© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

МАНИФЕСТАЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТКИ С ГЕНОТИПОМ АРОЕ ε4

Новикова М.С., Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является одной из важнейших проблем мирового здравоохранения в настоящее время. Появляется все больше данных, что патологическое воздействие COVID-19 затрагивает в том числе центральную и периферическую нервную систему. В статье представлено описание пациентки 47 лет с гаплотипом ApoE ε4 и тягощенным по болезни Альцгеймера семейным анамнезом, у которой когнитивные нарушения впервые дебютировали после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. До заболевания пациентка не предъявляла каких-либо жалоб когнитивного характера, вела активный образ жизни. После перенесенной новой коронавирусной инфекции, которая протекала в легкой форме, появились стойкие жалобы на повышенную забывчивость. Нейропсихологическое исследование подтвердило наличие легких когнитивных нарушений преимущественно в виде снижения показателей памяти. При этом МРТ головного мозга выявило только единичные и небольшие по размеру зоны измененного белого вещества перивентрикулярной локализации, предположительно связанные с микроангиопатией. Жалобы на забывчивость и объективные мнемические расстройства сохранялись в течение 3 мес. наблюдения, несмотря на активные занятия когнитивным тренингом, оптимизацию образа жизни, терапию холина альфосцератом. В статье обсуждаются возможные связи между новой коронавирусной инфекцией и первыми проявлениями когнитивной недостаточности. Приводятся данные, что наличие гаплотипа ApoE ε4 ассоциировано с усилением опосредованного микроглией нейровоспаления, что имеет патогенетическое значение для ускорения темпов прогрессирования нейродегенеративных заболеваний после перенесенной COVID-19. Необходимо дальнейшее наблюдение за представленной пациенткой для уточнения нозологического статуса выявленных легких когнитивных нарушений преимущественно дисмнемического характера.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; ApoE ε4; COVID-19; болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Новикова М.С., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Манифестация когнитивных нарушений после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки с генотипом ApoE ε4. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(2):25–29. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-25-29

Для корреспонденции: Новикова М.С., e-mail: nov5656@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Новикова М.С., <https://orcid.org/0000-0001-8382-6366>; e-mail: nov5656@yandex.ru

Захаров В.В., <https://orcid.org/0000-0002-8447-3267>

Вахнина Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

MANIFESTATION OF COGNITIVE IMPAIRMENTS AFTER A PRIOR CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN A PATIENT WITH APOE ε4 GENOTYPE

Novikova M.S., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Emergency Institute, FSAEI HVE First Moscow State Medical University named after Sechenov I.M. (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Nowadays, the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic is one of the most important global health problems. There is increasing evidence that COVID-19 affects central and peripheral nervous system as well. The paper presents a clinical case of a 47 old patient with the ApoE ε4 haplotype and family history of Alzheimer's disease who developed cognitive impairment after acute COVID-19. Before the infection the patient has no cognitive complaints and preserved everyday activity. After novel coronavirus infection, which was observed in mild form, the patient had started to complain on constant excessive forgetfulness. Neuropsychological assessment confirmed the presence of pre-mild cognitive impairment of predominantly single domain amnesic type. However, brain MRI showed only subtle periventricular white matter changes usually attributed to small vessel disease. Memory complaints were observed for 3 months of follow up despite intensive cognitive training, optimization of lifestyle and therapy with choline alphoscerate. Probable links between coronavirus infectious and cognitive impairment manifestation are discussed. There is data that ApoE ε4 haplotype is associated with increase of microglia mediated neuro-inflammation and it can be significant for accelerating of progression of neurodegenerative diseases after COVID-19. Further follow up of the patient is necessary for determination of nosological diagnosis explaining manifested predominantly amnesic type pre-mild cognitive impairment.

Key words: cognitive impairment; ApoE ε4; COVID-19; Alzheimer's disease.

