

Психокогнитивная дисфункция у коморбидных больных в постковидном периоде

Л. Д. Хидирова^{1, 2}, А. А. Старичкова³, В. Л. Лукинов⁴

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ГБУЗ «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия

³ ГБУЗ НСО «Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн», Новосибирск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет телекоммуникаций и информатики», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время психопатологические симптомы отмечаются у трети переболевших коронавирусной инфекцией COVID-19, согласно опубликованным систематическим обзорам.

Цель исследования. Изучить психокогнитивную функцию у коморбидных больных в зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В обсервационное аналитическое когортное исследование было включено 223 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) и коморбидностью (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа) в возрасте 60–74 лет, которые были разделены на 2 группы: 1-я – 123 пациента без COVID-19 и 2-я – 110 пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе и наличием постковидного синдрома (ПКС). Группа пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе ретроспективно была разделена на 2 группы в зависимости от приема сулодексида; пациенты в подгруппах были сопоставимы. В работе проведена оценка психологических нарушений (тревоги и депрессии) и когнитивного статуса с помощью специализированных шкал HADS и SPMSQ.

Результаты. У пациентов с перенесенным COVID-19, в сравнении с пациентами из 1-й группы, отмечается более выраженный депрессивный синдром ($p < 0,001$); субклинически выраженная депрессия у 26% пациентов ($p < 0,001$) и отсутствие последней в 1-й группе, клинически выраженная депрессия установлена у 15% ($p = 0,007$). Вместе с этим выраженность субклинических симптомов тревожного синдрома отмечена у пациентов без COVID-19, а клинически выраженная тревога чаще отмечалась у переболевших, хотя статистическая значимость не была достигнута. При оценке когнитивной функции установлено, что умеренная дисфункция отмечалась у больных с перенесенным COVID-19 достоверно чаще ($p = 0,001$). В группе сулодексида была выявлена только легкая когнитивная дисфункция (14%), у большинства пациентов, принимающих сулодексид, когнитивная дисфункция отсутствовала.

Заключение. Таким образом, у коморбидных больных пожилого возраста в постковидном периоде отмечено увеличение числа лиц с психокогнитивными нарушениями. В связи с этим необходимо длительное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, как для динамической оценки основных заболеваний, так и для анализа психокогнитивного статуса. Кроме этого, необходимо отметить, что препарат сулодексид, состоящий из гепариноподобной фракции и дерматансульфата обладает множеством фармакодинамических (противовоспалительный, ангиопротективный, антитромботический, профибринолитический эффекты) и фармакокинетических достоинств (безопасность, возможность перорального приема), способен эффективно препятствовать развитию когнитивной дисфункции, что требует дальнейшего углубленного исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревога, депрессия, когнитив, коморбидность, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, SARS-CoV-2, COVID-19, постковидный синдром, состояние после COVID-19, пожилой возраст, сулодексид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychocognitive dysfunction in comorbid patients in the post-COVID period

L. D. Khidirova^{1, 2}, A. A. Starichkova³, V. L. Lukinov⁴

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk Regional Hospital No. 2 of War Veterans, Novosibirsk, Russia

⁴ Siberian State University of Telecommunications and Informatics, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Introduction. Currently, psychopathological symptoms are noted in a third of patients with COVID-19, according to published systematic reviews.

Aim. To study psychocognitive function in comorbid patients depending on the coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

Material and methods. The observational analytical cohort study included 223 patients with AF and comorbidity (ischemic heart disease, arterial hypertension, obesity, type 2 diabetes mellitus) aged 60–74 years, who were divided into 2 groups: 1st – 123 patients without COVID-19 and 2nd – 110 patients with a history of COVID-19 and the presence of PCS. The group of patients with a history of COVID-19 was retrospectively divided into 2 groups depending on the intake of sulodexide; patients in the subgroups were comparable. The work assessed psychological disorders (anxiety and depression) and cognitive status using specialized scales «HADS» and «SPMSQ».

Results. In patients with COVID-19, compared with patients from group 1, there is a more pronounced depressive syndrome ($p < 0.001$); subclinical depression in 26% of patients ($p < 0.001$) and the absence of the latter in group 1; clinically pronounced depression was found in 15% ($p = 0.007$). At the same time, the severity of subclinical symptoms of anxiety syndrome was noted in patients without COVID-19, and clinically significant anxiety was more often observed in recovered patients, although statistical significance was not achieved. When assessing cognitive function, it was found that moderate dysfunction was observed in patients with COVID-19 significantly more often ($p = 0.001$). In the sulodexide group, only mild cognitive dysfunction was detected (14%), and the majority of patients taking sulodexide had no cognitive dysfunction.

