

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-08>

Влияние коронавирусной инфекции на когнитивные функции у пожилых пациентов

Т.В. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
Л.С. Эверт², доктор медицинских наук,
Ю.Р. Костюченко²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», НИИ медицинских проблем Севера
E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Приведен обзор сведений об этиологии и патогенезе неврологических проявлений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19). Представлены данные исследований, показавших, что отдаленными последствиями со стороны центральной нервной системы являются когнитивные расстройства. Пожилые пациенты более подвержены нейропсихиатрическим и когнитивным нарушениям при COVID-19, а в случае уже имеющихся когнитивных расстройств и деменции после перенесенной коронавирусной инфекции у них наблюдается прогрессирование данных нарушений. Раннее выявление нейропсихологических проявлений у лиц, перенесших COVID-19, может снизить риск последующих необратимых нарушений и дальнейшего снижения нейрокогнитивных способностей. В качестве коррекции когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста могут быть рекомендованы ноотропные, метаболические, антиоксидантные средства с нейропротективным эффектом.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, неврология, коронавирусная инфекция, COVID-19, поражение центральной нервной системы, когнитивные расстройства, деменция, нейропротекторы.

Для цитирования: Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р. Влияние коронавирусной инфекции на когнитивные функции у пожилых пациентов. Врач. 2021; 32 (6): 41–50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-08>

SARS-CoV-2 впервые обнаружен в декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) и с тех пор распространился по всему миру. В настоящее время вирусом заразились >172 млн человек и умерли >3 700 000 человек по всему миру [25]. Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, оказала беспрецедентное воздействие на систему здравоохранения, экономику и общество [13].

Несмотря на то, что COVID-19 относится к респираторным заболеваниям, у $\frac{2}{3}$ пациентов регистрировались различные неврологические симптомы, начиная от головной боли и головокружения и заканчивая более серьезными заболеваниями, такими как судороги и инсульт, которые свидетельствовали о поражении

центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно ишемического генеза. До конца неясно, в какой степени ишемическое повреждение опосредовано прямым или воспалительным воздействием вируса на сосудистую систему ЦНС и в какой степени является вторичным по отношению к экстракраниальному кардиореспираторному заболеванию [9].

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что вирус SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС через слизистую оболочку носа и обонятельные волокна или путем гематогенного распространения и способен заражать эндотелиальные клетки, перициты и, вероятно, нейроны. Экстракраниально SARS-CoV-2 поражает эндотелиальные клетки и перициты, вызывая дисфункцию эндотелиальных клеток, нарушение структуры сосудистой стенки и активацию иммунитета, иногда приводя к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови.

Существует вероятность того, что COVID-19 может влиять на когнитивные способности. Это объясняется тем, что белое вещество головного мозга (ГМ) особенно уязвимо к ишемическому повреждению при COVID-19, а также важно для когнитивных функций. Накапливаются доказательства того, что церебральная гипоперфузия ускоряет накопление амилоида- β (A β), а также, индуцируя фосфорилирование α -синуклеина в серине-129, ишемия может увеличить риск развития деменции с тельцами Леви. COVID-19, вероятно, оставит отдаленные неврологические осложнения у значительного числа выживших. Ретроспективное наблюдение пациентов с COVID-19 имеет большое значение, особенно у пациентов с развившимися цереброваскулярными и неврологическими осложнениями во время острого периода коронавирусной инфекции (КИ) [21].

Некоторые исследователи считают снижение обоняния (гипосмию) потенциально ранним критерием заражения COVID-19. Спайковый белок SARS-CoV-2 может взаимодействовать с ангиотензин-превращающим ферментом-2 (АПФ2) в эндотелиальных, нервных и глиальных клетках [20]. Поскольку АПФ2 является рецептором для SARS-CoV-2, а ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, по прогнозам, увеличивают экспрессию АПФ2, первоначально опасались, что их использование может усугубить COVID-19. Вместо этого по результатам недавних метаанализов сделано предположение, что эти препараты являются защитными. Возможно, это связано с тем, что поступление SARS-CoV-2 может истощать АПФ2, склоняя баланс в сторону опосредованной ангиотензином II АПФ1-активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), усугубляя гипоперфузию и способствуя воспалению [21, 26].

Последние исследования показали, что результатом заражения SARS-CoV-2 являются изменения функций ГМ, особенно в областях, связанных с познанием,

которые могут приводить к серьезным психическим и когнитивным изменениям, включая состояние, названное «туманом мозга». Гипоксия в отдельных областях мозга может способствовать репродуктивной способности вируса. Возможно, что в зонах церебральной гипоксии энергетический метаболизм нейрональных клеток может нарушиться после интеграции вирусного генома, что приведет к дисфункции митохондрий. Из-за их потребности в постоянном высоком метаболизме ткани ГМ требуют немедленного и постоянного снабжения кислородом. В условиях гипоксии нейроны с наибольшей потребностью в кислороде становятся дисфункциональными. Возникающие в результате этих процессов когнитивные нарушения (КН) способствуют дальнейшему распространению вируса, поскольку инфицированные люди демонстрируют неадекватное поведение, способствующее снижению их защиты от вирусной инфекции.

Последствия нарушения функции митохондрий также могут быть эволюционным преимуществом для SARS-CoV-2 с точки зрения взаимодействия с организмом человека. Высокая вирусная нагрузка у пациентов с COVID-19, которая вовлекает ЦНС, приводит к компретации нейронов с высоким уровнем энергетического метаболизма. Когнитивные изменения, связанные с COVID-19, будут иметь все большее значение для диагностики, прогноза и долгосрочного лечения пациентов данной группы [27].

С. Annweiler и соавт. (2020) изучали вероятную роль оксида азота (NO) в патогенезе нейрокогнитивных расстройств у пациентов с COVID-19. NO, первоначально известный как эндотелиальный релаксирующий фактор, представляет собой газообразный мембранорастворимый нейромедиатор, синтезируемый эндогенно из L-аргинина, кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата различными ферментами синтазы NO. Исследования на экспериментальных животных подтвердили синтез NO в мозге и его роль в различных нейрональных функциях, включая процессы обучения и памяти или двигательную активность.

