

**В. В. Маршутупа**\*,   
**Т. І. Насонова** 

## КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ SARS-COV-2

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
Dorohozhytska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine  
\*e-mail: docvita2016@gmail.com

**Цитування:** *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 4. С. 97-106

**Cited:** *Medicni perspektivi*. 2023;28(4):97-106

**Ключові слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, цереброваскулярне захворювання, когнітивні функції, лабораторні маркери, тривога, депресія

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, cerebrovascular disease, cognitive functions, laboratory markers, anxiety, depression

**Реферат.** Клініко-неврологічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Маршутупа В.В., Насонова Т.І. Стрімка світова поширеність вірусу COVID-19 спричинила не бачену раніше пандемію, в умовах якої з'явилася значна кількість патологічних наслідків цієї хвороби. Зокрема, COVID-19 вплинув на перебіг цереброваскулярного захворювання, наслідки якого викликають розлади нормального функціонування мозку. Тому метою дослідження було поліпшення діагностики цереброваскулярного захворювання в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, шляхом вивчення клініко-неврологічних, лабораторних і нейропсихологічних показників. У роботі використано шкалу тривоги Бека, шкалу депресії Гамільтона; нейропсихологічні тести – коротку шкалу оцінки психічного стану, Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій; клінічні – неврологічний статус; лабораторні – загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок, Д-димер, показники згортальної системи крові, прокальцитонін; полімеразну ланцюгову реакцію, тест на виявлення рибонуклеїнової кислоти вірусу COVID-19; статистичні. Виявлені результати свідчать про відхилення від норми більшості показників у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, зокрема таких: лейкоцити ( $t=3,18$ ,  $p\leq 0,01$ ), лімфоцити ( $t=3,83$ ,  $p\leq 0,01$ ), паличкоядерні нейтрофіли ( $t=2,33$ ,  $p\leq 0,05$ ), сегментоядерні нейтрофіли ( $t=2,29$ ,  $p\leq 0,05$ ), швидкість осідання еритроцитів ( $t=2,17$ ,  $p\leq 0,05$ ), тромбоцити ( $t=2,86$ ,  $p\leq 0,01$ ), протромбінований індекс ( $t=3,17$ ,  $p\leq 0,01$ ), Д-димер ( $t=2,11$ ,  $p\leq 0,05$ ), фібриноген ( $t=2,53$ ,  $p\leq 0,05$ ), С-реактивний білок ( $t=2,97$ ,  $p\leq 0,01$ ), прокальцитонін ( $t=2,64$ ,  $p\leq 0,05$ ). У пацієнтів, що мали в анамнезі SARS-CoV-2, достовірно нижчі показники когнітивних ( $t=-2,17$  і  $p\leq 0,05$ ), зорово-конструктивних / виконавчих функцій ( $t=-2,84$ ,  $p\leq 0,01$ ), а також вищий рівень депресії ( $t=2,87$ ,  $p\leq 0,01$ ) ніж у тих, що не хворіли. За показниками тривоги в обох групах статистичних відмінностей не виявлено. Установлено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем лейкоцитів та когнітивними функціями ( $r=0,477$ ,  $p\leq 0,01$ ), а також зорово-конструктивними / виконавчими функціями ( $r=0,591$ ,  $p\leq 0,05$ ). Також констатовано зворотний кореляційний зв'язок між рівнем прокальцитоніну та психічним статусом ( $r=-0,622$ ,  $p\leq 0,01$ ). Проведене дослідження довело статистичну значущість клініко-неврологічних, лабораторних і нейропсихологічних показників у пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням, інфікованих SARS-CoV-2.

**Abstract.** Clinical, neurological, laboratory and neuropsychological features of the course of cerebrovascular diseases in patients infected with SARS-CoV-2. Marshutupa V.V., Nasonova T.I. The rapid global spread of the COVID-19 virus has caused an unprecedented pandemic, in the conditions of which a significant number of pathological consequences of this disease have appeared. In particular, COVID-19 affected the course of cerebrovascular disease, the consequences of which cause disorders of the normal functioning of the brain. Therefore, the aim of the study was to improve the diagnosis of cerebrovascular disease in patients infected with SARS-CoV-2 by studying clinical, neurological, laboratory and neuropsychological indicators. The trial uses Beck's Anxiety Inventory, Hamilton Depression Rating Scale; neuropsychological tests – Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment; clinical – neurological status; laboratory – complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, D-dimer, indicators of the blood coagulation system, procalcitonin; polymerase chain reaction, a test for the detection of ribonucleic acid of the COVID-19 virus; statistical. The revealed results indicate deviations from the norm of most indicators in patients infected with

