



ВЛИЯНИЕ СТАТУСА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ИНФЕКЦИЮ

¹Маджидова Я.Н.,

²Ахмеджанова З.Б.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

<https://www.doi.org/10.37547/ejmns-v03-i02-p1-02>

ARTICLE INFO

Received: 23th January 2023

Accepted: 31th January 2023

Online: 01st February 2023

KEY WORDS

ABSTRACT

Актуальность. Одной из наиболее острых медико-социальных проблем современного общества уже в течение 2 лет является новая коронавирусная инфекция – CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19) – и поиски путей адекватного ведения пациентов с данным заболеванием и его осложнениями. Тяжелое течение COVID-19 повышает риск развития неврологических симптомов и осложнений. Поражение головного мозга при COVID-19 может оказывать долгосрочное влияние на когнитивные процессы. Сосудистые и когнитивные нарушения представляют важную медико-социальную проблему [4,10].

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных неврологических симптомов [7]. Когнитивные нарушения после перенесенного COVID-19 могут быть результатом декомпенсации существующего церебрального заболевания, например хронической ишемии мозга или болезни Альцгеймера, или совершенно новым симптомом у пациентов молодого и среднего возраста без какого-либо неврологического заболевания в анамнезе [6,9].

В настоящее время одним из наиболее значительных факторов риска развития сосудистых церебральных нарушений, несомненно, является дислипидемия [11]. Изучения липидного профиля является еще одним важным фактором оценки риска развития когнитивных нарушений [3].

В нескольких исследованиях были продемонстрированы, что уровни липидов в плазме у лиц с легкими когнитивными нарушениями были выше, чем у лиц с нормальными когнитивными способностями [6]. Депрессивные состояния также часто сопровождаются дислипидемией или гиперхолестеринемией [1].

Таким образом, целью исследования является изучение влияния липидного профиля на когнитивную функцию у пациентов, перенесших в анамнезе COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента, имеющие различные когнитивные нарушения в возрасте от 46 до 82 лет. В зависимости от



анамнеза больные распределены на 2 группы: пациенты COVID-19 в анамнезе и без нее. В каждую группу включены по 36 пациентов, средний возраст которых составил соответственно $62,1 \pm 1,06$ и $61,4 \pm 1,02$ лет. Возрастные данные между группами статистически значимо не отличались.

Всем участникам была предоставлена шкала MMSE (Mini-Mental State examination). MMSE — это стандартно используемая 30-бальная шкала для оценки когнитивных функций в области ориентации, регистрации, внимания и счета, припоминания, языка и практики. Общий балл представляет собой сумму правильных ответов на все вопросы, при этом максимальная оценка в 30 баллов соответствует наивысшему уровню когнитивной функции [5].

У всех пациентов исследовали уровень общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) крови. Исследование проводилось в клиничко-диагностической лаборатории Центральной клинической больницы №2 по стандартизованным методикам.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартного отклонения (SD), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Результаты и их обсуждение. По данным наших исследований, в общей сложности выявлены более 10 симптомов, сохраняющиеся у лиц после перенесенной острой коронавирусной инфекции. Пятью наиболее частыми проявлениями были утомляемость (93,8%), головная боль (88%), нарушение внимания (67%), выпадение волос (63%) и одышка (34%). У 1/3 пациентов на момент выписки наблюдались когнитивные и двигательные нарушения (таб.1). Это особенно актуально, поскольку в целом COVID-19 наиболее серьезно поражает пожилых людей. Тот факт, что системное воспаление, способствует снижению когнитивных функций и развитию нейродегенеративных заболеваний, делает возможным развитие данных процессов у выживших после COVID-19 в последующие годы.

Таблица 1

Встречаемость неврологических расстройств в постковидном периоде (n=32).

№	Симптомы	Частота
1.	Утомляемость, астения	93,8%
2.	Когнитивные нарушения	90,6%
3.	Нарушения сна	62,5%
4.	Головная боль	81,3%
5.	Головокружение	62,5%
6.	Нарушение обоняния/вкус	43,8%
7.	Выпадение волос	63,0%



Проводилась оценка клинико-неврологической характеристики больных перенесших коронавирусную инфекцию и страдающих хронической ишемией мозга. При нейропсихологическом исследовании у всех больных выявлены отклонения от нормативных показателей, принятых для пожилого возраста.