Хотя он играет важную роль в передаче сигналов клетками мозга, NO был описан как «нетрадиционный» нейромедиатор. Действительно, он не накапливается в синаптических везикулах и не высвобождается при деполяризации мембраны, а высвобождается непосредственно при синтезе. Кроме того, NO не опосредует свое действие путем связывания с некоторыми мембраносвязанными рецепторами, а диффундирует от нейрона к нейрону, воздействуя на внутриклеточные компоненты. NO действует как нейромедиатор, стимулируя растворимую гуанилинциклазу с образованием второй молекулы-мессенджера, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), в клетках-мишенях. Циклический нуклеотид цГМФ расслабляет гладкие мышцы сосудов с последующей вазодилатацией и увеличением кровотока. Показано,

что повышенный внутриклеточный уровень цГМФ способствует чрезмерной возбудимости нейронов и двигательной активности.

Установлено, что снижение концентрации NO в ГМ вызывает когнитивные и поведенческие расстройства у различных экспериментальных животных. Исходя из этого, авторы предположили, что некоторые неврологические признаки у пациентов с COVID-19 связаны с индуцированным вирусом снижением уровня NO в ГМ. Выработка NO тесно связана с PAC, точно нацеленной на SARS-CoV-2, которая, как было описано ранее, гиперактивирует PAC, взаимодействуя через свой гликопротеин спайка (S) с рецептором металлопептидазы АПФ2, экспрессируемым на поверхности многочисленных типов клеток, включая нейроны ГМ.

В PAC ангиотензин II, действуя на вазоконстрикторный рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1R), по сообщениям С. Annweiler и соавт., уменьшает выработку NO, что приводит к ожидаемому снижению концентрации NO в ГМ во время COVID-19, которое необходимо компенсировать, чтобы предотвратить неврологические когнитивные и поведенческие расстройства. Поскольку NO в основном слишком реактивен (с очень коротким периодом полураспада в 5 с), чтобы стать подходящей терапевтической мишенью, стратегия состояла бы в том, чтобы уравновесить гиперактивацию PAC и, таким образом, поддерживать соответствующие уровни NO в нервной системе. Интересно, что предыдущая работа по увеличению концентрации NO в мозге с помощью специфических агентов, которые, как известно, повышают выработку NO, улучшила память у экспериментальных животных.

В человеческом организме, инфицированном COVID-19, предлагаемыми химиотерапевтическими препаратами для ограничения/уравновешивания гиперактивации PAC могут быть ингибиторы АПФ (для предотвращения продукции ангиотензина II из ангиотензина I, блокаторы/антагонисты рецепторов ангиотензина II, такие как лозартан, а также некоторые природные пептидные препараты-кандидаты, которые относятся к так называемым контррегуляторным PAC, т.е. ангиотензин 1–7, 1–9, аламандин, ангиотензин А и/или ангиотензин IV). Ожидается, что все эти молекулы будут противодействовать вызванной SARS-CoV-2 гиперактивации PAC, поддерживать продукцию NO и, в некоторой степени, обращать вспять связанные с этим неврологические когнитивные и поведенческие расстройства при COVID-19 [14].

Пожилые пациенты с COVID-19, особенно тяжелобольные, испытывают мощное негативное воздействие высокого уровня провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»), острую респираторную дисфункцию и часто нуждаются в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Высказано предположение, что данные факторы также вызывают снижение когнитивных способностей. Патогенетически это может

быть результатом прямого негативного воздействия иммунной реакции, усиления или обострения ранее существовавшего когнитивного дефицита или индукции нейродегенеративного заболевания. Целью широкомасштабных научных исследований должна стать структурированная проспективная оценка последствий КИ, направленная на анализ вероятности, времени наступления и тяжести КН после пандемии COVID-19 [19].

V. Veaud и соавт. (2021) описали картину когнитивного дефицита у 13 стационарных пациентов, госпитализированных в Университетскую больницу Лозанны, во время посткритической острой стадии тяжелого COVID-19. Авторы пришли к выводу, что паттерн когнитивного дефицита, присутствующий в острой стадии у пациентов без КН, психиатрических или неврологических расстройств в анамнезе, вероятно, связан с критическим заболеванием в рамках острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) из-за COVID-19, поскольку он очень похож на те, о которых сообщалось при ОРДС других этиологий. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить прогностические факторы и лежащие в основе нейронные механизмы, а также уточнить с помощью долгосрочного наблюдения, полностью ли выздоровеют такие пациенты [15].

H. Zhou и соавт. (2020) провели исследование, направленное на оценку влияния COVID-19 на когнитивные функции у выздоровевших пациентов и его связь с профилями воспаления. В исследовании приняли участие 29 пациентов, выздоровевших от COVID-19, что было подтверждено 2-кратными отрицательными нуклеиновыми тестами. Контрольной группой были 29 здоровых пациентов, соответствующих по возрасту, полу и образованию. Когнитивные функции всех испытуемых оценивались с помощью онлайн-нейропсихологических тестов на базе iPad, включая тест на создание следов (TMT), тест на кодирование знаков (SCT), тест непрерывной производительности (CPT) и тест цифрового диапазона (DST). У всех пациентов были взяты образцы крови для изучения профилей воспаления, включая интерлейкин(ИЛ)-2, -4, -6, -10, фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерферон(ИФН)- γ и С-реактивный белок (СРБ). Взаимосвязь между когнитивными функциями и профилями воспаления анализировалась с помощью корреляции Пирсона.