SARS-CoV-2 in particular such as leukocytes ( $t=3.18$ ,  $p\leq 0.01$ ), lymphocytes ( $t=3.83$ ,  $p\leq 0.01$ ), band neutrophils ( $t=2.33$ ,  $p\leq 0.05$ ), segmented neutrophils ( $t=2.29$ ,  $p\leq 0.05$ ), erythrocyte sedimentation rate ( $t=2.17$ ,  $p\leq 0.05$ ), platelets ( $t=2.86$ ,  $p\leq 0.01$ ), prothrombin index ( $t=3.17$ ,  $p\leq 0.01$ ), D-dimer ( $t=2.11$ ,  $p\leq 0.05$ ), fibrinogen ( $t=2.53$ ,  $p\leq 0.05$ ), C-reactive protein ( $t=2.97$ ,  $p\leq 0.01$ ), procalcitonin ( $t=2.64$ ,  $p\leq 0.05$ ). Patients with a history of SARS-CoV-2 had significantly lower indicators of cognitive ( $t=-2.17$ ,  $p\leq 0.05$ ), visuospatial function ( $t=-2.84$ ,  $p\leq 0.01$ ), as well as a higher level of depression ( $t=2.87$ ,  $p\leq 0.01$ ) than patients who did not suffer from COVID-19. No statistical differences were found in terms of anxiety in both groups. A direct correlation was established between the level of leukocytes and cognitive functions ( $r=0.477$ ,  $p\leq 0.01$ ) and also visuospatial function ( $r=0.591$ ,  $p\leq 0.05$ ). An inverse correlation between procalcitonin level and mental status was also established ( $r=-0.622$ ,  $p\leq 0.01$ ). The conducted study proved the statistical significance of clinical-neurological, laboratory and neuropsychological indicators of patients with cerebrovascular disease infected with SARS-CoV-2.

Глобальна пандемія коронавірусу (COVID-19), спричинена респіраторним синдромом коронавірусу типу 2 (SARS-CoV-2), почалася наприкінці 2019 року в місті Ухань, Китай [1]. Через швидке та глобальне поширення вірусу серед людей 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я вирішила, що COVID-19 необхідно класифікувати як пандемію [2].

Найпоширенішими симптомами COVID-19 є: лихоманка, озноб, міалгія, втома, сухий кашель, запаморочення, головний біль, діарея, нудота та блювання [3]. Крім того, відмінними симптомами COVID-19 були кваліфіковані аносмія (втрата нюху) та агевзія (втрата смаку) [4]. Пацієнти з основними супутніми захворюваннями, такими як гіпертонія, діабет, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), є більш уразливими до тяжкого перебігу COVID-19 і в них були вищі показники смертності [5].

На сьогодні зростає кількість клінічних спостережень за людьми, інфікованими SARS-CoV-2, що свідчить про його здатність уражати центральну нервову систему (ЦНС) і периферичну нервову систему (ПНС) [6].

Дослідженнями встановлено, що основними факторами, пов'язаними з неврологічними ускладненнями інфекції SARS-CoV-2, є насамперед вік старше 60 років і неврологічні захворювання в анамнезі [7]. Крім того, у пацієнтів із COVID-19 з таким самим рівнем тяжкості новий початок критичних неврологічних випадків збільшив ризик смерті в шість разів [8].

Таким чином, сьогодні можна виділити три основні групи неврологічних ускладнень, асоційованих з COVID-19: симптоми з боку центральної, периферичної нервової систем і пошкодження скелетних м'язів [9]. Основні симптоми включають порушення свідомості, гостре цереброваскулярне захворювання (обидва частіше трапляються в пацієнтів із тяжким перебігом хвороби) на додаток до атаксії, судом, запаморочення та головного болю. Найпоширенішими периферичними симптомами були порушення смаку або нюху, тоді як порушення зору та радикулярні болі спостерігалися рідше.

Оцінка частоти та спектра неврологічних симптомів у пацієнтів з COVID-19 показала, що найпоширенішими неврологічними симптомами є: втома (62,5%), погіршення настрою (45,5%), міалгія (43,5%), біль у м'язах, слабкість (42,5%) і головний біль (37,0%) [10]. Одними з ключових симптомів на початку захворюваності були аносмія та агевзія, які виявилися типовою ознакою COVID-19 [11]. Вони були зареєстровані у 21,5% та 27% пацієнтів відповідно [12]. Ураховуючи стрімке зростання неврологічних скарг у пацієнтів на фоні перенесеного COVID-19, виникає необхідність у більш досконалих методах діагностики, серед яких лабораторний посідає одне з провідних місць.

Метою дослідження було виявлення особливостей зміни лабораторних показників крові в пацієнтів з цереброваскулярним захворюванням, інфікованих SARS-CoV-2, і з'ясувати їх взаємозв'язок з нейропсихологічними показниками.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У межах наукового дослідження «Клініко-лабораторні, морфологічні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2» було обстежено 71 особу віком від 52 до 66 років, 37 з яких були жінки і 34 – чоловіки, які проходили стаціонарне лікування щодо інфекції SARS-CoV-2. Загалом середній вік становив  $63,59\pm 8,80$ . Усі пацієнти були скринізовані на наявність цереброваскулярного захворювання (транзиторна ішемічна атака (ТІА), гіпертонічна хвороба (ГХ) з частими кризами, ішемічний інсульт з мінімальним неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до чотирьох балів)) ретроспективним аналізом медичної картки амбулаторного хворого. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на виявлення рибонуклеїнової кислоти (РНК) вірусу COVID-19 підтвердила SARS-CoV-2. Крім того, визначено контрольну групу, що була однорідна з основною щодо віку, статі та нозології (19 осіб віком від 52 до 66 років, 10 з яких були жінки і 9 – чоловіки, середній вік –  $62,9\pm 7,35$ ), до якої увійшли пацієнти з цереброваскулярними захворюваннями (транзиторна ішемічна атака, гіпертонічна хвороба з частими кризами, ішемічний інсульт з мінімальним

неврологічним дефіцитом (парез у кінцівках до чотирьох балів)), які на момент обстеження не мали в анамнезі інфекції SARS-CoV-2.

