

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.894-053.8: 616.892.3

DOI: 10.17816/pmj382111-119

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПРОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ФОНЕ COVID-19 В ОТДЕЛЕНИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 № 5 ГБУЗ ГКБ № 2 ИМЕНИ Ф.Х. ГРАЛЯ

Ю.В. Каракулова¹, Е.С. Соколова^{1,2}, М.А. Паламаренко^{1,2},
Е.С. Корякин^{1,2}, А.А. Новиков¹, Т.Н. Трушников¹*

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера

²Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Россия

STUDYING OF DYNAMICS OF ALZHEIMER'S DISEASE SYMPTOMS MANIFESTATION AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19 IN DEPARTMENT № 5 FOR TREATMENT OF COVID-19, CITY CLINICAL HOSPITAL № 2 NAMED AFTER F.H. GRAL

Yu.V. Karakulova¹, E.S. Sokolova^{1,2}, M.A. Palamarenko^{1,2},
E.S. Koryakin^{1,2}, A.A. Novikov¹, T.N. Trushnikova¹*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Clinical Hospital № 2 named after F.H. Gral, Perm, Russian Federation

Проанализирован случай из клинической практики, исследованы закономерность, динамика психоневрологических симптомов у пациента со среднетяжелой формой течения новой коронавирусной инфекции с сопутствующим нейродегенеративным заболеванием – болезнью Альцгеймера.

© Каракулова Ю.В., Соколова Е.С., Паламаренко М.А., Корякин Е.С., Новиков А.А., Трушников Т.Н., 2021

тел. +7 908 245 71 05

e-mail: maria.palamarenko@mail.ru

[Каракулова Ю.В. – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики; Соколова Е.С. – студентка IV курса лечебного факультета; Паламаренко М.А. (*контактное лицо) – студентка IV курса лечебного факультета; Корякин Е.С. – студент IV курса лечебного факультета; Новиков А.А. – студент IV курса лечебного факультета; Трушников Т.Н. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики].

© Karakulova Yu.V., Sokolova E.S., Palamarenko M.A., Koryakin E.S., Novikov A.A., Trushnikova T.N., 2021

tel. +7 908 245 71 05

e-mail: maria.palamarenko@mail.ru

[Karakulova Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Medical Genetics; Sokolova E.S. – forth-year student of Medical Faculty; Palamarenko M.A. (*contact person) – forth-year student of Medical Faculty; Koryakin E.S. – forth-year student of Medical Faculty; Novikov A.A. – forth-year student of Medical Faculty; Trushnikova T.N. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology and Medical Genetics].

Пациентка П., 73 года, была доставлена бригадой СМП в остром состоянии в ГБУЗ ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован». На момент поступления пенсионерка, имела инвалидность 2-й группы по поводу нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера. При проведении МСКТ головы, были выявлены: внутренняя, открытая заместительная гидроцефалия, умеренно выраженный двусторонний лейкоареоз, церебральная атрофия, преобладающая в височно-теменной области, что характерно для болезни Альцгеймера.

Результаты проведенных тестов показали снижение когнитивного статуса. В тесте с цифрами во втором случае пациентка не смогла найти требуемую цифру за необходимое время. При проведении «теста рисования часов» в динамике при 2-й попытке было потрачено около 7 мин, отмечена еще худшая способность к рисованию, наблюдалась апраксия. Результат теста «бСIT» во второй попытке, проводимой перед выпиской, стал хуже: пациентка смогла ответить лишь на один из четырех заданных вопросов, тогда как в первой попытке, проводимой после поступления в стационар, она смогла ответить на два вопроса из четырех. На момент выписки у пациентки отмечаются более выраженные когнитивные нарушения, чем при поступлении в стационар. Также сохраняются эмоциональная лабильность, нервозность, тревожность.

Ключевые слова. Болезнь Альцгеймера, COVID-19, SARS-CoV2, нейродегенеративное заболевание.