Conclusion. Thus, in comorbid elderly patients in the post-COVID period, an increase in the number of people with psychocognitive disorders was noted. In this regard, long-term follow-up of patients who have undergone COVID-19 is necessary, both for the dynamic assessment of underlying diseases and the analysis of psychocognitive status. In addition, it should be noted that the drug sulodexide, consisting of a heparin-like fraction and dermatan sulfate, has many pharmacodynamic (anti-inflammatory, angioprotective, anticoagulant, antifibrotic) and pharmacokinetic advantages (safety, the possibility of oral administration) can effectively prevent the development of cognitive dysfunction, which requires even further in-depth research.

KEYWORDS: anxiety, depression, cognitive, comorbidity, atrial fibrillation, arterial hypertension, coronary heart disease, obesity, SARS-CoV-2, COVID-19, post COVID-19 syndrome, post COVID-19 condition, elderly age, sulodexide.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно ВОЗ, психические расстройства являются одной из основных причин инвалидности во всем мире, затрагивая более 300 миллионов человек [1]. Люди с нарушением психического здоровья имеют значительно более высокий риск развития неинфекционных заболеваний, включая ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, чем население в целом [2]. Интересно, что люди, перенесшие инфекционные заболевания, в особенности вирусной этиологии, в последующем имеют не только более отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, но и нарушения психического здоровья. Примером могут послужить люди с перенесенной инфекцией в начале XXI века, вызываемой SARS-CoV-1 и MERS, которые имели большую частоту долгосрочных психологических последствий в виде депрессии, тревоги, нарушений сна, а также кардиометаболические нарушения [3–7]. Новая пандемия вирусного заболевания, вызываемого SARS-CoV-2, спровоцировала увеличение пациентов с тревогой и депрессией в остром периоде инфекционного заболевания [8]. **В связи с увеличением** количества лиц с «состоянием после COVID-19» долгосрочные последствия для психического здоровья переболевших новой коронавирусной инфекцией активно изучаются. Вероятно, часть людей, перенесших COVID-19, будут проходить аналогичный путь выздоровления от инфекционного заболевания и манифестации неинфекционной патологии, что и выздоровевшие от других инфекций, вызываемых коронавирусами, которые были наиболее активны в начале XXI века. В настоящее время симптомы психиатрического характера у пациентов с перенесенным COVID-19 выявляются практически у трети переболевших, согласно опубликованным систематическим обзорам. В большинстве исследований показано, что психологические нарушения стали более часто встречаться во время COVID-19, чем до 2019 года [9–11]. Таким образом, в ближайшем будущем будет отмечаться рост числа лиц с нарушением психологической сферы. Интересно, что пожилые люди более подвержены развитию и прогрессированию психических нарушений, в особенности тревоги и депрессии, в связи с влиянием на них дополнительных факторов извне в виде социальной изоляции, низкой физической активности, потери рутинной деятельности, а также коморбидности, приводящей к повышению тревоги, чувства одиночества и депрессии [12–16].

Согласно ВОЗ, деменцией в мире страдает более 55 миллионов человек. Ожидается, что к 2030 году этот показатель вырастет до 78 миллионов, а к 2050 году до 139 миллионов [17]. Умеренными когнитивными расстройствами страдают около трети лиц старше 60 лет [18]. Когнитивные нарушения (КН) наравне с психическими расстройствами приводят к снижению качества жизни пациентов [19]. Деменция, являясь завершающим этапом КН, приводит к инвалидизации преимущественно пациентов старшей возрастной группы, как и психические расстройства с сердечно-сосудистой патологией [1, 17–19]. Известно, что вирусные инфекции, в особенности вирус простого герпеса 1 типа, цитомегаловирус и другие герпесвирусы, влияют на когнитивные способности человека [20–22]. Вероятно, SARS-CoV-2, являясь вирусом, воздействует на когнитив-

ный статус больных с острой коронавирусной инфекцией и в постковидный период. Нарушения когнитивных функций у пациентов с COVID-19 и в постковидный период остаются малоизученными [23, 24]. У пациентов, перенесших COVID-19, было выявлено, что КН встречались, как и психические нарушения, примерно у трети больных. В отличие от тревожно-депрессивного расстройства, которое имеет тенденцию к восстановлению нормального психологического статуса переболевших, когнитивный дефицит существенно не изменяется в зависимости от длительности постковидного периода, но имеет тенденцию к ухудшению [10, 25]. Стоит отметить, что когнитивный дефицит, как и психические нарушения, наиболее часто встречается у пожилых и у больных с коморбидностью [19, 26].