Таблица 2

Результаты нейропсихологического тестирования в 2 группах (баллы; M±m).

Опросник	Возрастная норма	Основная группа	Сравнительная группа
MMSE	27,3±1,7	21,3±2,8*	25,7±1,3

Примечание: *различия достоверны по сравнению с возрастной нормой ($p < 0,05$).

По данным проведенных исследований, у больных преимущественно старшего возраста (>70 лет) в условиях стационара чувствительность и специфичность стандартных шкал для выявления когнитивных нарушений (MMSE) оказались относительно низкими. По шкале MMSE при пороге отсечения в 21 балл у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями чувствительность составила 46%. Рассматривая зависимость когнитивных нарушений от пола, стоит отметить, что мужчины и женщины набрали почти одинаковое количество баллов – разница в результатах составляет меньше 1. Проведя корреляционный анализ, выяснилось, что когнитивные нарушения не зависят от пола.

При физикальном обследовании проводился анализ антропометрических показателей. По возрасту и росту группы были сопоставимы.

Таблица 3

Антропометрические показатели у обследованных больных

Показатель	Перенесшие COVID-19	Не перенесшие COVID-19	P
Количество больных	36	36	
-Мужчины	18	18	
-Женщины	18	18	
Возраст, лет	62,1±1,06	61,4±1,02	0,636
Вес, кг	86,84±1,1	80,78±1,06	0,0001
Рост, см	165,05±0,84	162,4±1,01	0,048
ИМТ, кг/м ²	29,89±0,53	28,84±0,59	0,19

При изучении липидного обмена, все показатели липидного профиля среди групп статистически достоверно различались. Так, в группе, перенесших COVID-19 в анамнезе - общий холестерин 6,44±0,14 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 4,46±0,11 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,09±0,015 ммоль/л, триглицериды 1,96±0,12 ммоль/л, а в группе не переносивших COVID-19 инфекцию в анамнезе – общий холестерин 5,7±0,15 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 3,86±0,11 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,14±0,02 ммоль/л, триглицериды 1,46±0,11 ммоль/л.

Таблица 4
Показатели липидного профиля в крови

Показатель	Перенесших COVID-19	Не перенесшие COVID-19	P<
Общий холестерин, ммоль/л	6,44±0,14	5,7±0,15	0,002
Триглицериды, ммоль/л	1,96±0,12	1,46±0,11	0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,015	1,14±0,02	0,02
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,46±0,11	3,86±0,11	0,002
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,89±0,05	0,67±0,05	0,002

Количество пациентов с гиперхолестеринемией (общий холестерин в крови ≥ 5 ммоль/л) в группе COVID-19 в анамнезе было статистически больше по сравнению с аналогичной группой, которые не переносили COVID-19 инфекцию. В частности, из 36 больных у 30 (83,3%) была выявлена гиперхолестеринемия, во 2 группе гиперхолестеринемия отмечалась у 22 (61,1%) больных. Из всех (52 больных) больных имеющих гиперхолестеринемию 58% относились в COVID-19 в анамнезе, остальные 42% без COVID-19 в анамнезе.



Рис.1. Наличие гиперхолестеринемии у обследованных

Необходимо отметить, что повышенный уровень общего холестерина в крови - гиперхолестеринемия повышает риск сосудистой деменции, которая является важным предиктором когнитивных нарушений [7].

Количество общего холестерина в крови у всех лиц, вовлеченных в обследование в среднем, составило $6,09 \pm 0,09$ ммоль/л. При этом в 1 группе сывороточный холестерин выявлен в пределах $6,44 \pm 0,14$ ммоль/л во 2 группе соответствовал $5,7 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,05$). У больных с COVID-19 в анамнезе общий холестерин был выше на $0,74$ ммоль/л.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе связи гиперхолестеринемии с когнитивными дисфункциями, до сегодняшнего дня ясны не в полном объеме [10]. Лабораторные изучения выявили, что гиперхолестеринемия непосредственно влияет



на активность ферментов, участвующих в метаболизме белка - предшественника амилоида и в синтезе β -амилоида. Гиперхолестеринемия в крови приводит к нарушению активности α -секретазы и снижению продукции растворимого белка - предшественника амилоида, что запускает амилоидный «каскад» с последующей гибелью нейронов. Кроме этого, необходимо отметить на фоне гиперхолестеринемии отмечаются изменения свойств мембраны [8].