A clinical case was analyzed, the regularity and dynamics of psychoneurological symptoms was studied in a patient with a moderately severe form of the course of a new coronavirus infection with concomitant neurodegenerative disease – Alzheimer's disease.

The patient aged 73 was admitted to the City Clinical Hospital №2 named after F.H. Gral by the team of emergency care with identified COVID-19. When admitted to the hospital, she had disability group 2 regarding neurodegenerative disease – Alzheimer's disease. A multispiral computed tomography of the head revealed the following: internal open substitutional hydrocephalus, moderately expressed bilateral leukoaraiosis, cerebral atrophy, predominantly in temporoparietal region, that is typical for Alzheimer's disease.

The results of tests indicated a decrease in cognitive status. In the test with figures, the patient could not find the required figure for the desired time. When conducting “clock-drawing test” in dynamics, at the second attempt the patient needed about 7 minutes; a worse capability for drawing was noted; apraxia was observed. The result of the test “бСIT” at the second attempt, carried out before discharge from the hospital became worse – she could answer only one of four questions, whereas at the first attempt, when admitted, she could answer two questions of four. By the time of discharge from the hospital, the patient was noted to have more pronounced cognitive disorders than at admission. Emotional lability, nervousness and anxiety also remain.

Keywords. Alzheimer's disease, COVID-19, SARS-CoV2, neurodegenerative disease.

ВВЕДЕНИЕ

Масштабность пандемии COVID-19 беспрецедентна с учетом уровня заболеваемости и показателей смертности населения. В настоящее время значительное внимание уделяется лечению острого течения респираторных проявлений COVID-19 [1]. На наш взгляд, уже сегодня нужно обратить внимание на полисистемность заболевания, час-

тую встречаемость психоневрологических проявлений в остром периоде и серьезные отдаленные последствия инфекции.

Последствиями пандемии гриппа в начале XX в. были около 50 млн случаев летаргического энцефалита, характеризующегося выраженным акинетико-ригидным синдромом, глазодвигательными нарушениями, расстройствами сна, кататонией и психозом [2]. В период более поздней пандемии грип-

па (H1N1), эпидемии SARS-CoV-1 в 2003 г. и вспышки коронавирусного синдрома на Ближнем Востоке (MERS-CoV) в 2012 г. также были зарегистрированы последствия инфекций в виде нарколепсии, эпилепсии, энцефалита, энцефалопатии [3]. Для лечения симптомов инфекции SARS-CoV-1 во время острой фазы использовались высокие дозы кортикостероидов, что приводило к галлюцинациям и маниакальными симптомам, которые лечили галоперидолом с возможным развитием в последующем нейролептического лекарственного паркинсонизма [4].

В доступных источниках имеются сообщения о появлении острых симптомов, связанных с ЦНС, у лиц, пораженных COVID-19 [5]. В ретроспективном отчете о пациентах с COVID-19 из китайской популяции описано развитие энцефалопатии и когнитивных расстройств примерно у одной пятой заболевших людей [6]. Выявлено, что из пациентов, помещенных на карантин по поводу подозрения или подтверждения инфицированности SARS-CoV2, у 70,8 % инфицированных имели место психопатологические симптомы, в том числе галлюцинации и психоз, причем у 40 % из них психиатрический диагноз был поставлен во время госпитализации [7]. Имеется достаточно доказательств развития неблагоприятных психоневрологических эффектов, включающих когнитивные нарушения и нарушения сна, бред, гипоманию, манию, депрессию и психоз. Безусловно, основными механизмами повреждения нервной системы, способствующими ухудшению общего состояния, степени сознания при COVID-19, являются гипоксемия и гиперцитокинемия. Практически у половины пациентов, находящихся в стационаре, развиваются признаки тяжелого системного воспаления, которое проявля-