Для всіх пацієнтів, які перебували в гострому періоді інфекції SARS-CoV-2, було визначено показники загального аналізу крові (лейкоцити, лімфотити, тромбоцити, паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), Д-димер, протромбіновий індекс (ПТІ), фібриноген, С-реактивний білок (СРБ). Прокальцитонін (ПКт) визначили 30 пацієнтам. Отримані діагностичні значення співвідносилися з референтними: лейкоцити – 4,0-9,0 г/л, лімфоцити – 19-37%, тромбоцити – 180-320 г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 1-6%, сегментоядерні нейтрофіли – 42-72%, ШОЕ – чоловіки – 1-10 мм/год, жінки – 2-15 мм/год (згідно з формою 225/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001), Д-димер – 0-0,5 мкг/мл, ПТІ – 85-110%, фібриноген – 2,0-4,0 г/л (згідно з формою 237/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001), СРБ – 0-5 мг/л, ПКт –  $\leq 0,1$  нг/мл (згідно з формою 228/о, затвердженою МОЗ України від 04.01.2001).

У діагностиці когнітивних функцій застосовано дві шкали. Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE) [13] використана для проведення скринінгу на грубі порушення когнітивних функцій. За даними MMSE, 30-28 балів оцінювали як відсутність порушення когнітивних функцій, 27-24 бали – легкий когнітивний розлад. Отримані за шкалою результати дали підставу надалі виключити когорту з дослідження. Загалом було виключено 9 пацієнтів, які отримали 24 бали і нижче згідно з ключем методики. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) [14] дала можливість прицільно оцінити різноманітні когнітивні сфери й виявити легкі та помірні когнітивні порушення. За даними MoCa, 26 балів і вище вважалося нормою. Окремо оцінювався блок тесту MoCa «Зорово-конструктивні / виконавчі функції».

Психологічний стан оцінювався за шкалою тривоги Бека (The Beck Anxiety Inventory, BAI) [15], шкалою депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) [16]. З нашого досвіду, зазначені шкали зарекомендували себе як найбільш інформативні для лікаря-дослідника, а для пацієнта – чіткі й абсолютно зрозумілі. За даними шкали тривоги Бека, 0-5 балів уважалося нормою, 6 і більше – тривогою різних ступенів. За шкалою депресії Гамільтона – 0-7 балів відповідало нормі, 8 і більше – депресивному розладу різного ступеня тяжкості.

Кількісні показники дослідження представлені у вигляді медіани (Me) й інтерквартильного розмаху (IQR: Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>) [17]. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між кількісними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) [17]. Для порівняння отриманих результатів у двох групах (пацієнтів із захворюванням на SARS-CoV-2 та без захворювання) застосовано параметричний критерій для незалежних вибірок t-Стюдента [17]. Дані, отримані в дослідженні, обробляли за допомогою ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 30.1 серійний номер JPPZ756I781203KU.

Дослідження схвалено комісією з питань біомедичної етики НМАПО ім. П. Л. Шупика (витяг з протоколу засідання № 15 від 21 грудня 2020 р.) та проведено згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу кількості лейкоцитів у пацієнтів було отримано такі дані: в основній групі їхній показник становив – медіана (Me) 7,125 [Q<sub>1</sub> 5,76; Q<sub>3</sub> 9,75], у контрольній – Me 5,75 [Q<sub>1</sub> 4,25; Q<sub>3</sub> 7,15] (рис. 1).

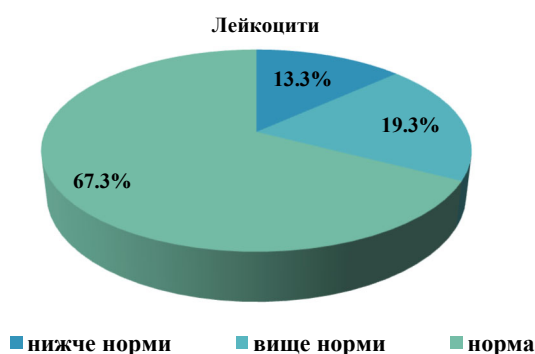


Рис. 1. Розподіл рівня лейкоцитів у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

При аналізі даних, отриманих щодо кількості лімфоцитів, було виявлено: в основній групі показник становив Me 39,89 [Q<sub>1</sub> 36,3; Q<sub>3</sub> 42,4], у контрольній – Me 33,21 [Q<sub>1</sub> 29,4; Q<sub>3</sub> 35,7] (рис. 2).

В основній групі показник паличкоядерних нейтрофілів становив Me 2,0 [Q<sub>1</sub> 1,5; Q<sub>3</sub> 3,5], у контрольній – Me 1,4 [Q<sub>1</sub> 1,1; Q<sub>3</sub> 1,7].