Таким образом, увеличение встречаемости и выраженности психокогнитивных дисфункций у пациентов в постковидном периоде диктует необходимость своевременного выявления и лечения психокогнитивных нарушений у лиц с анамнезом COVID-19.

Цель исследования

Изучить психокогнитивную функцию у коморбидных больных в зависимости от перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, в анамнезе.

Материалы и методы

В наблюдательное аналитическое когортное исследование было включено 223 пациента с ФП и коморбидностью (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа) в возрасте 60–74 лет, которые были разделены на 2 группы: 1-я – 123 пациента без COVID-19 и 2-я – 110 пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе и наличием постковидного синдрома (ПКС). Группа пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе ретроспективно была разделена на 2 подгруппы в зависимости от приема сулодексида; пациенты в подгруппах были сопоставимы по полу, возрасту, коморбидным заболеваниям и тяжести перенесенного COVID-19.

В работе оценивались лабораторные, инструментальные параметры, проводилось общеклиническое исследование с оценкой психокогнитивных нарушений с помощью опросников SPMSQ и HADS. Доля мужчин в 1-й группе – 48% [36%; 61%], во 2-й группе – 43% [30%; 58%]. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 60–74 года; ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК); гипертоническая болезнь III стадии; фибрилляция предсердий (ФП); ожирение; для группы 2 дополнительно – наличие подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 (давность заболевания более 12 недель). Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ); стенокардия напряжения III–IV ФК; нестабильная стенокардия; острый коронарный синдром в течение года до включения в исследование; злокачественные новообразования; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; алкоголизм, наркомания.

Проводилась оценка когнитивных нарушений с помощью опросника SPMSQ (Short Portable Mental Status

Questionnaire) – портативный опросник ментального статуса для когнитивных дефицитов. Оценены результаты госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) для выявления и определения тяжести депрессии и тревоги. Статистическая обработка данных проводилась в программе RStudio (версия 2021.09.2 Build 382 – © 2009–2022 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 4.0.2, URL: <https://www.R-project.org/>). Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95 % ДИ для смещения. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым при $p<0,05$.

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, протокол был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 148). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие.

Результаты

В исследовании проведен анализ нарушения психологического состояния пациентов с помощью опросника «Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS». При оценке депрессии выявлено, что пациенты из 2-й группы набрали больше баллов по шкале HADS, чем пациенты без анамнеза новой коронавирусной инфекции – 7 [5; 10] баллов и 4 [0; 7] балла ($p<0,001$), что подтверждается и при распределении пациентов на подгруппы в зависимости от количества набранных баллов и выраженности депрессии. Клинически более выраженная депрессия была у пациентов из 2-й группы – 11 и более баллов набрали 15 % [8 %; 28 %] пациентов против 12 % [6 %; 23 %] пациентов из 1-й группы ($p=0,007$), 8–10 баллов – 26 % [16 %; 40 %] пациентов и 0 % [0 %; 6 %] пациентов ($p<0,001$) соответственно. Отсутствие депрес-



Рисунок 1. Тревожно-депрессивный синдром у пациентов без COVID-19 и с COVID-19 в анамнезе и ПКС

Примечание: ПКС – постковидный синдром.

сивного состояния, согласно опроснику HADS, встречалось чаще у пациентов из 1-й группы – 88 % [77 %; 94 %] против 59 % [44 %; 72 %] из 2-й группы ($p=0,001$). Несмотря на это, отсутствие достоверно выраженных симптомов тревожного синдрома отмечено у 60 % [47 %; 72 %] пациентов из 1-й группы и у 54 % [40 %; 68 %] пациентов с ПКС, субклинически выраженная тревога встречалась у 31 % [21 %; 44 %] пациентов без COVID-19 в анамнезе и у 30 % [19 %; 45 %] пациентов во 2-й группе, клинически выраженная тревога – у 9 % [4 %; 19 %] и 15 % [8 %; 28 %] пациентов соответственно, но статистическая значимость также не была достигнута. Таким образом, в представленных группах не выявлено статистически значимой разницы в проявлении тревожного синдрома, что может являться следствием психологического влияния эпидемиологической обстановки у большинства пациентов на фоне COVID-19. Несмотря на практически равный общий балл тревоги у пациентов из двух групп, при сравнении клинической выраженности тревожного синдрома выявлено большее количество пациентов с критическим проявлением этого синдрома на фоне перенесенного COVID-19 (рис. 1).