For citation: Novikova M.S., Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Manifestation of cognitive impairments after a prior coronavirus infection COVID-19 in a patient with ApoE ϵ 4 genotype. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(2):25–29. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-25-29

For correspondence: Novikova M.S., e-mail: nov5656@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Novikova M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8382-6366>; e-mail: nov5656@yandex.ru

Zakharov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8447-3267>

Vakhnina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>

Received 22.01.2021

Accepted 09.02.2021

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) впервые была диагностирована в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) в городе Ухань (провинция Хубэй) и быстро распространилась по всему миру. С каждым днем регистрируется все больше и больше новых случаев заболевания, продолжается углубленное изучение, разработка новых средств диагностики, лечения и профилактики данной инфекции. [1] Хотя пациенты с диагнозом COVID-19 имеют в основном общеинфекционные и респираторные симптомы, появляется все больше данных, что вирусная инвазия затрагивает и другие органы и системы. В первую очередь уязвимы ткани, которые экспрессируют рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту II типа, включая желудочно-кишечный тракт, почки, сердце, надпочечники и мозг [2, 3]. Группа коронавирусов человека (HCoV) известна как потенциально нейротропная. В ходе предыдущих эпидемий наблюдалось, что респираторные коронавирусы могут проникать в мозг и цереброспинальную жидкость и обнаруживаются в ликворе через неделю после заражения. [4]

В настоящее время все чаще обсуждается поражение центральной и периферической нервной системы вследствие вирусной инвазии COVID-19. Так, по данным L. Мао и соавт. у 36,4% пациентов с COVID-19 отмечаются неврологические симптомы, в первую очередь при тяжелом течении COVID-19 [3]. Чаще всего описываются такие симптомы, как головная боль, головокружение и миалгии [5]. Однако, приводятся также наблюдения случаев энцефалита, менингита, нарушения обоняния и вкуса, моно- и полиневропатии, спутанности сознания и эпилептических припадков [6]. Высказываются предположения, что COVID-19 является фактором риска цереброваскулярных заболеваний: инсульта и тромбоза венозных синусов [7]. В исследовании T. Cooleen и соавт. [8] проводился анализ посмертной МРТ у пациентов с COVID-19. Все пациенты имели тяжелую форму заболевания с сопутствующей патологией (ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т.п.). Критериями включения были проведение МРТ не позднее 24 часов после смерти, обнаружение SARS-CoV-2 в образце мазка из носоглотки, компьютерная томография

грудной клетки с подтверждением диагноза, отсутствие известного очагового поражения головного мозга и отсутствие противопоказаний к МРТ. Всего было проанализировано 64 пациента, из них 19 соответствовали критериям включения. У 4 пациентов были выявлены подкорковые кровоизлияния, у 1 пациента отек и неспецифические изменения белого вещества, еще у 4 пациентов асимметрия обонятельных луковиц.

Имеются наблюдения, что у инфицированных COVID-19 повышается риск нейрокognитивных нарушений. Механизмы возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений при COVID-19 активно изучаются. Предполагается, что имеется прямая инвазия вируса в ЦНС, которая осуществляется двумя путями: гематогенным, через повреждение гематоэнцефалического барьера при высоком уровне цитокинов либо нейрональным, через периферические нейроны к ЦНС. При тяжелом течении COVID имеет значение также гипоксия вследствие поражения легких [9, 10].

Одно из первых исследований, посвященных когнитивному профилю пациентов, перенесших COVID-19, проведено H. Zhou и соавт. Было показано, что после COVID-19 отмечались более низкие показатели внимания, что коррелировало с уровнем С-реактивного белка [11].

