

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

Եկատերինա Միքայելի Հովհաննիսյանի «ԿՈՎԻԾԻՎ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ SARS-CO-2 ՎԱՐԱԿԻՑ ՀԵՏՈ ԵՐԻՏԱՍԱՐԴ ԵՎ ՄԻՋԻՆ ՏԱՐԻՔԻ ԱՆՉԱՆՑ ՇՐՋԱՆՈՒՄ»

թեմայով ԺԴ.00.07 «Նյարդաբանություն, հոգեբուժություն և թմրաբանություն»

մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ներկայացված ատենախոսության

Կորոնավիրուսային հիվանդությունը (COVID-19) վտանգավոր վարակիչ հիվանդություն է, որը տարածվեց ամբողջ աշխարհում 2019 թվականին: ԱՀԿ-ի տվյալներով՝ մինչև 2023 թվականի մայիսը, երբ վերացվեց արտակարգ դրությունը, ամբողջ աշխարհում գրանցվել էր վարակի ավելի քան 765 միլիոն դեպք և մոտ 7 միլիոն մահ: Մինչև 2020 թվականը այս ընտանիքի ամենահայտնի և վտանգավոր ներկայացուցիչներն էին SARS-CoV վիրուսները (որոնք 2002–2003 թվականներին առաջացրին SARS բռնկումը) և MERS-CoV վիրուսները (որոնք 2012 թվականին Մերձավոր Արևելքի շնչառական համախտանիշի պատճառն էին):

2019 թվականի դեկտեմբերի 31-ին Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը տեղեկացվեց թոքաբորբի դեպքերի հայտնաբերման մասին: Պարզվեց, որ հարուցիչը նոր կորոնավիրուս է (այժմ հայտնի է որպես SARS-CoV-2, նախկինում՝ որպես 2019-nCoV): 2020 թվականի հունվարի 30-ին ԱՀԿ-ն բռնկումը հայտարարեց միջազգային մտահոգության հանրային առողջապահության արտակարգ իրավիճակ: 2020 թվականի փետրվարի 28-ին ԱՀԿ-ն բարձրացրեց իր գլոբալ ռիսկի գնահատականը՝ բարձրից դարձնելով շատ բարձր: 2020 թվականի մարտի 11-ին համաճարակը հայտարարվեց համավարակ:

Ներկայացված աշխատանքը նվիրված է COVID-19 համաճարակի հետևանքների արդի թեմային, որը բնութագրվում է բարձր մահացությամբ և բազմաթիվ բարդություններով, մասնավորապես՝ երիտասարդ տարիքում ճանաչողական խանգարումներով: Ուստի գովելի է, որ ատենախոսության թեկնածուն իր վրա վերցրեց այս բարդ խնդիրը և փորձեց նպատակներն ու խնդիրները քննելուց ու լուծելուց հետո առաջարկություններ անել:

2020 թվականի մարտի 11-ին Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը Կենտրոնական Չինաստանում նոր կորոնավիրուսային հիվանդության բռնկումը հայտարարեց համավարակ և պաշտոնապես անվանեց այն COVID-19 (կորոնավիրուսային հիվանդություն 2019): 2020 թվականի փետրվարի 11-ին Վիրուսների տաքսոնոմիայի միջազգային կոմիտեն հարուցիչը որակեց SARS-CoV-2: Դեպքերի թվի արագ աճի ընթացքում հիմնական ուշադրությունը կենտրոնացած էր COVID-19-ի կյանքին սպառնացող դրսևորումների, ինչպիսիք են շնչառական համախտանիշը, թոքային թրոմբոէմբոլիան,

միոկարդի ինֆարկտը, էնցեֆալիտը, երիկամային անբավարարությունը և կոման, բուժման վրա: Այնուամենայնիվ, ապաքինվածների թվի աճին զուգընթաց, հրապարակումները սկսեցին ավելի ու ավելի շատ կենտրոնանալ վարակի վաղ և ուշ հետևանքների վրա:

Ատենախոսությունը ներկայացված է 110 էջերով և բաղկացած է 110 էջից, որոնցից 19-ը հղումների ցանկ է (230 աղբյուր) և համապատասխանում է բոլոր ձևավորման պահանջներին: Այն ընդգրկում է տեղական և արտասահմանյան ժամանակակից գրականության համապարփակ ու խորը վերլուծություն, որը ապահովում է ամուր տեսական հիմք հետազոտության համար: Բոլոր առանցքային պնդումների համար նշված են համապատասխան հղումներ, որոնք նպաստում են հետազոտության արժանահավատությանը: Աշխատանքի բովանդակությունը համապատասխանում է առաջադրված նպատակին և խնդիրներին:

Հետազոտության նպատակը

Աշխատանքում նպատակ է դրվել գնահատել կոգնիտիվ խանգարումներ արաջացնող որոշմիջավայրային և գենետիկ գործոնների առանձնահատկությունները SARS-CO-2 վարակից հետո երիտասարդ և միջին տարիքի անձանց շրջանում:

Հետազոտության նպատակին հասնելու համար առաջարկվել են հետևյալ խնդիրները.

Հետազոտության խնդիրները

1. Հայտնաբերել և հավաքագրել կոգնիտիվ խանգարումներով և առանց խանգարումների վերապրած պացիենտների
2. Գնահատել կոգնիտիվ խանգարման զանգատ ունեցող և չունեցող վերապրած պացիենտների կլինիկական և նյարդահոգեբանական առանձնահատկությունները
3. Համեմատել օբյեկտիվ և սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարում ունեցող և չունեցող վերապրած մարդկանց մոտ՝

- վաղ դեմնեցիայի որոշ գեների (P275-MAPT, GRN, CRHR1, P451, PSEN1, PSEN2, APP) CNV առկայություն և ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարման հետ
- գնահատել կոգնիտիվ խանգարումների առընչվող այլ ռիսկի գործոնների (VITB12, VITB9, VITD, HS V-1, HSV-2, CMV, HIV, EBV, Hepatitis C, Hepatitis B) ազդեցությունը

Վերապրած բառը կոռեկտ չէ: Հավանաբար ամենաճիշտն է ասել հիվանդությունը տարած կամ COVID-19 հիվանդացած:

Գիտական նորույթն ուղղված է կոգնիտիվ խանգարման ռիսկի գործոնների խորքային և մանրամասն ուսումնասիրությանը: Հետազոտությունը ընդգրկում է այդ խանգարման ռիսկի գործոնների ամբողջական նկարագրությունը:

Դեմնեցիայի ռիսկի գործոններ

ՄԱԿ-ի 2022 թվականի գնահատականները կրկին հաստատեցին, որ աշխարհի բնակչությունը շարունակում է ծերանալ, և որ տարեց բնակչության անը կարագանա առաջիկա տարիներին: Մինչև 2040 թվականը 65 տարեկան և բարձր տարիքի աշխարհի բնակչությունը կգերազանցի 15-24 տարեկան երիտասարդների թվին: Այս բնակչությունը կշարունակի աճել նաև հաջորդ տարիներին: Ծերացող աշխարհի առջև ծառայած մարտահրավերներից մեկը դեմենցիան է: Ներկայումս աշխարհում ավելի քան 55 միլիոն մարդ տառապում է դեմենցիայով, և ամեն տարի գրանցվում է դեմենցիայի գրեթե 10 միլիոն նոր դեպք: Դեմենցիայի հետ կապված ռիսկի գործոնների իմացությունը կարևոր է վաղ հայտնաբերման և կանխարգելման համար: Մտածողության, հիշողության և վարքի վատթարացման այս համախտանիշի զարգացմանը նպաստում են հիմնական ռիսկային գործոնները: Այս գործոնները դասակարգվում են որպես՝

1. Փոփոխելի գործոններ:

2. Ոչ փոփոխելի գործոններ:

Դեմենցիայի կանխարգելման, միջամտության և խնամքի «Լանսեթ» հանձնաժողովը վերջին անգամ դեմենցիայի 12 ռիսկի գործոնների ցանկ է կազմել 2020 թվականին՝ հիմնվելով առկա հետազոտությունների գնահատման վրա: 2020 թվականին հրապարակվել է դեմենցիայի կանխարգելիչ ռիսկի 12 գործոնների ցանկը, որը ներառում է՝

- Կրթության ցածր մակարդակ
- Լսողության խնդիրներ
- Դեպրեսիա
- Գլխի վնասվածքներ
- Ֆիզիկական վարժությունների պակաս
- 2-րդ տիպի շաքարախտ
- Ծխելը
- Արյան բարձր ճնշում
- Արտահայտված ճարպակալում
- Ալկոհոլի չարաշահում
- Սոցիալական մեկուսացում
- Օդի աղտոտվածություն

Բացի այդ, հայտնաբերվել են որոշակի գեներ, որոնք մուտացիայի են ենթարկվում՝ բարձրացնելով հիվանդացության ռիսկը (օրինակ՝ APOE գեն - e4 ավել):

Սուրբյեկտիվ ճանաչողական խանգարում

Սուրբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումը կամ ճանաչողական ֆունկցիաների սուրբյեկտիվ անկումը տարեցների մոտ ախտորոշվում է այն դեպքում, երբ հիվանդի գանգատները վերաբերում են միայն հիշողության և այլ ճանաչողական ֆունկցիաների վատթարացմանը՝

համեմատած նախկինում ունեցած ավելի բարձր մակարդակի հետ, բայց ոչ մի, նույնիսկ ամենազգայուն նյարդահոգեբանական թեստը չի կարող հաստատել օբյեկտիվ ճանաչողական գործառույթի անկումը: Bassett S-ը և Folstein M-ը պարզել են, որ 65-ից 74 տարեկանների 43%-ը հայտնում է հիշողության հետ կապված սուբյեկտիվ խնդիրներ, մինչդեռ այս տարիքային խմբում դեմենցիայի տարածվածությունը ցածր է՝ կազմելով 2,5% և ավելի քիչ: Կան բազմաթիվ դժվարություններ, որոնք կապված են սուբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումների ուսումնասիրության հետ: Վերջին ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սուբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումներով հիվանդները տարասեռ խումբ են՝ ներառելով նորմալ կոգնիտիվ ֆունկցիայի տատանումները, տարբեր հիվանդություններ, մեղմ հոգեբանական խնդիրներ (դեպրեսիա), առօրյա կյանքում զգալի հոգեւոցիալական սթրես և դեմենցիայի զարգացման մեծ ռիսկ: Edmonds E. et al. ցույց է տվել, որ սուբյեկտիվ ճանաչողական գանգատները որոշ դեպքերում կարող են նպաստել սուբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումների գերախտորոշմանը, քանի որ կոգնիտիվ անձեռնմխելի մարդիկ հակված են գերազնահատել ճանաչողական խնդիրները, մինչդեռ մեղմ կոգնիտիվ խանգարումներով և օբյեկտիվ հիշողության դեֆիցիտով հիվանդները հաճախ թերազնահատում են իրենց ճանաչողական խնդիրները: Բացի այդ, մեղմ ճանաչողական խանգարումներով և Ալցհեյմերի հիվանդության համար ՔՀՀ դրական բիոմարկերներով հիվանդներն ավելի հավանական է, որ թերազնահատեն իրենց ճանաչողական խնդիրները՝ համեմատած Ալցհեյմերի հիվանդության բացասական կենսամարկերներ ունեցող հիվանդների հետ: Չզալի հարաբերակցություններ են հայտնաբերվել սուբյեկտիվ կոգնիտիվ գանգատների և դեպրեսիվ ախտանիշների միջև:

Սուբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումը, այնուամենայնիվ, ավելի ու ավելի է ընկալվում որպես ճանաչողական անկման ամենավաղ փուլերի պոտենցիալ ցուցիչ և դեմենցիայի վերջնական առաջընթացի կանխատեսող: Ավելին, ի հայտ է գալիս սուբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումների զուգակցումը Ալցհեյմերի հիվանդության այնպիսի բիոմարկերների և նեյրոպատկերման մարկերների հետ, ինչպիսիք են գորշ նյութի ատրոֆիան, հիպոմետաբոլիզմը և բետա-ամիլոիդային նստվածքը՝ օբյեկտիվ ճանաչողական դիսֆունկցիայի կամ դեպրեսիայի բացակայության դեպքում: Հաշվի առնելով հետազոտությունները, որոնք սատարում են սուբյեկտիվ ճանաչողական անկման դերը որպես որոշ մարդկանց մոտ Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացման ռիսկի գործոն, մշակվել են Սուբյեկտիվ ճանաչողական անկման ախտորոշիչ չափանիշները (Subjective cognitive decline initiative working group-2014).

- անցյալի համեմատ մտավոր աշխատունակության կայուն վատթարացման գանգատներ, որոնք առաջացել են առանց որևէ ակնհայտ պատճառի.

- տարիքային նորմայից շեղումներ չկան՝ համաձայն ճանաչողական թեստերի, որոնք օգտագործվում են Ալցհեյմերի հիվանդության և այլ դեմենտացնող հիվանդությունների ախտորոշման համար սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումը .

- կոգնիտիվ գանգատների կապի բացակայությունը նյարդաբանական կամ հոգեբուժական հիվանդության կամ թունավորման հաստատված ախտորոշման հետ:

ՀետCOVID էնցեֆալոպաթիան ուղեղի դիֆուզ վնասվածք և դիսֆունկցիա է, որը զարգանում է որպես կորոնավիրուսային վարակից հետո առաջացած բարդություն: Հիմնական ախտանիշներն են ծանր ճանաչողական խանգարումները՝ կարճատև հիշողության և կենտրոնացման վատթարացում, տեղեկատվության մշակման դանդաղում, տեսողական-տարածական կոորդինացիայի և խոսքի ըմբռնման դժվարություններ: Այս վիճակը հայտնի է նաև «նեյրոկովիդ» և «հետCOVID ճանաչողական համախտանիշ» հոմանիշ անուններով: Հետազոտությունների համաձայն՝ հիվանդությունից ապաքինվածների 15%-ից 30%-ը հիվանդությունից հետո ունենում է ճանաչողական խանգարումներ: 50 տարեկանից բարձր անձինք առավել խոցելի են, ինչը կապված է տարիքային ճանաչողական անկման և ուղեկցող անոթային հիվանդությունների հետ: ՀետCOVID էնցեֆալոպաթիայի ախտածագումը SARS-CoV-2 վիրուսի կողմից սկսված փոխկապակցված գործընթացների բարդ կասկաղ է: Համակարգային բորբոքումը և իմունային դիսբեզուլյացիան հիմնական գործոններն են: Երբ վիրուսը մտնում է մարմին, այն առաջացնում է պրոբոբոբային ցիտոկինների զանգվածային արտազատում, որոնք շրջանառվում են արյան մեջ՝ վնասելով ուղեղային անոթային էնդոթելը և մեծացնելով արյուն-ուղեղային պատնեշի թափանցելիությունը: Սա թույլ է տալիս ցիտոկիններին, աուտոհակամարմիններին և իմունային բջիջներին ներթափանցել նյարդային հյուսվածքի մեջ, որտեղ դրանք սնուցում են քրոնիկ նեյրոբորբոքումը՝ խաթարելով նեյրոնների և գլիալ բջիջների բնականոն գործունեությունը:

2024 թվականին հանձնաժողովը ամփոփել է 2020 թվականի զեկույցից հետո հրապարակված նոր հետազոտությունների արդյունքները՝ առաջնահերթությունը տալով համակարգված վերանայումներին և մետա-վերլուծություններին: Փորձագետները բացահայտել են դեմենցիայի երկու նոր ռիսկի գործոններ՝ տեսողության վատացում և LDL խոլեստերինի բարձր մակարդակ:

ՀետCOVID էնցեֆալոպաթիան ախտորոշելու համար անհրաժեշտ է օբյեկտիվորեն գնահատել ճանաչողական դեֆիցիտը, բացառել նյարդաբանական ախտանիշների այլ պատճառները և հաստատել պատճառահետևանքային կապը նախորդ կորոնավիրուսային վարակի հետ: Ախտորոշումը կատարվում է հետևյալ թեստերի արդյունքների հիման վրա՝

1. Կլինիկական և անամնեզի հետազոտություն:

2. Նյարդահոգեբանական թեստավորում: Սա իրականացվում է ստանդարտացված սանդղակների միջոցով, ինչպիսիք են MoCA-ն (Մոնրեալի ճանաչողական գնահատում) կամ MMSE-ն (Մինի-մտավոր վիճակի հետազոտություն), որոնք օգնում են քանակականացնել հիշողության, ուշադրության, խոսքի և այլ գործառնությունների խանգարումները:

3. Լաբորատոր ախտորոշում: Նախորդ վարակը հաստատելու և իմունային պատասխանի ակտիվությունը գնահատելու համար կարող է նշանակվել SARS-CoV-2-ի դեմ IgG հակամարմինների թեստ:

Մ. Տակեն և այլք վերլուծել են միջազգային TriNetX բժշկական տվյալների բազան, որը պարունակում է ավելի քան 81 միլիոն մարդու մասին տեղեկատվություն, և ուսումնասիրել են COVID-19-ից ապաքինված 10 տարեկան և բարձր 236,379 հիվանդների տվյալները: Բրիտանացի նյարդահոգեբանները առցանց թեստավորում են անցկացրել 16 տարեկանից բարձր ավելի քան 81,000 հիվանդների մոտ (միջին տարիքը՝ 46.75 տարի): Այս նմուշից 12,689 հիվանդ ապաքինվել էր COVID-19-ից՝ տարբեր աստիճանի շնչառական անբավարարությամբ: Մ. Մայներսի և այլոց տվյալներով՝ երիտասարդ և միջին տարիքի հիվանդները (միջին տարիքը՝ 42.2 տարի), որոնք ապաքինվել էին թեթևից մինչև միջին աստիճանի COVID-19-ից, համեմատած վերահսկիչ խմբի հետ (միջին տարիքը՝ 38.4 տարի), ցուցաբերել են կարճատև հիշողության խանգարումներ, որոնք գնահատվել են դեմենցիայից առաջ կոգնիտիվ խանգարումների նկատմամբ զգայուն մասնագիտացված սանդղակների միջոցով: Թ. Լուի և այլք SARS-CoV-2-ով վարակվելուց 6 ամիս անց 60 տարեկանից բարձր 1539 հիվանդների մոտ իրականացվել է ճանաչողական ֆունկցիայի հեռակա գնահատում: Գնահատվել են հոսափտալացման կարիք ունեցող միջինից մինչև ծանր COVID-19 հիվանդները: COVID-19-ից հետո տարբեր ծանրության ճանաչողական խանգարման տարածվածությունը զգալիորեն ավելի բարձր էր՝ համեմատած սեռի և կրթական մակարդակի համապատասխան հասակակիցների հետ, որոնք COVID-19-ի պատմություն չունեին: Ճանաչողական խանգարման ավելի բարձր ռիսկ է նկատվել ավելի ծանր COVID-19-ով տարեց հիվանդների մոտ, մասնավորապես նրանց մոտ, ովքեր սուր փուլում գտնվել են արհեստական շնչառության սարքի կամ ստացել են թթվածնային հավելումներ:

Այս աշխատանքում մանրամասն ներկայացված են վիճակագրական տվյալների վերլուծության մեթոդները, ինչպես նաև ռեգրեսիայի կառուցման գործընթացը, որը ապահովում է ստացված արդյունքների բարձր հուսալիությունը և թույլ է տալիս համեմատել արդյունքները վիճակագրական հուսալիության համապատասխան ցուցանիշների հիման վրա: Ներկայացված աշխատանքը որոշակի նշանակություն ունի COVID-19-ով տառապելուց հետո ճանաչողական խանգարումների խանգարման ըմբռնման գործընթացներում:

Հետազոտության արդյունքները ներկայացված են ամբողջ վերլուծական գործընթացով,

ներառելով բազմազան գծապատկերներ և աղյուսակներ, որոնք ցուցադրում են ոչ միայն տվյալների ծավալը, այլև հետազոտության բնույթը: Այս մոտեցումը վկայում է աշխատանքում կիրառված մեթոդների ուժեղ կողմերի մասին և վավերացնում արդյունքների բարձր մակարդակը:

Կատարված է նաև արդյունքների մանրամասն և համապարփակ քննարկում, որը հնարավորություն է տալիս համեմատել ստացված արդյունքները միջազգային այլ նմանատիպ հետազոտությունների հետ: Այն նաև ընդգծում է հնարավոր բացահայտումները և առաջարկում է ուղիներ հետագա ուսումնասիրությունների համար, ինչը նպաստում է գիտական դաշտի զարգացմանը:

Հետազոտության ընթացքում ստացված եզրակացությունները կարող են նպաստել ավելի խորքային հետազոտությունների իրականացմանը՝ ռիսկի գործոնների լավագույն ճանաչման և դրանց նվազեցման ուղղությամբ: Բոլոր եզրակացությունները և առաջարկները հիմնված են հետազոտության նպատակների և խնդիրների վրա:

Այսպիսով, կորոնավիրուսային վարակի սուր փուլից հետո բոլոր տարիքային խմբերի հիվանդների մոտ կարող է վատթարանալ ճանաչողական խանգարումները, հատկապես նախապես գոյություն ունեցող ճանաչողական խանգարումների առկայության դեպքում: SARS-CoV-2-ի պատճառած ուղեղի վնասումը կարող է երկարատև ազդեցություն ունենալ ճանաչողական գործընթացների վրա: Այսպիսով, COVID-19-ի ընթացքում ճանաչողական գործառույթների զարգացումը բազմազործոն է և միշտ չէ, որ ուղղակիորեն կապված է հիվանդության ծանրության հետ: Հաստատվել է, որ COVID-19 վարակով ոչ բոլոր հիվանդներն են կարողանում վերադառնալ իրենց սկզբնական ճանաչողական և հուզական գործառույթներին:

Կան որոշ մեկնաբանություններ՝

1. APP, PSEN1, PSEN2, MART, GRN և CRHR1 գեների պատճենների թվի տարբերակները (CNV) COVID-19-ի հետ կապող ուղղակի տվյալներ չկան: Այս գեները հիմնականում կապված են այլ պաթոլոգիական վիճակների հետ, որոնք ուղղակիորեն կապված չեն նոր կորոնավիրուսային վարակի հետ: Հետևաբար, ցանկալի կլիներ օգտագործել այն գենետիկական վերլուծությունները, որոնք կապահովեին COVID-19-ից հետո ճանաչողական խանգարման գենետիկական կախվածության ավելի կոնկրետ պատկերացում:
2. Հարց. Որքանով են կլինիկական գնահատումները (Mini-Cog, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Older Adults [IQCODE], Montreal Cognitive Assessment [MoCA], և Mini-Mental State Examination [MMSE]) կանխատեսում դեմնեցիան:

Ապացույցների վրա հիմնված պատասխան՝ Այս սանդղակների և