Кроме этого в исследовании оценивались когнитивная дисфункция, ее наличие и выраженность у пациентов в зависимости от перенесенной новой коронавирусной инфекции. Медиана допущенных ошибок по опроснику SPMSQ у пациентов как без анамнеза COVID-19, так и с ПКС была 3 [1; 4] ошибки и 3 [2,25; 5] ошибки ($p=0,020$), что можно охарактеризовать как отсутствие изменения когнитивного статуса у лиц после перенесенной новой коронавирусной инфекции. При сравнении выраженности КН выявлено, что отсутствие КН и легкий когнитивный дефицит выявлены у меньшего количества больных после перенесенной инфекции. У 33 % [21 %; 47 %] больных из 2-й группы был нормальный когнитивный статус, а в группе без анамнеза COVID-19 – у 38 % [27 %; 51 %] пациентов ($p=0,215$), легкие КН отмечены у 43 % больных из 2-й группы и у 53 % [41 %; 66 %] пациентов из 1-й группы ($p=0,170$). Умеренные КН преобладали у пациентов в группе с ПКС – 25 % пациентов против 9 % [4 %; 19 %] пациентов из 1-й группы ($p=0,001$). Тяжелый когнитивный дефицит не встречался ни в одной из групп (рис. 2).

Таким образом, несмотря на практически равную медиану допущенных ошибок пациентами при заполнении опросника SPMSQ, когнитивный дефицит более тяжелой степени выявлялся статистически значимо чаще у больных с перенесенным COVID-19 в анамнезе. При определении наличия когнитивного дефицита и степени КН посредством допущенных ошибок в опроснике SPMSQ выявлено преобладание пациентов с легкими КН и отсутствием когнитивного дефицита в группе без анамнеза перенесенной вирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Умеренный когнитивный дефицит выявлен статистически

Когнитивные нарушения

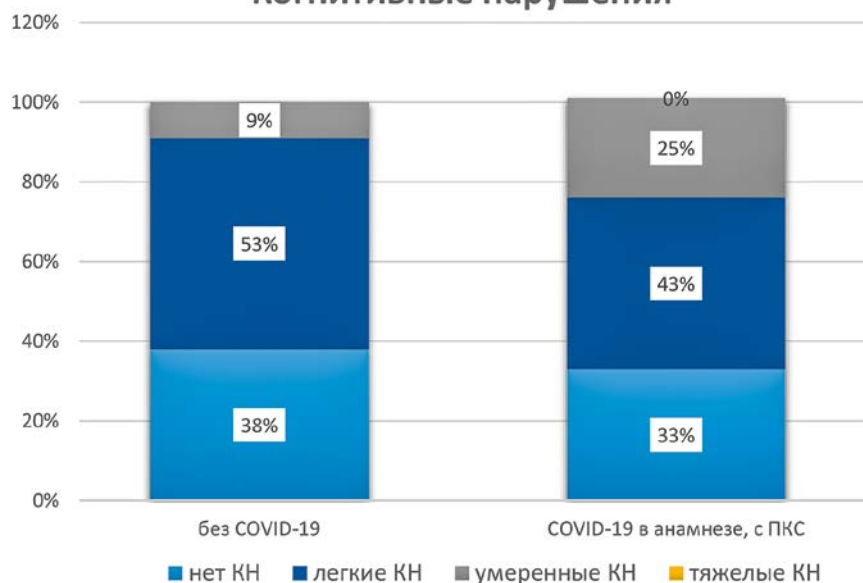


Рисунок 2. Когнитивные нарушения у пациентов без COVID-19 и с COVID-19 в анамнезе и ПКС
Примечание: ПКС – постковидный синдром; КН – когнитивные нарушения.