Показатель триглицеридов в крови в среднем составил $1,7 \pm 0,07$ ммоль/л, Соответственно по группам у больных с COVID-19 в анамнезе был выше и составил $1,0,12$ ммоль/л, а у лиц без COVID-19 этот показатель был в пределах $1,46 \pm 0,11$ ммоль/л. Гипертриглицеридемия оценивалась на основании повышения уровня триглицеридов более $1,7$ ммоль/л. Распространенность этого состояния зарегистрирована у 25 (34,7%) больных, при этом у 17 (47,2 %) лиц перенесших COVID-19 инфекцию и у 8 (22,2%) обследуемых без COVID-19 в анамнезе ($p=0,026$). Выявляемость этого фактора риска нарастала с ухудшением когнитивной функции.

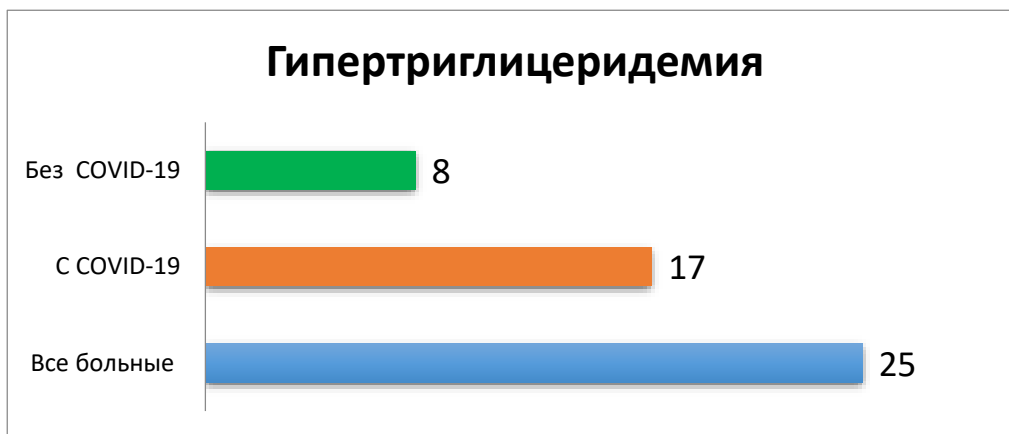


Рис.2. Наличие гипертриглицеридемии у обследованных

Между тем, исследования показали, что высокий уровень триглицеридов был связан с риском когнитивной дисфункции [12] Недавние молекулярные исследования показали, что снижение уровня триглицеридов может увеличивать транспорт грелина и инсулина через гематоэнцефалический барьер, который имеет положительное влияние на когнитивную функцию [13].

Снижения уровня в организме количества ХС-ЛПВП является сильным и независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза сосудов. Уровень ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин рассматривается как маркер повышенного риска прогрессирования атерогенеза. В свою очередь, усиление атерогенеза способствует к прогрессированию когнитивных нарушений. Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) из 36 мужчин с обеих групп ниже $1,0$ ммоль/л было отмечено у 8 (22,2%) больных, также из 36 женщин уровень ЛПВП менее $1,2$ ммоль/л выявлен у 22 (61,1%) лиц. Всего, распространенность этого критерия составила 30 (41,67%) пациентов. В отношении нарушения липидного обмена по группам выявлены следующие результаты: у больных мужского пола перенесших COVID-19 инфекцию в анамнезе у 5 (13,9%) лиц и женского пола у 13



(36,1%); в анамнезе без COVID-19 инфекции у 3 (8,3%) мужчин ($p=0,423$) и у 9 (25%) женщин ($p=0,171$) (рис.3.).