ется персистирующей лихорадкой, повышенными маркерами воспаления (например СРП, D-димер, ферритин) и повышенными провоспалительными цитокинами [1, 8]. Метаанализ случаев развития делирия у пациентов после интенсивной терапии с тяжелым проявлением «цитокинового шторма» показал наличие стойких нейрокогнитивных нарушений, сохранявшихся вплоть до 18 месяцев после выписки. Можно предположить, что часть психоневрологических и эндокринологических синдромов после тяжелого течения COVID-19 развиваются после терапии кортикостероидами (приблизительно у 35 % пациентов). Обычно побочные явления глюкокортикостероидной терапии со стороны нервной системы носят острый характер и проходят после прекращения лечения. Однако распространенным явлением на фоне коронавирусной инфекции, особенно у лиц пожилого возраста, стало ускорение прогрессирования нейродегенеративных заболеваний головного мозга. В данном случае не исключается первичное нейротропное воздействие вируса на центральную нервную систему. Проникновение SARS-CoV-2 трансинаптическим путем в инфраорбитальную зону и глубинные отделы головного мозга способствует весьма распространенным симптомам нарушения обоняния и вкуса, эмоциональным и когнитивным расстройствам [5, 8]. Не исключено, что впоследствии это может привести и к массовой гибели нейронов или к накоплению поврежденных молекул альфа-синуклеина или тау-белка внутри них. Исследователи выяснили, что дефектные вариации гена APOE (под названием e4e4), способствующие развитию болезни Альцгеймера, также вдвое увеличивают опасность течения коронавирусной инфекции. Для изучения использовались данные

382 тыс. человек европейского происхождения, 2,36 % из которых имели две дефектные копии гена APOE. Из 721 пациента, больного COVID-19, вариации гена встречались у 5,13 %. Так, для обладателей мутации e4e4 риск пострадать от COVID-19 вдвое выше. Кроме того, известными факторами риска быстрого прогрессирования болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний является низкая физическая и умственная активность, уменьшение социальных контактов, которые сопутствуют пациентам в период распространения эпидемии.

Трудно представить отдаленные последствия этой пандемии и ее влияние на центральную нервную систему человека, но поиск причинно-следственных связей и этиопатогенетических механизмов заслуживает большого внимания ученых.

Приводится анализ клинического случая пациента со среднетяжелой формой течения новой коронавирусной инфекции в сочетании с нейродегенеративным заболеванием (болезнь Альцгеймера), находившегося в отделении для лечения пациентов с COVID-19 № 5 ГБУЗ ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля. Проведено исследование динамики состояния когнитивной сферы в зависимости от общего состояния пациента, степени гипоксемии.

Клинический случай

Пациентка П., 73 года, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в остром состоянии в ГБУЗ ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля с диагнозом U07.1 «COVID-19, вирус идентифицирован». Во время осмотра отмечались жалобы на одышку, учащенное дыхание, на компьютерной томографии поражение легких более 50 %. Неврологический

статус без особенностей. Температура – 36,7 °С. Пульс 114 в мин. Со слов сына: первые признаки заболевания появились два дня назад; повышение температуры до 38,3 °С, одышка. Симптомы были купированы до приезда СМП. Из анамнеза: в психическом и физическом развитии пациентка не отставала от сверстников, имеет высшее образование, работала 40 лет актрисой в театре. На данный момент пенсионерка, имеет инвалидность 2-й группы по поводу нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера. Психический статус: положение активное. Сознание ясное. Движения и жестикация в норме. Интересы к беседе не проявляет. Речь скудная.

Ориентация больной во времени и пространстве не нарушена. Симптомов отключения сознания не отмечено: большая реагирует на раздражители обычной силы, понимает обращенные к ней простые вопросы. Сонливости нет. Расстройств восприятия в виде иллюзий, галлюцинаций, нарушения схемы тела, деперсонализации и дереализации не отмечено.

Память на прошлые события сохранена, на текущие – снижена.