Таблица
Когнитивные нарушения у пациентов без COVID-19 и с COVID-19 в анамнезе и ПКС в зависимости от терапии сулодексидом

Степень КН	С сулодексидом n = 42	Без сулодексида n = 68	Все n = 110	Сравнение	
	кол-во % [95% ДИ]	кол-во % [95% ДИ]	кол-во, % [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]	Точный метод Фишера, p-уровень, коррекция
Тяжелые	0 0% [0%; 8%]	0 0% [0%; 5%]	0 0% [0%; 3%]	-	0 v.s. 1: >0,999, >0,999 0 v.s. 2: >0,999, >0,999 1 v.s. 2: >0,999, >0,999
Умеренные	0 0% [0%; 8%]	27 40% [29%; 52%]	27 25% [17%; 33%]	2:1 0,5 [0,2; 1]	0 v.s. 1: <0,001*, <0,001* 0 v.s. 2: <0,001*, <0,001* 1 v.s. 2: 0,044*, 0,044*
Легкие	6 14% [7%; 28%]	41 60% [48%; 71%]	47 43% [34%; 52%]	1:0 8,9 [3,2; 29,5] 2:0 4,4 [1,7; 14] 2:1 0,5 [0,3; 0,9]	0 v.s. 1: <0,001*, <0,001* 0 v.s. 2: 0,001*, 0,002* 1 v.s. 2: 0,031*, 0,031*

Примечание: символом * обозначены статистически значимо различающиеся показатели, ОШ = отношение шансов, коррекция ошибок множественного сравнения для достигнутых уровней значимости p проведена методом Бенджамини – Хохберга.

значимо у больных в группе с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Интересно, что при дополнительной сравнительной оценке показателей когнитивной функции у больных, принимавших сулодексид, с пациентами, не принимавшими этот препарат, состояние когнитивной функции оказалось достоверно лучше. Группа пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе ретроспективно была разделена на 2 группы в зависимости от приема сулодексида; так, из 110 пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе и наличием постковидного синдрома принимали сулодексид 42 пациента. Сулодексид был назначен после перенесенного COVID-19 в дозе 500 ЛЕ 2 раза в сутки для снижения выраженности ПКС. Пациенты в подгруппах были сопоставимы по тяжести перенесенной коронавирусной инфекции. Таким образом, из 42 пациентов только у 14% были отмечены признаки когнитивной дисфункции, и все легкого характера, в то время как в группе без сулодексида все 68 больных имели КН ($p=0,001$). Из них легкие КН были отмечены у 60% ($p=0,014$), а умеренные у 40% ($p=0,004$) (табл.).

Обсуждение

В 2019 году около 10% людей страдали психическими нарушениями, среди которых наиболее распространенными являлись тревога и депрессия. С начала COVID-19 число людей с рассматриваемыми психическими нарушениями значительно возросло. По данным ВОЗ, за один год с начала пандемии распространенность тревоги и депрессии увеличилась на 26 и 28% соответственно [20]. Нарушения психологического статуса людей, частота встречаемости, виды нарушений, способы диагностики и лечения после перенесенного коронавирусного заболевания малоизвестны, но активно изучаются. Согласно немногочисленным исследованиям, отмечается увеличение числа лиц с нарушением психики в постковидный период [25, 27, 28]. Учитывая распространенный характер психопатологии как до коронавирусной инфекции, так и во время и после COVID-19, возникла необходимость оценки симптомов тревоги, депрессии у пациентов в особенности после перенесенного COVID-19 [8]. В проведенной нами работе доказано, что депрессия статистически достоверно значительно чаще встречается у лиц в постковидном периоде, и ее клиническая выраженность сильнее у пациентов с ПКС, чем тревога. После подразделения на подгруппы в зависимости от выраженности симптомов заболевания клинически выраженная депрессия и тревога встречались чаще у пациентов после COVID-19. Таким образом, тревожно-депрессивное расстройство чаще встречалось у пациентов после перенесенной вирусной инфекции, подтверждая ранее проведенные немногочисленные исследования по психологическому статусу пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19.

Когнитивные нарушения имеют множество факторов риска развития и последующего прогрессирования, к которым относят дестабилизацию артериального давления (АД), ремоделирование и повышение жесткости сосудов с изменением метаболизма нервной ткани в результате нарушения ее трофики, нарушения ритма сердца (фибрилляцию предсердий), метаболические расстройства в виде ожирения и другие. Описанные состояния

наиболее свойственны пожилым людям [29]. Достаточно данных о взаимосвязи коморбидной патологии и когнитивной дисфункции. Группы состояний, возникающие при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях вызывают когнитивные расстройства [18]. Дестабилизация АД, наиболее характерная для старения, создает предпосылки не только для трансформации сосудистого русла с формированием более «жестких» сосудов, но и для прогрессирования дисфункции гематоэнцефалического барьера за счет изменения его кровеносных сосудов [29–31]. Важнейшей проблемой для пациентов с ФП является высокий риск развития ишемического инсульта. Известно, что кардиоэмболический инсульт имеет наиболее плохой прогноз с развитием стойкой инвалидизации и когнитивного дефицита [18, 32–34]. Дисметаболические нарушения также являются одной из причин КН [18]. Таким образом, коморбидность (АГ, атеросклероз, ИБС, нарушения сердечного ритма, ожирение, высокий уровень холестерина) является одной из основных причин развития сосудистых когнитивных расстройств [18].