В результате, хотя не было обнаружено существенных различий в TMT, SCT и DST между двумя группами, пациенты с COVID-19 набрали меньше баллов в правильном количестве второй и третьей частей CPT, они также набрали больше баллов в недостающем количестве третьей части CPT (во всех случаях – $p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 наблюдалась тенденция к значимой разнице в отношении более низкого времени реакции в первой и второй частях CPT (соответственно $p = 0,050$ и $0,051$), а также меньшего числа

правильных ответов второй части СРТ ($p=0,050$). Корреляционный анализ показал, что время реакции на первую и вторую части СРТ положительно коррелировало с уровнем СРБ ($r=0,557$ и $0,410$; $p<0,05$). Результаты данного исследования показали, что КН имеют место у пациентов, выздоровевших от COVID-19, что, возможно, связано с лежащими в их основе воспалительными процессами [30].

Пандемия COVID-19 привела к беспрецедентным опасностям для психического здоровья людей во всем мире. J. Xiong и соавт. (2020) провели обзор литературы о влиянии COVID-19 на психологические исходы населения в целом и связанные с ним факторы риска. Результаты обзора показали, что высокие показатели симптомов тревоги (от 6,33 до 50,9%), депрессии (от 14,6 до 48,3%), посттравматического стрессового расстройства (от 7 до 53,8%), психологического стресса (от 34,43 до 38%) и стресса (от 8,1 до 81,9%) отмечались среди населения в целом во время пандемии COVID-19 в Китае, Испании, Италии, Иране, США, Турции, Непале и Дании. Среди факторов риска отмечались, в том числе, наличие хронических/психиатрических заболеваний. Смягчение опасных последствий COVID-19 для психического здоровья является международным приоритетом общественного здравоохранения [29].

Социальное дистанцирование, связанное с пандемией COVID-19, негативно влияет на психическое и физическое здоровье пожилых людей. W. Sepúlveda-Louyola и соавт. (2020) проанализировали влияние социальной изоляции во время пандемии COVID-19 на психическое и физическое здоровье 20 069 пожилых людей старше 60 лет (58% женщин, 42% мужчин) из Азии, Европы и Америки. Основными результатами, о которых сообщалось, были тревога, депрессия, плохое качество сна и отсутствие физической активности в период изоляции. Поэтому для этой группы населения во время вынужденного «заключения» настоятельно рекомендуется многокомпонентная программа с физическими упражнениями и психологическими стратегиями. Основными международными рекомендациями по части когнитивных стратегий являются повышение уровня физической активности с помощью приложений, онлайн-видео и телемедицины. В этой области необходимы дальнейшие исследования [24].

Неврологические проявления COVID-19 отмечались у пожилых пациентов и с легкими симптомами заболевания, но чаще всего они проявлялись у тех, кто находился в тяжелом состоянии. Пожилые люди подвержены высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 из-за факторов, связанных со старением и более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, и, следовательно, они более уязвимы в плане возможных длительных нейропсихиатрических нарушений и КН.

У пожилых пациентов часто после выписки из больницы регистрировались бессонница, подавленное настроение, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство и КН. Потенциальные механизмы, лежащие в основе этих симптомов, до конца не изучены, но, вероятно, являются многофакторными, включая прямое нейротрофическое действие SARS-CoV-2, последствия длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, использование ИВЛ и седативных препаратов, гипоксию мозга, системное воспаление, вторичные эффекты лекарств, используемых для лечения COVID-19, и дисфункцию периферических органов.

Хронические заболевания, такие как деменция, вызывают особую озабоченность не только потому, что они связаны с более высокими показателями госпитализации и смертности, но и потому, что COVID-19 еще больше усугубляет уязвимость людей с КН. У пациентов с деменцией COVID-19 часто имеет атипичную форму с изменениями психического статуса, затрудняющими раннее выявление случаев заболевания [13].

J. Zhou и соавт. (2021) в результате своего исследования пришли к выводу, что к наиболее значимым факторам риска развития COVID-19 необходимо отнести болезнь Альцгеймера (БА) (отношение шансов – ОШ=2,29; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,25–4,16), деменцию (ОШ=2,16; 95% ДИ – 1,36–3,42) и общую категорию делирия, деменции, амнестических и других КН (ОШ=1,90; 95% ДИ – 1,24–2,90). Авторы подчеркивают важность предоставления специальной защитной помощи пациентам с КН во время этой пандемии [31].

COVID-19 оказал негативное воздействие на учреждение по уходу за пожилыми пациентами, где показатели инфицирования и смертности были очень высокими. Меры сообщества, принятые для замедления распространения вируса, вынудили к социальному дистанцированию и отмене программ когнитивной стимуляции, которые, возможно, способствовали возникновению чувства одиночества, поведенческих симптомов и ухудшению когнитивных функций у пациентов с деменцией. COVID-19 повлиял на функционирование клиник памяти, исследовательских программ и клинических испытаний в области БА, положив начало внедрению телемедицины. Выжившие после COVID-19 должны периодически оцениваться с помощью комплексных когнитивных и нейропсихиатрических методик, а для тех, кто страдает от отдаленных когнитивных и психиатрических последствий, должны быть предусмотрены специальные программы психического здоровья и когнитивной реабилитации [13].

Чтобы справиться с COVID-19 и ограничить его распространение среди пациентов домов престарелых, запретили физические контакты между ними и семьями или друзьями, а в некоторых случаях – даже

между пациентами или между пациентами и опекунами. M. El Haj и соавт. (2020) оценили влияние мер против COVID-19 на психическое здоровье 58 пациентов с БА, которые живут в домах престарелых во Франции. Результаты исследования показали, что у данных пациентов отмечается более высокий уровень депрессии ($p=0,005$) и тревоги ($p=0,004$) во время пандемии COVID-19, чем до нее. Это увеличение можно объяснить изоляцией жителей и (или) резкими изменениями в их повседневной жизни и уходе, который они получают. В то время как с целью предотвращения инфекции пациентов домов престарелых вынуждены физически отделять от внешнего мира и резко сокращать их деятельность, эти решения, вероятно, будут оказывать негативное влияние на психическое здоровье пациентов с БА [17].