Имеются данные, что наличие гаплотипа ApoE ϵ 4 усиливает опосредованное микроглией нейровоспаление [12]. По результатам последних исследований, наличие гаплотипа ApoE ϵ 4 связано с более тяжелым течением COVID-19 вне зависимости от наличия или отсутствия деменции или сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Приводим наше наблюдение. Пациентка А. 47 лет, с 25.04.20 по 19.05.20 перенесла COVID-19, верифицированный ПЦР от 08.05.20 и КТ легких от 05.05.20. Болезнь протекала в легкой форме в виде повышения температуры до субфебрильных значений, чувства заложенности в грудной клетке, головной боли до 4 баллов по ВАШ. Получала лечение азитромицином, который был заменен на левофлоксацин из-за аллергической реакции. Также получала лечение гидроксихлорохином (плаквенилом) по общепринятой схеме. После выздоровления, в конце мая 2020 г., пациентку начали беспокоить

Таблица 1

Результаты нейропсихологического исследования у пациентки А., 47 лет

Тест	Результат на момент осмотра	Нормативы
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)	28 баллов	> 24 баллов (отсутствие деменции)
Батарея тестов лобной дисфункции (БТЛД)	17 баллов	16–18 баллов
Монреальская шкала оценки когнитивных функций	24 балла	> 26 баллов
Тест соединения букв и цифр, часть А	35 с	30 с
Тест соединения букв, часть В	55 с	50 с
Тест «Символы и цифры»	35 баллов	35 баллов
Тест 12 слов	17 баллов	> 20 баллов
Тест рисования часов	10 баллов	10 баллов

Table 1

Neuropsychological study results (patient A., 47 years old)

Test	Examination result	Standards
Mini Mental State Examination (MMSE)	28 points	> 24 points (the absence of dementia)
Frontal Assessment Battery (FAB)	17 points	16–18 points
Montreal Cognitive Assessment	24 points	> 26 points
Digit-letter connection test, part A	35 sec	30 sec
Letters connection test, part B	55 sec	50 sec
Test «Symbols and digits»	35 points	35 points
12 words test	17 points	> 20 points
Clock drawing test	10 points	10 points

выраженная забывчивость, снижение концентрации внимания, повышенная утомляемость при умственной работе. До коронавирусной инфекции пациентка не имела каких-либо когнитивных жалоб, вела активный образ жизни, изучала иностранный язык.

Анамнез жизни. Пациентка имеет высшее образование, в настоящее время военный пенсионер. Проживает с семьей, социально-бытовые условия удовлетворительные. Раннее развитие без особенностей. Страдает хроническим гастритом, дислипидемией, которую старается контролировать диетой. Вредные привычки отрицает.

Наследственный анамнез отягощен по болезни Альцгеймера. Известно, что тетя пациентки (сестра матери) страдала болезнью Альцгеймера, которая манифестировала в 70 лет.

Неврологический статус — без каких-либо патологических отклонений.

Проведено нейропсихологическое тестирование (табл. 1).

Проведена оценка по шкале депрессии Бэка — 11 баллов (результат 10–15 баллов — субдепрессия), тесту тревожности Спилберга — 30 баллов (норма до 30 баллов), что соответствует низкой тревожности.

Клинические анализы крови и мочи без изменений. В биохимическом анализе крови повышение общего холестерина до 8,4 ммоль/л.

КТ легких от 05.05.20: в обоих легких полисегментарно определяются участки матового стекла. Вовлечение паренхимы 20%.

На МРТ головного мозга от 25.05.20: единичные супратенториальные очаги повышенной интенсивности МР-сигнала на T2- и FLAIR-взвешенных изображениях, вероятно, сосудистого генеза. Трифуркация правой ВСА.

Проведено молекулярно-генетическое исследование, определен гаплотип ApoE ε4, что соответствует

повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера.

Пациентка получала лечение ноотропными препаратами (холина альфосцерат 800 мг/сут) в течение 3 мес. прошла курс когнитивного тренинга в течение 1 мес. Кроме того, пациентке были рекомендованы аэробные физические нагрузки ежедневно в течение 30 мин в день.

Нейропсихологическое исследование было проведено повторно спустя 3 мес. В результате лечения отмечалось сокращения времени в тесте соединения букв и цифр, часть А — до 30 с, тесте соединения букв и цифр, часть В — до 45 с, повышение результатов в тесте «Символы и цифры» до 39 баллов, по остальным показателям без изменений.