Выявленная в нашем исследовании более выраженная когнитивная дисфункция в постковидном периоде ассоциируется с коморбидной патологией – АГ, ИБС, ФП и ожирением. Вероятно, КН с более выраженной ее дисфункцией у пациентов с ранее перенесенной инфекцией COVID-19 коррелируют с нестабильным течением АГ, более продвинутой ИБС, прогрессирующей ФП и ожирением. Коморбидность с более выраженной патологией сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с ПКС можно расценивать как маркер прогрессирования КН. Вероятно, отдаленные последствия коронавирусной инфекции внесут вклад в изменение числа лиц с КН в сторону увеличения когнитивного дефицита, особенно у коморбидных пациентов пожилого возраста. В проведенном нами исследовании когнитивный дефицит отмечался чаще у пациентов после выздоровления от коронавирусной инфекции, что подтверждает ранее проведенные исследования по COVID-19 и «состоянию после COVID-19». Легкие и умеренные КН встречались практически у трети пациентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе, тяжелые не были диагностированы до инфекции и после перенесенного COVID-19. Также показано, что отсутствие когнитивного дефицита и легкие КН встречались чаще до перенесенной коронавирусной инфекции, а более продвинутые, умеренные КН, встречались чаще в постковидном периоде.

Таким образом, отмечено значительное ухудшение психокогнитивного состояния у больных с постковидным синдромом без адекватного контроля тромботического фактора и системным нарушением функции эндотелия. Это свидетельствует о необходимости тщательного контроля за этой категорией больных. При наличии коронавирусной инфекции в анамнезе существует необходимость контроля тромботического фактора, так как у такой категории больных отмечаются гиперреактивность тромбоцитов и выраженная эндотелиальная дисфункция. В задачи нашего исследования не входила оценка лекарственных препаратов на психокогнитивный дисбаланс, тем не менее мы отметили отсутствие признаков статистически значимых психокогнитивных нарушений на фоне терапии сулодексидом. Доказано, что препарат сулодексид нашел активное применение при лечении новой коронавирусной инфекции [35] и ПКС [36]. Вирус

COVID-19 взаимодействует с рецепторами АПФ, которые также расположены в эндотелии сосудистой стенки, провоцируя развитие воспаления, происходит выделение большого количества медиаторов, цитокинов, способствующих повреждению эндотелия сосудов. В результате происходят нарушения в системе гемостаза, возникают коагулопатии, что приводит к развитию не только кардиоваскулярных осложнений, но и когнитивных нарушений [37, 38].

В настоящее время влияние SARS-CoV-2 на психокогнитивные функции остается недостаточно изученным. В связи с этим необходимо продолжительное наблюдение за пациентами после перенесенного нового коронавирусного заболевания для своевременного выявления долгосрочных психологических и когнитивных последствий и последующего обеспечения адекватного лечения данной группы пациентов.

Заключение

Коморбидные пациенты пожилого возраста с наличием перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, отличаются более тяжелым проявлением тревожно-депрессивного синдрома и когнитивным дефицитом в сравнении с сопоставимой группой без перенесенного COVID-19. В связи с этим необходимо длительное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, с динамической оценкой не только основного заболевания, но и психокогнитивного статуса. Кроме этого необходимо отметить, что препарат сулодексид, состоящий из гепариноподобной фракции и дерматансульфата, обладающий множеством фармакодинамических (противовоспалительный, ангиопротективный, антитромботический, профибринолитический эффекты) и фармакокинетических достоинств (безопасность, возможность перорального приема), способен эффективно препятствовать развитию когнитивной дисфункции, что требует дальнейшего углубленного исследования.