Как уже указывалось выше, у больных, которые перенесли COVID-19 в анамнезе концентрация ХС-ЛПВП в крови была ниже на 0,5 ммоль/л чем у больных, не перенесших в анамнезе COVID-19 инфекцию. По литературным данным, именно ЛПВП имеют важную диагностическую значимость для когнитивной функции. Именно у групп лиц с низкими показателя ХС- ЛПВП в крови имели гораздо худшие результаты по показателям обследования психического состояния (MINI-MENTAL STATE EXAMINATION), чем у групп лиц, у которых концентрация в крови ЛПВП была выше [3]. Кроме этого, ХС- ЛПВП в крови благоприятно влияет на вербальную эпизодическую память, именно этот липопротеин крови задерживает начало болезни Альцгеймера и деменции [2].

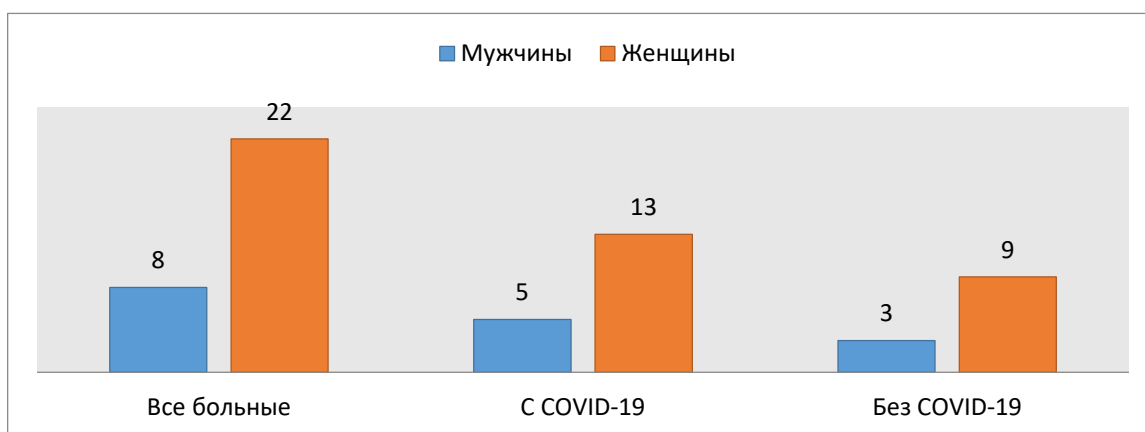


Рис.3. Количество больных со сниженным уровнем ХС- ЛПВП

Концентрация в крови ЛПВП у обследованных в среднем составила $4,2\pm 0,08$ ммоль/л. При этом, в группе с анамнезом COVID – 19 этот показатель составил $4,46\pm 0,11$ ммоль/л. У лиц в анамнезе без COVID – 19 инфекции показатель ЛПВП был ниже и составил $3,86\pm 0,11$ ммоль/л. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2013) для общей популяции целевой уровень ХС-ЛПВП в плазме крови должен составлять <3 ммоль/л. Из всех больных у 60 (83,3) отмечалось повышение ЛПВП выше 3 ммоль/л, при этом из них 33 (91,7%) относится к представителям 1 группы и 27 (75%) больных к 2 группе.