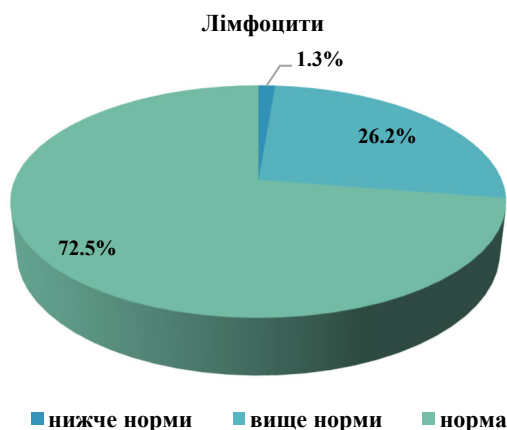


Рис. 2. Значення рівня лімфоцитів у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

В основній групі показник сегментоядерних нейтрофілів був Me 78,0 [Q<sub>1</sub> 72,4; Q<sub>3</sub> 84,0], у контрольній – Me 57,4 [Q<sub>1</sub> 50,3; Q<sub>3</sub> 62,3] (рис. 3).

У пацієнтів основної групи показник ШОЕ досягав Me 28,0 [Q<sub>1</sub> 26,25; Q<sub>3</sub> 29,75], контрольної – Me 24,3 [Q<sub>1</sub> 17,05; Q<sub>3</sub> 27,35] (рис. 4).

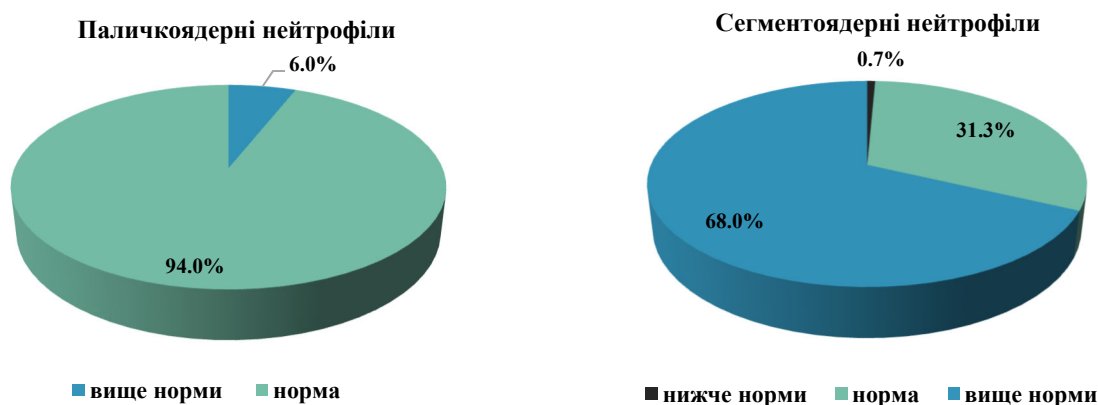


Рис. 3. Значення показників паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2



Рис. 4. Значення показника швидкості осідання еритроцитів у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

У пацієнтів основної групи показник тромбоцитів становив Me 231,01 [Q<sub>1</sub> 190,0; Q<sub>3</sub> 270,0], у пацієнтів контрольної – Me 173,5 [Q<sub>1</sub> 148,6; Q<sub>3</sub> 210,6] (рис. 5).

У цій роботі особлива увага надавалася дослідженню згортання крові, під час якого нами було виділено три основні показники: про-

тромбіновий індекс, Д-димер, фібриноген як маркери гіперкоагуляції і ризику утворення тромбів.

У пацієнтів основної групи показник протромбінового індексу був Me 108,0 [Q<sub>1</sub> 89,0; Q<sub>3</sub> 120,0], у пацієнтів контрольної – Me 96,3 [Q<sub>1</sub> 67,0; Q<sub>3</sub> 112,0] (рис. 6).

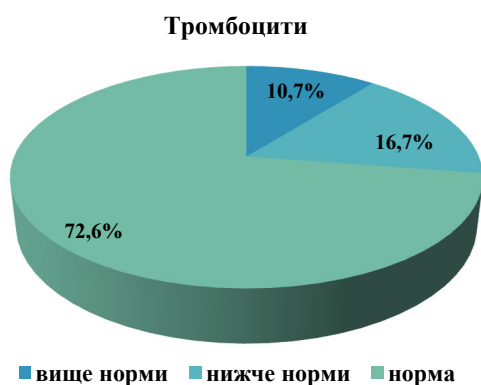


Рис. 5. Розподіл рівня тромбоцитів у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2



Рис. 6. Значення показника протромбінового індексу в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

У пацієнтів основної групи показник Д-димер становив Me 0,648 [Q<sub>1</sub> 0,425; Q<sub>3</sub> 0,780], у пацієнтів контрольної – Me 0,453 [Q<sub>1</sub> 0,288; Q<sub>3</sub> 0,636] (рис. 7).

У пацієнтів основної групи показник фібриногену досягнув значення Me 4,300 [Q<sub>1</sub> 3,900; Q<sub>3</sub> 4,150], у пацієнтів контрольної – Me 3,400 [Q<sub>1</sub> 2,876; Q<sub>3</sub> 3,700] (рис. 8).