Список литературы / References

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders. Global Health Estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization (2017). Ссылка активна на 19.02.2023. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
2. Piva T, Masotti S, Raisi A, Zerbini V, Grazi G, Mazzoni G, Belvederi Murri M, Mandini S. Exercise program for the management of anxiety and depression in adults and elderly subjects: Is it applicable to patients with post-covid-19 condition? A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2023 Mar 15; 325: 273–281. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.155. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36634854; PMCID: PMC9829440.
3. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, Eyre L, Breen A, O'Connor R, Jones A, Sivan M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020 May 31;52 (5): jrm00063. <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
4. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. 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 Jul; 7 (7): 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
5. Tzeng NS, Chung CH, Chang CC, Chang HA, Kao YC, Chang SY, Chien WC. What could we learn from SARS when facing the mental health issues related to the COVID-19 outbreak? A nationwide cohort study in Taiwan. *Transl Psychiatry.* 2020 Oct 6; 10 (1): 339. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01021-y>
6. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, Cameron JI, Tomlinson G, Mazzulli T, Walmsley SL, Rachlis AR, Mederski BD, Silverman M, Shalhoup Z, Ephraim IE, Avendano M, Downey J, Styra R, Yamamura D, Gerson M, Stanbrook MB, Marras TK, Phillips EJ, Zamel N, Richardson SE, Slutsky AS, Herridge MS. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 25; 167 (12): 1312–20. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1312>
7. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017 Aug 22; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z. PMID: 28831119; PMCID: PMC5567209
8. Schafer KM, Lieberman A, Sever AC, Joiner T. Prevalence rates of anxiety, depressive, and eating pathology symptoms between the pre- and peri-COVID-19 eras: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2022 Feb 1; 298 (Pt A): 364–372. DOI: 10.1016/j.jad.2021.10.115. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34740748; PMCID: PMC8593520.

9. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2022 Jan; 94 (1): 253–262. <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>
10. Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 2022 Feb 15; 299: 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.031>
11. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021 Oct; 97: 328–348. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>
12. Tang SW, Leonard BE, Helmeste DM. Long COVID, neuropsychiatric disorders, psychotropics, present and future. *Acta Neuropsychiatr.* 2022 Feb 11: 1–18. <https://doi.org/10.1017/neu.2022.6>
13. Giebel C, Cannon J, Hanna K, Butchard S, Eley R, Gaughan A, Komuravelli A, Shenton J, Callaghan S, Tetlow H, Lambert S, Whittington R, Rogers C, Rajagopal M, Ward K, Shaw L, Corcoran R, Bennett K, Gabbay M (2021) Impact of COVID-19 related social support service closures on people with dementia and unpaid carers: a qualitative study. *Aging & Mental Health* 25 (7), 1281–1288. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1822292>
14. Numbers K and Brodaty H (2021). The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nature Reviews Neurology*. 17 (2), 69–70. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00450-z>
15. El Haj M, Moustafa AA, Gallouj K. Higher Depression of Patients with Alzheimer's Disease During than Before the Lockdown. *J. Alzheimers Dis.* 2021; 81 (4): 1375–1379. <https://doi.org/10.3233/JAD-210190>
16. Soysal P, Smith L, Trott M, Alexopoulos P, Barbagallo M, Tan SG, Koyanagi A, Shenkin S, Veronese N; European Society of Geriatric Medicine Special Interest Group in Dementia and Systematic Reviews and Meta-Analyses. The Effects of COVID-19 lockdown on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia or mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*. 2022 Feb 6. <https://doi.org/10.1111/psyg.12810>
17. World Health Organization (электронный ресурс). Ссылка активна на 16.02.2023. <https://www.who.int/>
18. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. 2020. 1–317. Ссылка активна на 12.02.2023.
19. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cognitive disorders in elderly and senile people. 2020. 1–317. Link active as of 02/12/2023. (In Russ.). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/054/890/original/Clinical_recommendations_Cognitive_disorders_in_elderly_and_senile_age.pdf?1614860915
20. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramanipillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblatt JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar; 101: 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
21. Dobson CB, Wozniak MA, Itzhaki RF (2003). Do infectious agents play a role in dementia? *Trends Microbiol.* 11: 312–317. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00146-x](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00146-x)
22. Itzhaki RF, Wozniak MA (2007). Viral infection and cognitive decline. *J. Am Geriatr. Soc* 55: 131–131. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.01001.x>
23. Harris SA, Harris EA (2015). Herpes simplex virus type 1 and other pathogens are key causative factors in sporadic Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis* 48: 319–353. <https://doi.org/10.3233/jad-142853>
24. Damiano RF, Guedes BF, de Rocca CC, de Pádua Serafim A, Castro LHM, Munhoz CD, Nitrini R, Filho GB, Miguel EC, Lucchetti G, Forlenza O. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022 Feb; 272 (1): 139–154. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01286-4>
25. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, Frontera J, García-Azorín D, Westenberg E, Winkler AS, Mangialasche F, Allegri RF, Kivipelto M. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022 May; 18 (5): 1047–1066. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>
26. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2022 Mar 15; 434: 120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
27. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritzsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Infect. Dis.* 2022 Nov 1; 226 (9): 1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
28. Arora T, Grey I, Östlundh L, Lam KBH, Omar OM, Amone D. The prevalence of psychological consequences of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Health Psychol.* 2022 Mar; 27 (4): 805–824. <https://doi.org/10.1177/1359105320966639>
29. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jul; 36 (7): 681–702. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3>
30. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (1): 4317.
31. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M. Pulse pressure and cognitive impairment. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26 (1): 4317. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4317>
32. Levin RA, Carnegie MH, Celermaier DS. Pulse Pressure: An Emerging Therapeutic Target for Dementia. *Front Neurosci.* 2020; 14: 669. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00669>
33. Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314 (6): H1214–H1224. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00637.2017>
34. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Фибрилляция и трепетание предсердий. 2020. 1–185. Ссылка активна на 19.02.2023.
35. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Fibrillation and atrial flutter. 2020. 1–185. The link is active on 02/19/2023. (In Russ.). https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf
36. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 21–29.
37. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Features of the course of atrial fibrillation in patients with comorbidity, depending on the therapy. Complex problems of cardiovascular diseases. 2019; 8 (2): 21–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29>
38. Яхонтов Д.А., Зенин С.А., Хидирова Л.Д., Киреева О.В. Характер течения фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии в сочетании с некоронарогенными заболеваниями. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; (1): 4–10.
39. Yakhontov D.A., Zenin S.A., Khidirova L.D., Kireeva O.V. The nature of the course of atrial fibrillation and arterial hypertension in combination with non-coronary diseases. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; (1): 4–10. (In Russ.).
40. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, Loustaunau J. Solodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2021 Jul; 121 (7): 944–954. DOI: 10.1055/a-1414–5216. Epub 2021 May 9. PMID: 33677827.
41. Charfeddine S, Ibnhadjamar H, Jdidi J, Torjmen S, Kraïem S, Bahloul A, Makni A, Kallel N, Moussa N, Boudaya M, Touil I, Ghrab A, Elghoul J, Meddeb Z, Thabet Y, Ben Salem K, Addad F, Bouslama K, Milouchi S, Hammami R, Abdesslem S, Abid L. Solodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc. Med.* 2022 May 12; 9: 866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113. PMID: 35647070; PMCID: PMC9133483.
42. O'Sullivan J.M., Mc Gonagle D., Ward S.E., Preston R.J., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e553–e555. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30215-5)
43. Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Старичков А.А., Литвиненко П.И. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. *Лечащий врач.* 2022; (3): 49–58.
44. Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D., Starichkov A.A., Litvinenko P.I. Cardiometaabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2022; (3): 49–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.3.008>