Первое общенациональное межспециализированное исследование по эпиднадзору за острыми неврологическими и психиатрическими осложнениями COVID-19 проведено в Великобритании. Клинические синдромы, связанные с COVID-19, были классифицированы следующим образом:

- цереброваскулярное событие (острое ишемическое, геморрагическое или тромботическое сосудистое событие, затрагивающее паренхиму ГМ или субарахноидальное пространство);
- изменение психического статуса (острое изменение личности, поведения, когнитивных функций или сознания);
- периферическая неврология (вовлечение нервных корешков, периферических нервов, нервно-мышечных соединений или мышц);
- другие (не соответствуют указанным нарушениям).

Исследование проводилось в апреле 2020 г. Средний возраст пациентов составил 71 год (диапазон 23–94 года; интерквартильный размах – 58–79). В течение этого периода получены следующие результаты: у 77 (62%) из 125 пациентов наблюдалось нарушение мозгового кровообращения, из них у 57 (74%) – ишемический инсульт, у 9 (12%) – внутримозговое кровоизлияние, у 1 (1%) – васкулит ЦНС; у 39 (31%) из 125 пациентов отмечен измененный психический статус, в том числе у 9 (23%) пациентов с неуточненной энцефалопатией и 7 (18%) – с энцефалитом.

Остальным 23 (59%) больным с измененным психическим статусом были выставлены диагнозы психиатрами или нейропсихиатрами, при этом в 21 (92%) случае данные диагнозы были выставлены впервые. У 10 (43%) из 23 больных с психоневрологическими расстройствами регистрировался впервые возникший психоз, у 6 (26%) – нейрокогнитивный (дементоподобный) синдром, у 4 (17%) пациентов выявлены аффективные расстройства. Исследователи считают, что изменение психического статуса было вторым наиболее распространенным проявлением, включающим энцефало-

патию или энцефалит, и первичные психиатрические диагнозы. Это исследование предоставляет ценные и своевременные данные, которые необходимо учитывать всем клиницистам [28].

Раннее выявление нейропсихологических проявлений у лиц, перенесших COVID-19, может снизить риск последующих необратимых нарушений и дальнейшего снижения нейрокогнитивных способностей. M. Almeida и соавт. (2020) провели одноцентровое когортное исследование, в которое включили пациентов в возрасте от 20 до 60 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19. Нейропсихологическая оценка проводилась в апреле–июне 2020 г. Пациенты с ранее известными КН, любыми заболеваниями ЦНС или психическими заболеваниями были исключены из исследования.

Результаты исследования показали, что пациенты с головной болью, аносмией, дисгевзией, диареей и те, кто нуждался в кислородной терапии, имели более низкие баллы в субтестах памяти, внимания и исполнительных функций по сравнению с бессимптомными больными. Лица с головной болью и клинической гипоксией набрали более низкие баллы по глобальному когнитивному индексу ($p=0,002$; $p=0,010$). Т-балл <30 наблюдался в областях памяти, внимания и семантической беглости (2 [5,7%]), рабочей памяти и умственной гибкости (3 [8,6%]) и фонетической беглости (4 [11,4%]). Более высокие показатели тревоги и депрессии ($p=0,047$; $p=0,008$) обнаружены у пациентов с КН. Исследователи пришли к выводу, что неврологические симптомы во время инфекции, диарея и кислородотерапия были факторами риска нейрокогнитивных нарушений. Кроме того, КН были связаны с тревогой и депрессией [12].

Хотя понимание краткосрочных и долгосрочных проявлений COVID-19 остается неполным, существует мнение о преобладании респираторной патологии при COVID-19 и потенциальной возможности хронического нарушения функции легких у выздоровевших пациентов, что вызывает озабоченность по поводу связанных с этим КН.

P. Riordan и соавт. (2020) провели описательный обзор литературы по нейропсихологическим нарушениям при острых/тяжелых респираторных заболеваниях и различных формах хронических заболеваний легких, чтобы проанализировать вероятность потенциальных КН при COVID-19. Результаты обзора показали, что когнитивная дисфункция распространена, но не неизбежна при острых и хронических заболеваниях легких, хотя с каждым из них, по-видимому, связаны уникальные предикторы и особенности симптомов. Полный объем нейропатологии, связанной с COVID-19, еще предстоит установить, легочные инсульты/инфаркты, связанные с этим заболеванием, вероятно, приведут к когнитивной дисфункции у значительного числа пациентов [23].

С. Delorme и соавт. (2020) описали клинические особенности энцефалопатии у 4 пациентов в возрасте 60 лет и старше, связанной с COVID-19. Диагноз был поставлен лицам с подтвержденным COVID-19, у которых впервые появились КН, центрально-очаговые неврологические признаки или судороги. Все пациенты прошли когнитивный скрининг, магнитно-резонансную томографию (МРТ) ГМ, люмбальную пункцию и мозговую 2-дезоксид-2-фтор-D-глюкозу (ФДГ)-позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) / компьютерную томографию (КТ) (ФДГ-ПЭТ/КТ).

У всех пациентов имелись различные степени КН с преобладанием нарушений лобной доли. У 2 пациентов наблюдался мозжечковый синдром, у 1 – миоклонус, у 1 – психические проявления, у 1 – эпилептический статус. Задержка между первыми симптомами COVID-19 и появлением неврологических симптомов составляла от 0 до 12 дней. Ни у одного из пациентов не было МРТ-признаков энцефалита или значительных нарушений спинномозговой жидкости (ликвора). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ) на SARS-CoV-2 [7] в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) была отрицательной у всех пациентов. У всех больных наблюдалась последовательная картина аномалий ФДГ-ПЭТ/КТ ГМ, а именно – лобный гипометаболизм и гиперметаболизм мозжечка. Несмотря на различные клинические проявления, у всех больных наблюдался последовательный паттерн ФДГ-ПЭТ, который может отражать иммунный механизм [16].