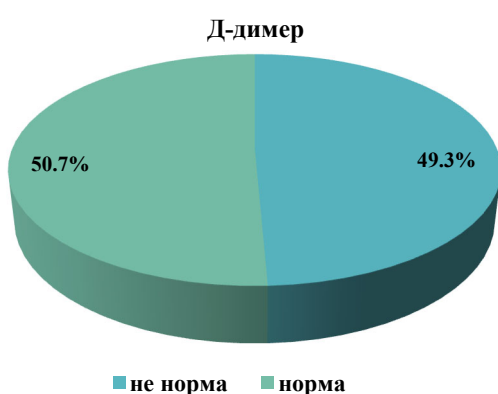


Рис. 7. Значення показника Д-димеру в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

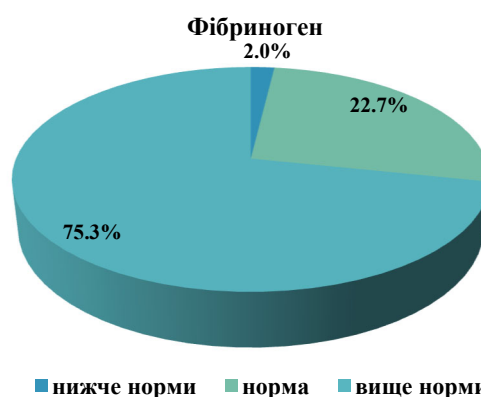


Рис. 8. Значення показника фібриногену в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

У пацієнтів основної групи показник С-реактивного білка становив Me 6,67 [Q<sub>1</sub> 4,23; Q<sub>3</sub> 8,14], у пацієнтів контрольної – Me 4,28 [Q<sub>1</sub> 3,22; Q<sub>3</sub> 6,55] (рис. 9).

У пацієнтів основної групи показник прокальцитоніну був Me 0,16 [Q<sub>1</sub> 0,08; Q<sub>3</sub> 0,18], у пацієнтів контрольної – Me 0,11 [Q<sub>1</sub> 0,03; Q<sub>3</sub> 0,15] (рис. 10).





Рис. 9. Значення показника С-реактивного білка в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2



Рис. 10. Значення показника прокальцитоніну в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

Порівнюючи отримані результати за критерієм Стьюдента, встановлено достовірні статистичні відмінності в показниках загального аналізу крові

в пацієнтів із ЦВЗ, інфікованих SARS-CoV-2, та в пацієнтів із ЦВЗ, що не були інфіковані SARS-CoV-2 (табл. 1).

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз показників загального аналізу крові в основній та контрольній групах**

Показники	Основна група			Контрольна група			t
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
Лейкоцити	7,125	5,76	9,75	5,75	4,25	7,15	3,18**
Лімфоцити	39,89	36,3	42,4	33,21	29,4	35,7	3,83**
Паличкоядерні нейтрофіли	2,0	1,5	3,5	1,4	1,1	1,7	2,33*
Сегментоядерні нейтрофіли	78,0	72,4	84,0	57,4	50,3	62,3	2,29*
ШОЕ	28,0	25,25	29,75	24,3	17,05	27,35	2,17*
Тромбоцити	231,01	190,0	270,0	173,5	148,6	210,6	2,86**
Протромбіновий індекс	108,0	89,0	120,	96,3	67,0	112,0	3,17**
Д-димер	0,649	0,425	0,780	0,453	0,288	0,636	2,11*
Фібриноген	4,300	3,900	4,150	3,400	2,876	3,700	2,53*
С-реактивний білок	6,67	4,23	8,14	4,28	3,22	6,55	2,97**
Прокальцитонін	0,16	0,08	0,18	0,11	0,03	0,15	2,64*

Примітка: \* – показники t при  $p \leq 0,05$ ; \*\* – показники t при  $p \leq 0,01$ .

Визначено, що при  $N=71$   $t_{кр}=2,0$  ( $p \leq 0,05$ ),  $t_{кр}=2,66$  ( $p \leq 0,01$ ). Тому можна стверджувати, що існують статистичні достовірні відмінності між

групами пацієнтів. Вони чітко засвідчують, що в групі пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, статистично підтверджено вищі показники загального

аналізу крові, ніж у тих, що не хворіли. Зокрема, це стосується показників лейкоцитів ( $t=3,18$ ,  $p \leq 0,01$ ), лімфоцитів ( $t=3,83$ ,  $p \leq 0,01$ ), паличко-ядерних нейтрофілів ( $t=2,33$ ,  $p \leq 0,05$ ), сегментоядерних нейтрофілів ( $t=2,29$ ,  $p \leq 0,05$ ), ШОЕ ( $t=2,17$ ,  $p \leq 0,05$ ), тромбоцитів ( $t=2,86$ ,  $p \leq 0,01$ ), протромбінового індексу ( $t=3,17$ ,  $p \leq 0,01$ ), Д-димеру ( $t=2,11$ ,  $p \leq 0,05$ ), фібриногену ( $t=2,53$ ,  $p \leq 0,05$ ), С-реактивного білка ( $t=2,97$ ,  $p \leq 0,01$ ), прокальцитоніну ( $t=2,64$ ,  $p \leq 0,05$ ).

За результатами проведеної шкали MMSE, 26,6% пацієнтів основної групи показали результат 27-24 бали, що відповідало критерію «нижче норми», засвідчуючи наявність у них когнітивних порушень, у 73,4% показник варіював у межах норми (28-30 балів). Загалом в основній групі бал за шкалою MMSE становив Ме 26,5 [Q<sub>1</sub> 24,5; Q<sub>3</sub> 28,5].

У пацієнтів контрольної групи – Ме 27,5 [Q<sub>1</sub> 26,5; Q<sub>3</sub> 29,0].