Внимание больной устойчивое. Предполагаемый тип темперамента по Гиппократу – холерик. Никаких особенностей кроме легкой тревожности, замкнутости и раздражительности на момент осмотра не было выявлено.

На момент поступления в стационар 11.12.2020 у пациентки наблюдалась среднетяжелая форма течения новой коронавирусной инфекции с поражением легких более 50 %. В тот же день было проведено МСКТ головы, которое показало внутреннюю открытую заместительную гидроцефалию,

**Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS)
на момент госпитализации (11.12.2020)**

Параметр	Расшифровка баллов	Балл пациента, 11.12.2020	Балл пациента, 13.12.2020	Балл пациента, 19.12.2020
Частота дыхания за 1 мин	21–24	2	2	2
Насыщение крови кислородом	Более 96	0	3	0
Температура тела	36,7	0	1	0
Необходимость инсуффляции кислорода	Нет	0	1	1
Систолическое артериальное давление	101–110	1	1	0
Частота сердечных сокращений в 1 мин	114	2	0	0
Изменение уровня сознания	Нет	0	3	3
Пациент с COVID?	Подозрительный	0	0	0
Итоговый балл	–	5 (средний балл)	11 (высокий балл)	6 (средний балл)

умеренно выраженный двусторонний лейкоареоз, церебральную атрофию, преобладающие в височно-теменной области, что характерно для болезни Альцгеймера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения степени нарушения поведения и когнитивных функций пациентки в динамике осуществлялось тщательное наблюдение со стороны среднего медицинского персонала во время дежурств, все симптоматические проявления регистрировались в журнал. Периодически заполнялись протоколы оценки тяжести состояния пациента, проведено несколько тестирований когнитивных функций.

На момент поступления в терапевтическое отделение был зарегистрирован первый протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS) который показал 5 баллов (таблица).

На 11.12.20–12.12.20 пациентка вела себя активно, общалась с соседями по палате, начала проходить назначенный курс лечения. Неврологический статус – удовлетворительный.

Вечером 13.12.2020 было зарегистрировано значительное ухудшение общего состояния, по клинической оценке пациентке требовалось помещение в отделение интенсивной терапии

При осмотре у пациентки наблюдалось состояние ярко выраженного делирия (чрезмерное возбуждение, агрессия по отношению к медицинскому персоналу, отказ от лечения). Также отмечалось наличие зрительных галлюцинаций (общение с родственниками) и бреда (параноидного типа). Данная симптоматика продолжалась до вечера 14.12.2020 и была купирована нейролептиками (см. таблицу).

На следующие сутки лечение основного заболевания было продолжено. Состояние пациентки улучшилось. Делирий сменился эмоциональной лабильностью и апатией, появилась апраксия (нарушение целенаправленных движений) и гиперсомния (чрезмерная дневная сонливость и ночной сон). Данное состояние продолжалось с 15.12.2020 по 19.12.2020 со значительным улучшением самочувствия пациентки в отношении заболевания COVID-19 (рис. 1).



Рис. 3. «Тест рисования часов»: а – первая попытка. Точная копия с помощью графического редактора оригинального рисунка пациентки; б – вторая попытка. Точная копия с помощью графического редактора оригинального рисунка пациентки

Результат: пациентка не нашла цифру 7. Время выполнения более 5 мин.

Вторым был проведен «Тест рисования часов». Пациентке требовалось нарисовать циферблат часов и указать стрелками время. Было проведено две попытки.

Первая попытка проводилась в 8:53 11.12.2020 (рис. 3, а). Вторая попытка была проведена в 22:54 17.12.2020 (рис. 3, б).

Результат двух попыток: нарушена целостность часов, цифры вне круга, задание со стрелками не выполнено. В динамике при второй попытке было потрачено около 7 мин, отмечена ухудшение способности к рисованию (трудно было взять карандаш и рисовать), наблюдалась апраксия.