P.J. Serrano-Castro и соавт. (2020) провели обзор возможных средне- и долгосрочных неврологических последствий инфекции SARS-CoV-2, уделяя особое внимание нейродегенеративным и нервно-психическим заболеваниям нейровоспалительного происхождения, основываясь на имеющихся данных о неврологических симптомах острой инфекции SARS-CoV-2. Исследователи приняли во внимание имеющиеся данные о патогенетических механизмах КИ, непосредственном и длительном воздействии цитокинового шторма на ЦНС и последствиях нейровоспаления для ЦНС. Выводы данного исследования подтвердили, что SARS-CoV-2 – это нейроинвазивный вирус, способный вызывать «цитокиновый шторм» с устойчивыми эффектами в определенных популяциях. Хотя данная гипотеза носит весьма умозрительный характер, влияние инфекции SARS-CoV-2 на возникновение и прогрессирование нейродегенеративных и нейропсихиатрических заболеваний нейровоспалительного происхождения следует рассматривать как потенциальную причину отсроченной пандемии, которая может оказать серьезное воздействие на здоровье населения в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Поэтому у выживших после COVID-19 когнитивные и нейропсихологические функции должны тщательно контролироваться [25].

J. Helms и соавт. (2020) изучали психические и неврологические симптомы COVID-19 у 140 пациентов отделения интенсивной терапии в возрасте в среднем 62 [52; 70] года (медиана по шкале SAPS II – 49 [37; 64] баллов), направленных по поводу ОРДС в связи с SARS-CoV-2 в период с марта по май 2020 г. Для этого проведено двухцентровое когортное исследование в двух французских отделениях интенсивной терапии Университетской больницы Страсбурга. У пациентов с делирием и (или) патологическими неврологическими нарушениями проведено неврологическое обследование, анализ ЦСЖ, электроэнцефалография и МРТ. В результате установлено, что неврологическое обследование не выявило патологических изменений у 22 (15,7%) пациентов, 118 (84,3%) развился бред с сочетанием острых нарушений внимания, сознания и когнитивных функций, у 88 (69,3%) наблюдалось состояние возбуждения, несмотря на высокую частоту инфузий седативных препаратов и нейролептиков, у 89 (63,6%) – признаки поражения спинного мозга.

МРТ ГМ, проведенная у 28 пациентов, показала увеличение субарахноидальных пространств, из них у 17 (60,7%) – интрапаренхимальные расстройства, преимущественно нарушения белого вещества (у 8 больных), нарушения перфузии – у 17 (65,4%) из 26 пациентов. Проведенные 42 электроэнцефалографических исследования выявили преимущественно неспецифические аномалии или диффузную, особенно бифронтальную, медленную биоэлектрическую активность ГМ. Исследование спинномозговой жидкости выявило воспалительные нарушения у 18 из 28 пациентов, включая олигоклональные полосы с зеркальным рисунком и повышенным уровнем ИЛ6. ОТ-ПЦР ЦСЖ на SARS-CoV-2 был положительным у 1 пациента. Делирий/неврологические симптомы у пациентов с COVID-19 встречались чаще у пациентов с более длительной ИВЛ [18].

F. Negrini и соавт. (2021) оценили состояние когнитивных функций у 9 пожилых пациентов, поступивших в стационар по поводу ОРДС из-за COVID-19. Ни у одного из пациентов не было когнитивных симптомов до госпитализации. Состояние когнитивных функций проводили с помощью теста Mini-Mental State Examination (MMSE). Результаты исследования выявили ухудшение общего состояния когнитивных функций у 3 (33,3%) больных, которые имели низкий интегральный балл по MMSE со снижением внимания, памяти, языковых и практических способностей. КН, по-видимому, линейно связаны с продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Чем дольше время, проведенное в отделении интенсивной терапии, тем ниже оценка MMSE, что указывает на более выраженную когнитивную дисфункцию. Исследователи считают, что, пациенты с COVID-19 нуждаются в нейропсихологической реабилитации, учитывая уровень их когнитивного дефицита. Нейрокогнитивное

реабилитационное лечение должно быть проведено, прежде всего, пациентам, которые проходили лечение в отделении интенсивной терапии [22].

Нередко расстройства когнитивных функций полностью регрессируют на фоне терапии основного заболевания в остром периоде, но могут носить стойкий характер и требовать симптоматического лечения, поскольку влияют на повседневную жизнедеятельность [6].

Восстановление пожилых пациентов с неврологическими проявлениями и КН после перенесенной КИ является важной задачей практической медицины. Система реабилитации должна быть комплексной, включая медикаментозные и немедикаментозные методы. Среди медикаментозных средств патогенетически оправдано применение лекарственных препаратов с нейропротективным эффектом. По данным ряда исследований, более оправданным с патогенетической точки зрения является применение при КН ноотропных препаратов [2, 10].

Один из таких препаратов — **цитиколин**, который является предшественником компонентов клеточных мембран (преимущественно фосфолипидов). В этой связи он способствует восстановлению поврежденных клеточных мембран нейронов, препятствует действию фосфолипаз. Он активизирует церебральную ацетилхолинергическую систему. Ацетилхолин, как известно, играет ключевую роль в процессах устойчивости внимания и запоминания новой информации. Кроме того, в эксперименте показано, что на фоне использования цитиколина повышается активность и в других нейротрансмиттерных системах, в том числе дофамин- и серотонинергической [1].

Препарат эффективен для лечения КН, особенно на фоне острой или хронической гипоксии ГМ, таких как нарушение памяти и внимания, безынициативность, трудности при выполнении повседневных действий и самообслуживания. Исходя из механизма действия цитиколина, его положительный эффект в отношении когнитивных функций специфичен не только для сосудистой патологии ГМ. Активация церебральных нейротрансмиттерных систем оказывает благоприятное воздействие на познавательную деятельность также у пациентов с нейродегенеративной патологией, такой как БА.