Результати тесту MoCa 17,4% мали показник «нижче норми», відповідно 82,6% пацієнтів вкладалися в межі референтних значень «норми» (26 і вище балів). Загалом в основній групі бал за шкалою MoCa становив Ме 24,25 [Q<sub>1</sub> 23,5; Q<sub>3</sub> 27,5], у пацієнтів групи порівняння – Ме 26,3 [Q<sub>1</sub> 25,5; Q<sub>3</sub> 29,5].

При аналізі окремого блоку тесту MoCa були отримані такі результати: зорово-конструктивні / виконавчі функції були виконані на 5 балів у 53,3%, на 4 бали – 32,7% пацієнтів, на 3 бали – 14% пацієнтів (рис. 11). Загалом в основній групі бал за доменом зорово-конструктивні / виконавчі функції становив Ме 4,25 [Q<sub>1</sub> 3,5; Q<sub>3</sub> 4,5], у пацієнтів контрольної групи – Ме 4,75 [Q<sub>1</sub> 4,5; Q<sub>3</sub> 5,0].

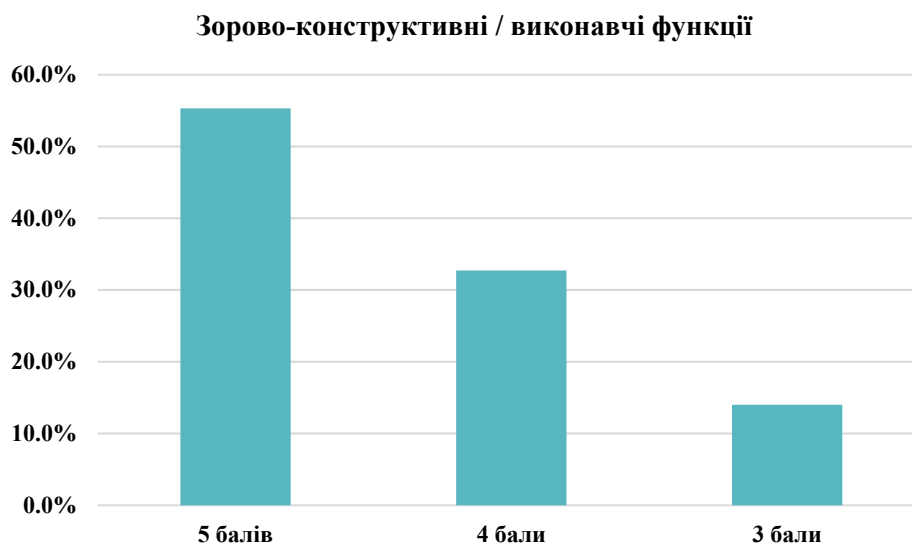


Рис. 11. Відсотковий розподіл набраних балів у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

При оцінці шкали тривоги Бека в 31,9% пацієнтів було виявлено показники, що варіювали в межах референтних значень (0-5 балів), натомість у 68,1% – показник становив 6 і вище балів, що вказувало на тривогу різного ступеня, – Ме 7,00 [Q<sub>1</sub> 5,00; Q<sub>3</sub> 10,00]. У пацієнтів контрольної групи бал за шкалою тривоги Бека – Ме 7,22 [Q<sub>1</sub> 6,00; Q<sub>3</sub> 11,00]. Тобто в пацієнтів контрольної групи визначалися більш виражені ознаки тривоги, але вони не досягли ступеня достовірної різниці порівняно з показниками основної групи.

За даними шкали депресії Гамільтона, 74% пацієнтів продемонстрували відсутність депресії, а у 26% показники розміщувалися в діапазонах, що відповідали різним ступеням депресивного розладу, – Ме 9,00 [Q<sub>1</sub> 3,25; Q<sub>3</sub> 12,00]. У пацієнтів

контрольної групи бал за шкалою депресії Гамільтона – Ме 5,25 [Q<sub>1</sub> 3,00; Q<sub>3</sub> 7,25]. Треба відзначити, що в пацієнтів контрольної групи ознак депресії не було визначено.

Виявлена статистична відмінність у нейропсихологічних показниках пацієнтів із цереброваскулярним захворюванням, інфікованих SARS-CoV-2 та не інфікованих (табл. 2).

За даними таблиці встановлено, що в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, достовірно нижчі показники MMSE ( $t=-2,09$ ,  $p \leq 0,01$ ), MoCa ( $t=-2,17$ ,  $p \leq 0,05$ ), зорово-конструктивних / виконавчих функцій ( $t=-2,84$ ,  $p \leq 0,01$ ), а також вищий рівень депресії ( $t=2,87$ ,  $p \leq 0,01$ ). За показниками тривоги в обох групах статистичних відмінностей не виявлено.

**Порівняльний аналіз у нейропсихологічних показників в основній та контрольній групах**

Показники	Основна група			Контрольна група			t
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
MMSE	26,5	24,5	28,5	27,5	26,5	29,0	-2,09*
MoCa	24,3	23,5	27,5	26,3	25,5	29,5	-2,17*
Зорово-конструктивні функції	4,25	3,5	4,5	4,75	4,5	5,0	-2,84**
Тривога	7,0	5,0	10,0	7,22	6,0	11,0	1,98
Депресія	9,0	3,25	12,0	5,25	3,0	7,25	2,87**

Примітка: \* – показники t при  $p \leq 0,05$ ; \*\* – показники t при  $p \leq 0,01$ .