Третьим был проведен тест «бСГТ». Пациентке требовалось ответить на представленные вопросы. Также было проведено две попытки. Специфичность теста довольно высокая.

Первая попытка проводилась 11.12.2020:

1. Какой сейчас год?

Ответ: «2020».

2. Какой сейчас месяц?

Ответ: «Декабрь».

3. Который сейчас час?

Ответ: были попытки что-то сказать, но безуспешные.

4. Запомните фамилию и адрес проживания человека X.

Ответ: вместо приведенной информации пациентка назвала фамилию своей сестры и район проживания.

Результат: пациентка ответила правильно на 2 вопроса из 4.

Вторая попытка проводилась 17.12.2020.

1. Какой сейчас год?

Ответ: «2020».

2. Какой сейчас месяц?

Ответ: «Зима».

3. Который сейчас час?

Ответ: были попытки что-то сказать, но безуспешные.

4. Запомните фамилию и адрес проживания человека X.

Ответ: пациентка отказалась говорить.

Результат: пациентка ответила правильно на один вопрос из четырех. Установлено выраженное снижение когнитивного статуса.

Выводы

1. У данной пациентки с болезнью Альцгеймера на фоне серьезного инфекционного заболевания, а именно новой коронавирусной инфекции COVID-19, развился

делирий – острое состояние спутанности и возбуждения. Делирий является предотвратимым состоянием, которое часто развивается после каких-либо медицинских расстройств, операций или, как в нашем случае, инфекционного заболевания. По разным оценкам, риск его возникновения у госпитализированных пациентов пожилого возраста – от 14 до 56 %. Последние исследования, проведенные израильскими специалистами, показали, что интенсивность ухудшения когнитивных функций у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, после эпизода делирия на треть выше, чем у тех, у кого делирий не отмечался.

Данный факт мы смогли подтвердить с помощью тщательных наблюдений и тестирований.

2. На момент выписки у пациентки отмечаются более выраженные когнитивные нарушения, чем при поступлении в стационар. Также сохраняются эмоциональная лабильность, нервозность, тревожность.

3. Дальнейшая тактика ведения пациентки предполагает уход и социальное общение со стороны родственников, прием антидементных препаратов, ежедневную физическую дозированную активность в целях реабилитации COVID-19 и профилактики прогрессирования болезни Альцгеймера.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Adeel S. Zubair et al.* Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurology*. 2020; May.

2. *Chen T., Wu D., Chen H. et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368.

3. *Cheng S.K.-W., Tsang J.S.-K., Ku K.-H., Wong C.-W., Ng Y.-K.* Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 359–360.

4. *Huang K.J., Wu I.J., Theron M. et al.* An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75:185–194.

5. *Kim J.E., Heo J.H., Kim H.O. et al.* Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017; 13: 227–233.

6. *Mao L., Wang M., Chen S. et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020.

7. *Scarmeas N, Honig LS, Choe H, et al.* Seizures in Alzheimer disease: Who, when, and how common? *Arch Neurol* 2009; 66: 992.

8. *Sallub J.I.F., Wang H., Schneider E.B. et al.* Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:1–10.

REFERENCES

1. *Adeel S. Zubair et al.* Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurology* 2020; May.

2. *Chen T., Wu D., Chen H. et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368.

3. *Cheng S.K.-W., Tsang J.S.-K., Ku K.-H., Wong C.-W., Ng Y.-K.* Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 359–360.

4. Huang K.J., Wu I.J., Theron M. et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75: 185–194.

5. Kim J.E., Heo J.H., Kim H.O. et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017; 13: 227–233.

6. Mao L., Wang M., Chen S. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020.

7. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, et al. Seizures in Alzheimer disease: Who, when, and how common? *Arch Neurol* 2009; 66: 992.

8. Sallub J.I.F., Wang H., Schneider E.B. et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: 1–10.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 21.01.2021