Цитиколин применяют внутривенно или внутримышечно. Внутривенно назначают в форме медленной внутривенной инъекции (в течение 3–5 мин, в зависимости от назначенной дозы) или капельного внутривенного введения (40–60 капель в минуту). При внутримышечном введении следует избегать повторного введения препарата в одно и то же место. При когнитивных и поведенческих нарушениях, дегенеративных и сосудистых заболеваниях ГМ назначают 500–2000 мг в день (5–10 мл 1–2 раза в день). Дозировка и длительность лечения устанавливаются в зависимости от

тяжести симптомов заболевания. Возможны побочные действия в виде аллергических реакций, головной боли, головокружения, чувства жара, тремора, тошноты, отеков, возбуждения, одышки. Однако встречаются они очень редко. Препарат противопоказан пациентам с выраженной ваготонией.

Другим ноотропным средством является **холина альфосцерат**. В мире проведено более 13 клинических исследований по холину альфосцерату с участием >4 тыс. пациентов. Проведенное слепое двойное мультицентровое рандомизированное исследование холина альфосцерата и плацебо показало, что когнитивные функции оказались более сохраненными в группе принимавших холина альфосцерат [11].

При попадании в организм холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат. В свою очередь, холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения, а глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нейронной мембраны. Таким образом, препарат облегчает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах и улучшает пластичность нейрональных мембран. Кроме того, холина альфосцерат положительно влияет на метаболические и биоэнергетические процессы в нейроне за счет активации аденилатциклазы, которая поддерживает стабильность выработки в клетке аденозинтрифосфата (АТФ) без участия кислорода, а в условиях гипоксии переводит метаболизм мозга в оптимально сохраняемый режим.

Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), повышает скорость утилизации глюкозы (особенно в коре ГМ, подкорковых ганглиях, гипоталамусе и мозжечке). Улучшают обмен нуклеиновых кислот, активируют синтез АТФ, белка и РНК. Препарат в виде раствора по 5 мл (600 мг) применяют внутрь до еды 2 раза в сутки или по 1 капсуле (400 мг) 3 раза в сутки. Продолжительность терапии определяется индивидуально в зависимости от клинической картины, особенностей течения заболевания, возраста и переносимости препарата и может составлять 3–6 мес. В более тяжелых случаях возможно применение препарата внутривенно (капельно) или внутримышечно (медленно) в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней [3]. При применении холина альфосцерата констатирована хорошая переносимость препарата и малая частота нежелательных побочных эффектов, что позволяет использовать его в том числе у пациентов пожилого возраста. Описаны отдельные случаи таких нежелательных реакций, как тошнота и аллергические реакции [11].

Депропротеинизированный гемодериват крови (актовегин) — стимулятор регенерации тканей. На сегодняшний день имеется достаточное количество исследований, в результате которых получены сведения об улучшении когнитивных функций вследствие применения актовегина у различных групп пациентов, в том

числе пожилого возраста, перенесших COVID-19. Он обладает антигипоксическим, нейропротективным, ангиопротективным механизмом действия. Стимулирует утилизацию тканями глюкозы и кислорода, благодаря чему повышается устойчивость к гипоксии, увеличивает интенсивность процессов энергетического обмена за счет активации переносчиков глюкозы, улучшает реологические свойства крови [10].

Ключевую роль в указанных биохимических процессах играет способность компонентов актовегина (инозитолфосфат-олигосахаридов) стимулировать пируватдегидрогеназу — важнейший фермент аэробного гликолиза. Стимуляция энергетического метаболизма сопровождается повышением в тканях АТФ, аденозиндифосфата (АДФ), фосфокреатина. Кроме того, по данным последних экспериментальных исследований, препарат оказывает дозозависимое защитное действие в отношении нейронов (увеличивается как их число, так и количество синаптических связей). Актовегин защищает нейроны от апоптоза и снижает уровень оксидативного стресса. Это предполагает его потенциальную эффективность в коррекции КН вследствие перенесенной гипоксии/ишемии и сохраняющейся гипоперфузии ГМ после острого периода COVID-19.

При исследовании отмечалась хорошая переносимость препарата при отсутствии побочных эффектов (редко — аллергические реакции), что очень важно для ведения пожилых пациентов, а также возможность его одновременного применения с другими лекарственными препаратами. Актовегин применяют при постинсультных КН по 2000 мг в сутки внутривенно капельно, на курс 20 инфузий, с последующим переходом на таблетированную форму — по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). При наличии у пациентов деменции назначают по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Продолжительность курса терапии — 20 нед [3].

В.С. Краснов и соавт. (2021) описали опыт применения актовегина в лечении КН у пациентов после COVID-19. Проведен ретроспективный анализ результатов нейропсихологического тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и шкале астенического состояния (ШАС) у пациентов с умеренными КН, перенесших COVID-19, до и после применения актовегина. Длительность терапии актовегином 200 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки внутрь составила 6 нед. Проанализированы данные 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины). Медиана возраста составила 62,5 [59,5; 64,8] года. По шкале MoCA выявлено увеличение балла после терапии актовегином ($p < 0,05$): 24 [23; 24] балла — до терапии, 26 [25; 26] баллов — после терапии. Отмечено уменьшение числа пациентов, сумма баллов у которых составила < 26 : 10 (100%) — до лечения, 4 (40%) — после лечения. По ШАС зафиксировано снижение выраженности астении после терапии актовегином ($p < 0,05$): 80,5 [78; 86,5] — до терапии, 74,5 [74; 82,3] — после терапии. Число пациентов с умеренной асте-

нией уменьшилось: 10 (100%) — до лечения, 3 (30%) — после лечения. Таким образом, на фоне терапии актовегином выявлена тенденция к уменьшению выраженности КН и астении после COVID-19 [6].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) считается одним из наиболее эффективных и широко применяемых энергокорректоров, синтезированных из соли янтарной кислоты. Препарат обладает широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток. Является антиоксидантным средством, ингибитором свободных радикалов и мембранопротектором, уменьшает активацию перекисного окисления липидов и повышает активность физиологической антиоксидантной системы. Оказывает модулирующее влияние на мембрансвязанные ферменты, ионные каналы-транспортёры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ацетилхолиновые, гамма-аминомаслянокислотные, улучшает синаптическую передачу и взаимосвязь отдельных церебральных структур [5].