У результаті проведеного нами кореляційного аналізу між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками пацієнтів основної групи не було знайдено статистично значущого кореляційного зв'язку між значенням ШОЕ, тромбоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, протромбінового індексу, фібриногену, СРБ та показниками нейропсихологічних

функцій. Установлено прямий кореляційний зв'язок між значеннями показників шкали MoCa і рівнем лейкоцитів ( $r=0,477$ ,  $p \leq 0,01$ ) та показником домену зорово-конструктивних / виконавчих функцій і рівнем лейкоцитів ( $r=0,591$ ,  $p \leq 0,05$ ). Крім того, виявлено зворотний кореляційний зв'язок між балом за шкалою MMSE і прокальцитоніном ( $r=-0,622$ ,  $p \leq 0,01$ ) (табл. 3).

**Кореляційний аналіз між показниками нейропсихологічних функцій з лабораторними показниками пацієнтів**

		MoCa	MMSE	Тривога	Депресія	З-к/в
ШОЕ	Коефіцієнт кореляції	0,091	0,096	0,064	0,102	0,078
Лейкоцити	Коефіцієнт кореляції	0,477**	0,146	0,001	-0,055	0,591*
Тромбоцити	Коефіцієнт кореляції	0,007	-0,113	0,111	0,041	0,042
Лімфоцити	Коефіцієнт кореляції	-0,066	-0,016	0,015	-0,016	-0,019
Паличкоядерні нейтрофіли	Коефіцієнт кореляції	0,015	-0,012	-0,042	-0,060	0,059
Протромбіновий індекс	Коефіцієнт кореляції	0,048	-0,063	0,025	-0,148	-0,025
Фібриноген	Коефіцієнт кореляції	-0,020	-0,024	0,081	-0,058	-0,030
С-реактивний білок	Коефіцієнт кореляції	-0,038	0,015	-0,014	-0,140	-0,010
Прокальцитонін	Коефіцієнт кореляції	-0,240	-0,622**	0,067	0,212	-0,259

Примітка. \* – кореляція значуща на рівні  $p \leq 0,01$  (двостороння); \*\* – кореляція значуща на рівні  $p \leq 0,05$  (двостороння).

Отже, у результаті проведеного дослідження виявлені прямі та зворотні кореляційні зв'язки порушення когнітивних функцій за шкалами MMSE ( $r=-0,622$ ,  $p \leq 0,01$ ), MoCa ( $r=0,477$ ,  $p \leq 0,01$ ) та в домені зорово-конструктивні / виконавчі

функції ( $r=0,591$ ,  $p \leq 0,01$ ) із показниками, що засвідчують запальний процес (підвищення рівня лейкоцитів, прокальцитоніну).

В основі патогенезу формування когнітивних порушень унаслідок перенесеного COVID-19



лежать декілька механізмів. З одного боку, стрес, тривога, очікування несприятливого перебігу основного захворювання та ризику розвитку ускладнення COVID-19 можна пояснити так званою «поведінковою імунною системою» (the behavioral immune system), яка має значення в процесі виходу із захворювання. «Поведінкова імунна система» – це набір психологічних і поведінкових механізмів, які дозволяють організму людини, з одного боку, розпізнавати інфекції, шкідливі речовини або паразитів, що викликають хвороби, з іншого – проявити профілактичну поведінку для запобігання захворювань [18].

У літературі існує багато публікацій, які свідчать про взаємозв'язок співвідношення кількості лейкоцитів / лімфоцитів та когнітивних порушень у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона, церебральною хворобою дрібних судин та іншими. Крім того, системне запалення, ознакою якого може бути лейкоцитоз та підвищення рівня прокальцитоніну, може сприяти формуванню і прогресуванню серцево-судинних захворювань, цукрового діабету тощо. Виявлений нами кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів і прокальцитоніну та зниженням когнітивних функцій у пацієнтів з COVID-19 може бути результатом системного запалення. Відомо, що COVID-19 ускладнює гострі порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда та інші захворювання. Ми не знайшли в сучасних наукових студіях достатньої кількості переконливих досліджень взаємозв'язку підвищення рівня лейкоцитів і когнітивних порушень при COVID-19. Можна припустити, що системне запалення, інтоксикація, судинна ендотеліальна дисфункція, коагулопатія, імунотромбози ковідного генезу впливають на перебіг цереброваскулярного захворювання, що сформувалося в пацієнтів до COVID-19 і спричиняє прогресування когнітивної дисфункції. Адже в пацієнтів контрольної групи, які також мали в анамнезі цереброваскулярне захворювання, але не були уражені COVID-19, не визначалося статистично значущого погіршення оцінюваних когнітивних функцій. Пацієнти з цереброваскулярним захворюванням, що перенесли SARS-CoV-2, потребують ретельного спостереження після завершення гострої фази COVID-19 з метою виявлення прогресування когнітивних порушень і своєчасного призначення лікування.

## ВИСНОВКИ

1. При аналізі результатів вищепроведених лабораторних тестів в абсолютній більшості пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, показники виходили за межі норми: лімфоцити – 73,8%, сегментоядерні нейтрофіли – 68,7%, ШОЕ – 82%, фібриноген – 77,3%, С-реактивний білок – 97%. Показники Д-димеру й протромбінового індексу розподілилися приблизно порівну між нормою і не нормою: 49,3% і 43% відповідно. Визначено статистичні відмінності в показниках загального аналізу крові пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, та неінфікованих ( $p \leq 0,01$  та  $p \leq 0,05$ ).