Однако сама пациентка не отмечала положительной динамики за время лечения.

Обсуждение. У пациентки среднего возраста, генетически предрасположенной к болезни Альцгеймера, когнитивные нарушения по амнестическому типу впервые дебютировали после перенесенной COVID-19-инфекции. При этом имеются четкие анамнестические сведения, что ранее она не жаловалась на забывчивость, вела активный образ жизни, изучала иностранные языки.

Когнитивные нарушения в представленном случае носят мягкий характер, но несомненны. Помимо жалоб пациентки, они подтверждаются данными нейропсихологического исследования. Даже простая скрининговая методика (MoCa-тест) у 47-летней женщины выявляет отклонение от общепринятого норматива, причем это отклонение является стойким и сохраняется при повторном исследовании через 3 мес.

В структуре когнитивного дефицита у пациентки преобладают нарушения памяти. Хотя снижение результата теста 12 слов выглядит небольшим, следует

отметить особую процедуру выполнения данной методики. Пациенту дается помощь и подсказки как при заучивании, так и при воспроизведении слов, которые нивелируют возможную невнимательность или недостаточную мотивацию. Поэтому снижение результата этого теста является высокоспецифичным для первичных мнестических расстройств. В то же время другие изменения, такие как снижение темпа познавательной деятельности и управляющих функций по тестам соединения букв и цифр, были совсем незначительными и нестойкими.

Поэтому можно говорить о преимущественно дисмнестическом типе когнитивного снижения, который традиционно считается характерным для дебюта болезни Альцгеймера. Молекулярно-генетическое исследование свидетельствует, что пациентка предрасположена к данному заболеванию, так как имеет гаплотип ApoE ε4. Можно было бы думать о дебюте этого заболевания независимо от перенесенной коронавирусной инфекции. Но такое предположение представляется крайне маловероятным. Носительство ApoE ε4 ассоциировано с дебютом болезни Альцгеймера в пожилом и старческом возрасте — после 65–75 лет. Нашей же пациентке всего 47 лет, и до болезни у нее не было никаких жалоб когнитивного характера. У пациентки имеется семейный анамнез по болезни Альцгеймера: тетка пациентки страдала этим заболеванием; однако, у нее первые клинические признаки обратили на себя внимание в 70-летнем возрасте. Поэтому в представленном случае роль перенесенной коронавирусной инфекции выглядит достаточно значимой. Дальнейшее наблюдение необходимо для оценки последующей динамики выявленных дисмнестических расстройств.

Наличие минимально выраженной депрессивной симптоматики (11 баллов по шкале депрессии Бека при пороговом значении 10 баллов) ставит вопрос о взаимосвязи эмоциональных и когнитивных расстройств в рамках «когнитивного синдрома депрессии». Однако обычно клинически значимые когнитивные симптомы фиксируются на фоне значительной депрессии, в то время как у нашей пациентки она выражена в минимальной степени. Кроме того, при расстройствах тревожно-депрессивного ряда самыми уязвимыми когнитивными функциями являются внимание и управляющая функция, которые у нашей пациентки относительно сохранены. Первичные расстройства памяти, напротив, менее характерны для психогенной ситуации. Поэтому связь когнитивных и эмоциональных расстройств у нашей пациентки представляется нам маловероятной.

Синдромально пациентка соответствует диагностическим критериям синдрома легких когнитивных нарушений (ЛКН). К критериям диагноза ЛКН относятся [14–17]:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем по данным нейропсихологического исследования, которое может иметь

отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;

- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например краткой шкалы оценки психического статуса;
- отсутствие каких-либо нарушений или трудностей повседневного функционирования, в том числе наиболее его сложных форм.

Неврологическая принадлежность легких когнитивных нарушений у пациентки пока неясна и может быть установлена только в процессе последующего наблюдения.