Благодаря наличию в формуле янтарной кислоты, принимающей участие в синтезе АТФ, мексидол улучшает энергетический обмен в клетках, оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, способствует улучшению структурных и функциональных свойств клеточных мембран. Его применение способствует повышению запасов дофамина в ГМ и таким образом — улучшению дофаминергической передачи, нарушению которой, как и холинергической, отводят существенное место в патогенезе деменции. Существенным преимуществом препарата является его малая токсичность и большая широта терапевтического действия. Препарат практически не дает побочных эффектов, что крайне актуально при лечении пожилых пациентов. Мексидол хорошо сочетается с другими препаратами, улучшающими функции ГМ. Одной из наиболее эффективных является его комбинация с холина альфосцератом [4, 10].

При КН у пациентов пожилого возраста рекомендовано внутримышечное введение мексидола в суточной дозе 100–300 мг/сут на протяжении 14–30 дней. В дальнейшем возможно применение внутрь в начальной дозе 250 мг 1–2 раза в сутки с постепенным повышением до терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза — 750 мг, длительность лечения — 2–6 нед. Побочные действия при применении мексидола встречаются редко, в виде тошноты, сухости слизистой рта, сонливости, аллергических реакций.

Другим комбинированным препаратом, содержащим янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин, является **цитофлавин** — метаболическое средство с нейропротективным эффектом. Все компоненты препарата стимулируют тканевое дыхание. Янтарная кислота — эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий энергосинтезирующую функцию, она стимулирует аэробный гликолиз и син-

тез АТФ, активирует транспорт электронов в митохондриях. Рибофлавин (витамин В₂) — активирует окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса. Никотинамид (витамин РР) активирует никотинамидзависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и стимуляции синтеза АТФ. Инозин является предшественником АТФ, стимулирует синтез коферментов флавинадениндинуклеотида (ФАД) и никотинамидадениннуклеотида (НАД) и, кроме того, препарат обладает антигипоксической и антиоксидантной активностью [3].

П.В. Мазин и соавт. (2017) провели систематический обзор 186 публикаций по оценке эффективности цитофлавина при лечении пациентов с заболеваниями ЦНС. На основе опубликованных данных контролируемых клинических исследований с последующим мета-анализом авторы сделали вывод о том, что цитофлавин оказывает положительный эффект на функции ЦНС в условиях патологии, снижает частоту осложнений и повышает выживаемость пациентов в urgentных ситуациях [8].

Цитофлавин назначают внутрь по 2 таблетки, за 30 мин до еды, 2 раза в сутки в утреннее и дневное время суток в течение 25 дней. В более тяжелых случаях препарат вводят внутривенно капельно по 10 мл 1–2 раза в сутки в разведении 200 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида, в течение 5–10 дней. Цитофлавин может вызвать ряд побочных эффектов, таких как головная боль, боль и дискомфорт в эпигастрии, транзиторная гипогликемия, гиперурикемия, аллергические реакции, в связи с чем препарат имеет ряд ограничений к применению. С осторожностью препарат применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, дуоденитах, артериальной гипотензии, нефролитиазе, подагре. У пациентов с сахарным диабетом лечение необходимо проводить под контролем уровня глюкозы в крови [3].

Мемантин — препарат для лечения деменции. В настоящее время получены данные, свидетельствующие об эффективности антагониста NMDA-рецепторов мемантина при сосудистой деменции и БА, КН, болезни Паркинсона. Применение мемантина не только уменьшает выраженность когнитивного дефицита, но и замедляет прогрессирование КН у пожилых пациентов. Фармакодинамика препарата обусловлена блокадой N-метил-D-рецепторов (NMDA), снижением чрезмерного стимулирующего влияния кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум на фоне недостаточного выделения дофамина. Кроме того, мемантин регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает передачу нервного импульса [2, 10].

Мемантин применяется внутрь в таблетках, растворе или каплях с начальной дозы 5 мг/сут и постепенным увеличением до 20 мг/сут. При необходимости возможно дальнейшее еженедельное повышение дозы на 10 мг

до достижения суточной дозы 30 мг. Частыми побочными эффектами при применении мемантина являются сонливость, головная боль, запор, повышение показателей печеночных ферментов, одышка. Препарат имеет ряд ограничений к применению — эпилепсия, тиреотоксикоз, судороги в анамнезе, что необходимо учитывать при назначении пожилым пациентам. Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе неврологических нарушений при COVID-19 значительное место принадлежит таким факторам, как «цитокиновый шторм», гипоксемия, нарушение микроциркуляции, расстройства гемостаза, нейротропность и нейровирулентность SARS-CoV-2, а также комбинированное воздействие перечисленных факторов.

Как в остром, так и постковидном периоде спектр встречаемых расстройств когнитивных функций гетерогенен и затрагивает нарушения памяти (особенно оперативной), внимания, расстройства фонетической и семантической активности речи, регуляторных функций. Выраженность КН у пациентов с COVID-19 различна и увеличивается на фоне поражения легких, гипоперфузионных нарушений и наличия коморбидных заболеваний.

Пожилые пациенты более уязвимы к нейропсихиатрическим и КН при COVID-19. В случае уже имеющихся у пациентов КН и деменции после перенесенной КИ наблюдается прогрессирование данных нарушений.