2. При аналізі когнітивних тестів, за даними шкал MMSE і MoCa, у 26,6% і в 17,4% пацієнтів відповідно виявлено зниження когнітивних функцій порівняно з групою пацієнтів, що не були інфіковані SARS-CoV-2 ( $p \leq 0,01$  та  $p \leq 0,05$ ).

3. За шкалою депресії Гамільтона, у 26% пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, виявили вищий рівень депресії ( $p \leq 0,01$ ). Щодо шкали тривоги Бека, то варто зазначити, що в обох групах визначалися ознаки тривоги. 68,1% пацієнтів, інфікованих SARS-CoV, вказували на наявність тривоги різного ступеня вираженості. У контрольній групі цей показник був вищий, ніж в основній, але не досягнув ступеня статистично достовірної різниці.

4. Проведений кореляційний аналіз між показником рівня лейкоцитів і балом за шкалою MoCa загалом ( $r = 0,477$ ,  $p \leq 0,01$ ) і в домені зорово-конструктивні / виконавчі функції ( $r = 0,591$ ,  $p \leq 0,05$ ), які були визначені в частини пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, показав наявність прямого кореляційного зв'язку. Крім того, визначено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем прокальцитоніну й показниками MMSE ( $r = -0,622$ ,  $p \leq 0,01$ ) у пацієнтів з ЦБЗ, інфікованих SARS-CoV-2.

### Внески авторів:

Марштупа В.В. – дослідження, ресурси, курація даних;

Насонова Т.І. – концептуалізація, методологія.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-1 2020 Jan 21 [Internet]. Geneva, Switzerland; 2020 [cited 2023 Jan 15]:1-5. Available from: <https://www.who.int/docs/default->

[source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4)

2. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2020 Aug 20 [Internet]. Geneva,

Switzerland; 2020 [cited 2023 Jan 15]. Available from: <https://covid19.who.int/>

3. Haghani M, Bliemer M, Goerlandt F, Li J. The scientific literature on Coronaviruses, COVID-19 and its associated safety-related research dimensions: A scientometric analysis and scoping review. *Saf Sci*. 2020 Sep;129:104806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2020.104806>

4. Lou J, Tian S-j, Niu S-m, Kang X-q, Lian H-x, Zhang L-x, et al. Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(6):3411-21. doi: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202003\\_20712](https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20712)

5. He Y, Lian S, Dong Y. Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of COVID-19: A case report. *World J Clin Cases*. 2020 Jun 06;8(11):2325-31. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i11.2325>

6. Shmatko YuV, Bondar OB, Stepanchenko KA. [Cerebrovascular disorders in patients with COVID-19]. *International Medical Journal*. 2021;27.1:67-72. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-12>

7. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>

8. Moghimi NM, Di Napoli J, Biller JE, Siegler R, Shekhar LD, McCullough, et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 28;21:44. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1>

9. Mishchenko TS, Mishchenko VM. [Neurological complications in patients with COVID-19]. *Psychiatry, neurology and medical psychology*. 2021;16:23-33 Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2021-16-03>

10. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):e42. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217573>

11. Zozulya IS, Mardzvik VM, Mardzvik MV. [Vascular neurological complications in patients with COVID-19]. *Ukrainian medical journal*. 2021;2(142):2-6. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.142.204731>

12. Szczepańska A, Pietrzyka K. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>

13. [Short mental status assessment scale. Emergency Medical Aid Agency] [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 15]. Ukrainian. Available from: <https://aemc.org.ua/info/article/132/>

14. Bornshtein N, Mureshanu DF. [Montreal Scale of Cognitive Function Assessment (MOCA). In: Brochure of scales and tests for assessing the patient's condition. The main scales of clinical assessment – from acute stroke to neuro-rehabilitation]. [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 15];27-37. Ukrainian. Available from: [https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user\\_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf](https://cerebrolysin.com.ua/fileadmin/user_upload/stroke/addition/Cerebrolysin-Scales-21.pdf)

15. [Beck's anxiety scale]. [Internet]. [cited 2023 Jan 15]. Ukrainian. Available from: <https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Шкала-Тривоги-Бека.pdf>

16. [Hamilton depression scale. Scales in psychiatry]. [Internet]. Medical Club. [cited 2023 Jan 15]. Ukrainian. Available from: <https://medical-club.net/uk/shkaly-psyhiatrii/#pscl6>

17. Holovanova IA, Bielikova IV, Liakhova NO. [The basic of medical statistic]. Poltava: VDNZU «UMSA»; 2017. 113 p. Ukrainian. Available from: [http://repository.pdmu.edu.ua:8080/bitstream/123456789/10614/1/Posibnik\\_Statistika\\_17.pdf](http://repository.pdmu.edu.ua:8080/bitstream/123456789/10614/1/Posibnik_Statistika_17.pdf)

18. Kempthorne JC, Terrizzi JA Jr. The behavioral immune system and conservatism as predictors of disease-avoidant attitudes during the COVID-19 pandemic. *Pers Individ Dif*. 2021 Aug;178:110857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paid.2021.110857>

Стаття надійшла до редакції  
20.03.2023