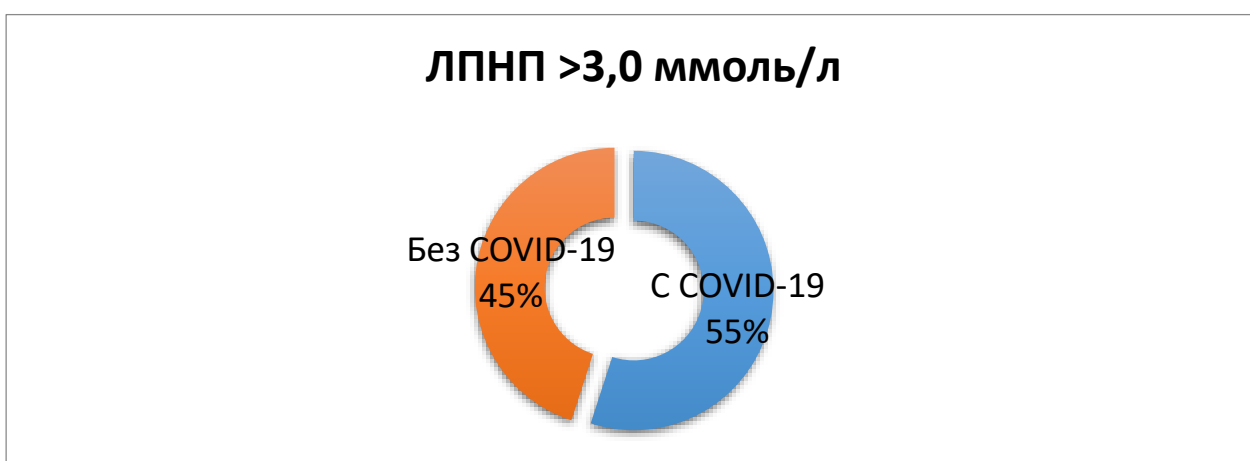




Рис.4. Количество больных со повышенным уровнем ХС- ЛПНП

Некоторые исследования обнаружили связь между повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ускоренным снижением когнитивных функций [9].

Анализ разницы значений ЛПНП между группами выявил, что у лиц с COVID-19 инфекции данный показатель выше на 0,6 ммоль/л. Есть данные что, с увеличением концентрации ЛПНП на каждые 0,259 ммоль/л оценка когнитивных функций снижалась на 0,10 баллов ежегодно [8]. Кроме этого, именно ЛПНП являются независимым фактором более быстрого когнитивного снижения у пациентов с болезнью Альцгеймера [4]

Необходимо отметить тот факт, что результаты наших исследований подтверждают связь липидного профиля с риском развития легких когнитивных нарушений у больных перенесших COVID-19, которые характеризуются гиперхолестеремией, гипертриглицеридемией, высокими уровнями ЛПНП и низкими уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [5].

Заключение: Анализ клинико-неврологического обследования, исследования когнитивной сферы показали, что наиболее выраженный дисбаланс показателей липидов преобладал у больных, перенёсших COVID 19.

Больным с более высоким уровнем ЛПНП, общим холестерином необходимо рекомендовать строгую медикаментозную гиполипидемическую терапию, а также следует тщательно следить за ЛПВП, повышением их уровня в крови для улучшения когнитивной функции и торможения дальнейшего усугубления когнитивных дисфункций.

References:

1. Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург, Береста, 2012. ISBN 978-5-905225-48-2. 448 с.
2. Bates K.A., Sohrabi H.R., et al. Serum high-density lipoprotein is associated with better cognitive function in a cross-sectional study of aging women. *Int. J. Neurosci.* 2017; 127:243-252.
3. Crichton G.E., Elias M.F., Davey A., Sullivan K.J., Robbins M.A. Higher HDL cholesterol is associated with better cognitive function: The Maine-Syracuse study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014; 20:961-970.
4. Elizabeth P., Helzner Ph.D., Jose´ A. Luchsinger. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009.
5. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Imbimbo BP, Sancarolo D, D'Onofrio G, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia. *Curr Alzheimer Res* 2011;8:492-509.
6. He Q., Li Q., Zhao J., Wu T., Ji L., Huang G., Ma F. Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: A case-control study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:146.
7. Huang C, Dong B, Wu H, Zhang Y, Wu J, Lu Z, et al. Association of cognitive impairment with serum lipid/lipoprotein among Chinese nonagenarians and centenarians. *Dement Geriatr Cognit Disord* 2009;



8. Levin OS, Trusova NA. Vascular risk factors for Alzheimer's disease. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova. 2013;113(7-2):3-12.
9. Ma C, Yin Z, Zhu P, Luo J, Shi X, Gao X, et al. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: Alongitudinal study of the Chinese elderly. Mol Neurodegener 2017; 12:24. doi: 10.1186/s13024-017-0167-y.
10. Moon J. H. Endocrine Risk Factors for Cognitive Impairment. Endocrinol Metab (Seoul). 2016.
11. Meissner A. Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease Cerebrovasc Dis / A. Meissner //- 2016. –Vol. 42, № 3-4.– P. 255-62.
12. Yin Z, Shi X, Kraus VB, Fitzgerald S, Qian H, Xu JW. High Normal Plasma Triglycerides are Associated with Preserved Cognitive Function in Chinese Oldest Old. Age and Ageing. 2012; 1(7): 7-15.
13. Schilling S, Tzourio C, Soumare A., et al. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C Study: A longitudinal, population-based prospective cohort study. PLoS Med. 2017;14(3): 102-105.