Статья поступила / Received 12.09.23
Получена после рецензирования / Revised 19.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины¹, врач-кардиолог². E-mail: h_ludmila@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Старичкова Анастасия Алексеевна, врач³. E-mail: nasuya94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8093-2371

Лукинов Виталий Леонидович, к.ф.-м.н., доцент кафедры телекоммуникационных сетей и вычислительных средств⁴. E-mail: vitaliy.lukinov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3411-508X

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ГБУЗ «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Россия

³ ГБУЗ НСО «Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн», Новосибирск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет телекоммуникаций и информатики», Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_ludmila@mail.ru

About authors

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine¹; cardiologist². E-mail: h_ludmila@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Starichkova Anastasiya A., doctor³. E-mail: nasuya94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8093-2371

Lukinov Vitaliy L., PhD Physico-mathematical Sci, associate professor at Dept of Telecommunication Networks and Computing⁴. E-mail: vitaliy.lukinov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3411-508X

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Regional Clinical Cardiological Dispensary, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk Regional Hospital No. 2 of War Veterans, Novosibirsk, Russia

⁴ Siberian State University of Telecommunications and Informatics, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_ludmila@mail.ru

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Старичкова А.А., Лукинов В.Л. Психокognitive дисфункция у коморбидных больных в постковидном периоде. *Медицинский алфавит.* 2023; (26): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-7-12>

For citation: Khidirova L.D., Starichkova A.A., Lukinov V.L. Psychocognitive dysfunction in comorbid patients in the post-COVID period. *Medical alphabet.* 2023; (26): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-7-12>

