового значения по MMSE, однако перед выпиской было обнаружено улучшение. Улучшение когнитивного функционирования при 2-м измерении сочетается со значимой корреляцией итогового балла MMSE с показателями сатурации, потребности в оксигенации и общим баллом соматической шкалы NEWS2.

Значимые корреляционные связи выявлены между итоговым баллом MMSE и возрастом, тяжестью заболевания (2-е измерение), заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Корреляционные анализы других авторов близки к нашим данным. Согласно работам K.Krupp [19], D.M. Whiteside [24], F.Alemanno [21], нейркогнитивные симптомы коррелируют с тяжелым заболеванием, пожилым возрастом, мужским полом и сопутствующими заболеваниями, включая гипертонию, почечную недостаточность и неопластические заболевания, гиперлипидемию, а также делирий и гипоксемию при госпитализации. Основные причины когнитивного снижения неясны, но текущие гипотезы включают гипоксически-ишемическое повреждение го-

ловного мозга, иммунопатологические механизмы и нейротропизм инфекции SARS-CoV-2.[24].

Заключение

В настоящее время идет накопление данных о связи между COVID-19 и стойкими когнитивными нарушениями у пожилых людей. В связи с этим данные о динамике когнитивных показателей в процессе лечения могут служить ориентиром при оценке нейропсихологического статуса. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эту связь, определить, связаны ли когнитивные нарушения с клиническими признаками острой фазы или с состоянием реconvalescenции на момент оценки, и количественно оценить скорость восстановления. В частности, при поступлении важна оценка исходного уровня, а оценки при выписке и при последующем посещении важны для получения знаний о возможных долгосрочных нейропсихологических и психологических последствиях COVID-19, и они обязательны для разработки реабилитационных программ после госпитализации. Объективные нейркогнитивные измерения могут предоставить важную информацию для психоневрологической сортировки и должны быть включены в качестве конечных точек в клинические исследования.

Литература / References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid 19) Версия 14 (27.12.2021) Министерства здравоохранения РФ. [https://minzdrav.gov.ru]. Minzdrav.gov; 2021 [процитировано 2 августа 2022].
2. Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021;55:4:97-105. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>
Zakharov DV, Buriak YuV. The Post-COVID-19 cognitive impairment. A modern view of the problem, pathogenesis and treatment. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2021;55:4:97-105. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>. (In Russ.)
3. Кадыков А.В., Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Л.В. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей. М.: МЕДпресс информ. 2015.
Kadykov A.V., Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shahparonova L.V. Testy i shkaly v nevrologii: rukovodstvo dlya vrachej. M.: MEDpress inform. 2015. (In Russ.)
4. Носовский А.М., Пихлак А.Э., Логачев В.А., и др. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях. Российский медицинский журнал. 2013;6:57-60.
Nosovskiy AM, Pikhlaek AE, Logachev VA, et al. Small-data statistics analysis in medical studies. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2013;6:57-60 (in Russ.).
5. Попова К.Н., Жуков А.А., Зыкина И.Л. и др. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(1):7-16. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16>
Popova KN, Zhukov AA, Zykina IL et al. NEWS2 score in the practice of infectious diseases hospital in COVID-19 patients. Implementation and results. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2021;18(1):7-16. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16> (in Russ.).
6. Прокопович Г.А., Владыкина Т.В., Сивашова М.С., Зуева О.Н. Опыт работы психиатрической и психотерапевтической служб инфекционного стационара в условиях пандемии COVID-19. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2021;1:67-76. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-67-76>
Prokopovich GA, Vladykina TV, Sivashova MS, Zueva ON. Experience of the psychiatric and psychotherapy services of an infectious hospital in the context of the COVID-19 pandemic. Obozrenie psi-

- hiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2021;1:67-76.
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-67-76> (in Russ.).
7. 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. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
 8. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2021;11:621-773. <http://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.621773>.
 9. Blackmon K, Day GS, Powers HR, et al. Neurocognitive Screening in Patients Following SARS-CoV-2 Infection: Tools for Triage. Preprint. *Res Sq*. 2022;rs.3.rs-1127420. [<https://www.researchsquare.com>]. Researchsquare; 2022 [cited 2 august 2022]. Available: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1127420/v1>. <http://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1127420/v1>
 10. Bonizzato S, Ghiggia A, Ferraro F, Galante E. Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: preliminary data of an observational study. *Neurol Sci*. 2022;43(1):51-58. <http://doi.org/10.1007/s10072-021-05653-w>.
 11. Carr E, Bendayan R, Bean D, et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med*. 2021 Jan;19(1):23. <http://doi.org/10.1186/s12916-020-01893-3>.
 12. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.
 13. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, et al. Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive Long COVID-syndrome. *J Nucl Med*. 2021;jnumed.121.262677 [<https://jnm.snmjournals.org>]. jnm.snmjournals.org/content/jnumed/early/2021/10/14/jnumed.121.262677.full.pdf <http://doi.org/10.2967/jnumed.121.262677>.
 14. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers». *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1073-1085. <http://doi.org/10.1002/acn3.51350>.
 15. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021;27(1):191-195. <http://doi.org/10.1007/s13365-021-00954-4>.
 16. Holdsworth DA, Chamley R, Barker-Davies R, et al. Comprehensive clinical assessment identifies specific neurocognitive deficits in working-age patients with long-COVID. *PLoS One*. 2022;17(6):e0267392. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0267392>.
 17. Knopp P, Miles A, Webb TE, et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(6):1089-1094. <http://doi.org/10.1007/s41999-020-00373-4>.
 18. Krishnan K, Miller AK, Reiter K, Bonner-Jackson A. Neurocognitive Profiles in Patients With Persisting Cognitive Symptoms Associated With COVID-19. *Arch Clin Neuropsychol*. 2022;37(4):729-737. <http://doi.org/10.1093/arclin/acac004>.
 19. Krupp K, Madhivanan P, Killgore WDS, et al. Neurological Manifestations in COVID-19: An Unrecognized Crisis in Our Elderly? *Adv Geriatr Med Res*. 2021;3(3):e210013. <http://doi.org/10.20900/agmr20210013>.
 20. Llamas-Velasco S, Llorente-Ayuso L, Contador I, Bermejo-Pareja F. Versiones en español del Mini-Mental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la practica clinica [Spanish versions of the Minimental State Examination (MMSE). Questions for their use in clinical practice]. *Rev Neurol*. 2015;61(8):363-371. (In Spanish).
 21. Mainali S, Darsie ME. Neurologic and Neuroscientific Evidence in Aged COVID-19 Patients. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:648662. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2021.648662>. PMID: 33833676; PMCID: PMC8021699.
 22. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(1):155-158. <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.376>.
 23. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-882. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X).
 24. Whiteside DM, Oleynick V, Holker E, Waldron EJ, Porter J, Kasprzak M. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *Clin Neuropsychol*. 2021;35(4):799-818. <http://doi.org/10.1080/13854046.2021.1874056>.
 25. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa205. <http://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>. PMID: 33376990; PMCID: PMC7717144.

Сведения об авторах

Пашковский Владимир Эдуардович — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: pashvladimir@yandex.ru

Петрова Наталия Николаевна — д.м.н. профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: petrova_nn@mail.ru

Сивашова Мария Сергеевна — аспирант кафедры психиатрии и наркологии СПбГУ, врач-психиатр дневного стационара ПНД №2. E-mail: sivashova.mari@mail.ru

Прокопович Галина Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. T-mail: galinapro1@yandex.ru

Поступила 02.09.2022

Received 02.09.2022

Принята в печать 26.10.2022

Accepted 26.10.2022

Дата публикации 30.03.2023

Date of publication 30.03.2023