Таким образом, влияние коронавирусной инфекции на когнитивные функции остается актуальной темой и требует дальнейшего изучения для определения рекомендации по введению пациентов после инфицирования и ранней когнитивной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chan J., Oo S., Chor C.Y.T., Yim D., Chan J.S.K., Harky A. COVID-19 and literature evidence: should we publish anything and everything? *Acta Biomed.* 2020;91(3):e2020020. DOI: 10.23750/abm.v91i3.9827. PMID: 32921717; PMCID: PMC7717020.
2. Baig A.M., Sanders E.C. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2020;92(10):1845–1857. DOI: 10.1002/jmv.26105
3. Paliwal V.K., Garg R.K., Gupta A., Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3039–3056. DOI: 10.1007/s10072-020-04708-8. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32935156; PMCID: PMC7491599.
4. Sun T., Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):e52. DOI: 10.1111/ene.14227. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32216009.
5. Chen X., Laurent S., Onur O.A., Kleineberg N.N., Fink G.R., Schweitzer F., Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2020; Jul 20:1–11. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3. Epub ahead of print. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630.
6. Артеменко А.Р., Данилов А.Б., Плиева А.М. Нарушение обоняния у больных COVID-19. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(6):4–11. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-6-4-11> [Artemenko A.R., Danilov A.B., Plieva A.M. Smell dysfunction in patients with COVID-19. *Russian neurological journal.* 2020;25(6):4–11. (In Russian)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-6-4-11>
7. Gklinos P. Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. *J Neurol.* 2020;267(9):2485–2489. DOI: 10.1007/s00415-020-09939-5. Epub 2020 May 26. PMID: 32458197; PMCID: PMC7250266.
8. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S., Creteur J., Henrard S., Goffard J.C., Dewitte O., Naeije G., Goldman S., De Tiège X. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology.* 2020;95(14):e2016-e2027. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010116. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546654.
9. Hantke N.C., Gould C. Examining Older Adult Cognitive Status in the Time of COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(7):1387–1389. DOI: 10.1111/jgs.16514. Epub 2020 May 7. PMID: 32343394; PMCID: PMC7267336.

10. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3. PMID: 32498691; PMCID: PMC7271826.
11. Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H., Shi C., Hu S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32912598; PMCID: PMC7324344.
12. Manzo C., Serra-Mestres J., Isetta M., Castagna A. Could COVID-19 anosmia and olfactory dysfunction trigger an increased risk of future dementia in patients with ApoE4? *Med Hypotheses.* 2021;147:110479. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110479. Epub ahead of print. PMID: 33422806; PMCID: PMC7785277.
13. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Kuchel G.A., Melzer D. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(11):2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131. PMID: 32451547; PMCID: PMC7314139.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2010;272. [Jahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. i dr. Dementsii. Ruk-vo dlja vrachej. 2-e izd. M.: Medpress-inform, 2010;272. (In Russian)].
15. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал.* 2006;11(Прил.1):57–63. [Lokshina A.B., Zakharov V.V. Lyokgie i umerennye kognitivnye rasstrojstva. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2006;11(Suppl.1):57–63. (In Russian)].
16. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Савушкина И.Ю., Посохов С.И. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал.* 2017;22(4):198–204. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204>. [Yahno N.N., Zaharov V.V., Koberskaya N.N., Mhityaryan E.A., Grishina D.A., Lokshina A.B., Savushkina I.Yu., Posohov S.I. «Predumerennye» (sub'ektivnye i legkie) kognitivnye rasstrojstva. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2017;22(4):198–204. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204>.
17. Proust-Lima C., Amieva H., Dartigues J.F., Jacqmin-Gadda H. Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. *Am J Epidemiol.* 2007;165(3):344–50. DOI: 10.1093/aje/kwk017. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17105962; PMCID: PMC2244646.

Поступила 22.01.2021
Принята к печати 09.02.2021