Раннее выявление нейропсихологических проявлений у лиц, перенесших COVID-19, может снизить риск последующих необратимых нарушений и дальнейшего снижения КН, в связи с чем необходим мониторинг пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 для коррекции неврологических нарушений, в том числе КН. В качестве коррекции когнитивных дисфункций, учитывая патогенез поражения ЦНС при COVID-19, у пациентов пожилого возраста могут быть рекомендованы нейропротекторы, а также должны быть предусмотрены специальные программы психического здоровья и немедикаментозной когнитивной реабилитации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Бездетко Н.В. Цитиколин: новое об известном. *Международный неврологический журнал*. 2015; 4: 90–4 [Bezdetko N.V. Citikolin: new about known. *International Journal of Neurology*. 2015; 4: 90–4 (in Russ.)].
2. Веселова О.Ф., Крысенко Л.В., Макарова М.В. и др. Вопросы современной науки: монография. М.: Интернаука, 2017; 22. [Veselova O.F., Krysenko L.V., Makarova M.V. et al. Questions of modern Science: monograph. M.: Internauka, 2017; 22 (in Russ.)].

3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. [The State Register of Medicines [Electronic resource] (in Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (10): 97–107 [Gromova O.A., Torshin I.Iu., Stakhovskaya L.V. et al. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118 (10): 97–107 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201811810197
5. Камчатнов П.Р. Коррекция когнитивных и эмоциональных расстройств у больных артериальной гипертензией. *Русский медицинский журнал*. 2019; 7: 28–9 [Kamchatnov P.R. Correction of cognitive and emotional disorders in patients with arterial hypertension. *Russian Medical Journal*. 2019; 7: 28–9 (in Russ.)].
6. Краснов В.С. Актювегин в терапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (опыт клинических наблюдений). *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (6): 8–12 [Krasnov V.S. Actovegin in the Treatment of Cognitive Impairment in Patients After COVID-19 (Clinical Experience). *Effective pharmacotherapy*. 2021; 17 (6): 8–12 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-6-8-12
7. Кудлай Д.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П. и др. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии. *Врач*. 2020; 31 (8): 5–10 [Kudlay D., Shirobokov Ya., Gladunova E. et al. Diagnosis of COVID-19. Methods and problems of virus SARS-CoV-2 detection under pandemic conditions. *Vrach*. 2020; 31 (8): 5–10 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2020-08-01
8. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (3): 28–39 [Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (3): 28–39 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20171173128-39
9. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19. *Медицинский совет*. 2021; 4: 69–77 [Pizova N.V., Pizov N.A., Pizov A.V. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; 4: 69–77 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-69-77
10. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Фармакодинамические аспекты применения некоторых ноотропных средств при когнитивных нарушениях. *Фарматека*. 2014; 13: 90–5 [Potupchik T.V., Veselova O.F., Evert L.S. Pharmacodynamic aspects of use of some nootropics in cognitive disorders. *Farmateka*. 2014; 13: 90–5 (in Russ.)].
11. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Холина альфосцерат (делецит) как одно из направлений лечения когнитивных расстройств. *Медицинский алфавит*. 2016; 14: 12–6 [Chukanova E.I., Chukanova A.S. Choline alfoscerate (delecit) as one of treatment areas of cognitive disorders. *Medical Alphabet*. 2016; 14: 12–6 (in Russ.)].
12. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J. et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020; 9: 100163. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163
13. Alonso-Lana S., Marquíe M., Ruiz A. et al. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020; 12: 588872. DOI: 10.3389/fnagi.2020.588872
14. Annweiler C., Bourgeois A., Faucon E. et al. Neurological, Cognitive, and Behavioral Disorders during COVID-19: The Nitric Oxide Track. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68 (9): 1922–3. DOI: 10.1111/jgs.16671
15. Beaud V., Crottaz-Herbette S., Dunet V. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92 (5): 567–8. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325173
16. Delorme C., Paccoud O., Kas A. et al. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. *Eur J Neurol*. 2020; 27 (12): 2651–7. DOI: 10.1111/ene.14478
17. El H.M., Altintas E., Chapelet G. et al. High depression and anxiety in people with Alzheimer's disease living in retirement homes during the COVID-19 crisis. *Psychiatry Res*. 2020; 291: 113294. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113294
18. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 491. DOI: 10.1186/s13054-020-03200-1
19. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. 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
20. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I. et al. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines*. 2021; 9: 211. DOI: 10.3390/vaccines9030211
21. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther*. 2020; 12 (1): 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w
22. Negrini F., Ferrario I., Mazziotti D. et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021; 102 (1): 155–8. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.376
23. Riordan P., Stika M., Goldberg J. et al. COVID-19 and clinical neuropsychology: A review of neuropsychological literature on acute and chronic pulmonary disease. *Clin Neuropsychol*. 2020; 34 (7–8): 1480–97. DOI: 10.1080/13854046.2020.1810325
24. Sepúlveda-Loyola W., Rodriguez-Sánchez I., Pérez-Rodríguez P. et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24 (9): 938–47. DOI: 10.1007/s12603-020-1469-2
25. Serrano-Castro P.J., Estivill-Torrús G., Cabezudo-García P. et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia*. 2020; 35 (4): 245–51. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002
26. Soltani Z.H., Gorji A., Ghadiri T.A. Review on the Neurological Manifestations of COVID-19 Infection: a Mechanistic View. *Mol Neurobiol*. 2021; 58 (2): 536–49. DOI: 10.1007/s12035-020-02149-0
27. Stefano G.B., Ptacek R., Ptackova H. et al. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e930886. DOI: 10.12659/MSM.930886
28. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (10): 875–82. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
29. Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020; 277: 55–64. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.001
30. Zhou H., Lu S., Chen J., et al. 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
31. Zhou J., Liu C., Sun Y. et al. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. *Brain Behav Immun*. 2021; 91: 383–92. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.019

IMPACT OF CORONAVIRUS INFECTION ON COGNITIVE FUNCTIONS IN ELDERLY PATIENTS

T. Potupchik, Candidate of Medical Sciences¹, L. Evert, MD²; Yu. Kostyuhenko²
¹V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

²Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

The paper reviews information on the etiology and pathogenesis of neurological manifestations in patients who have had coronavirus infection (COVID-19). It presents the data of studies that have shown that cognitive impairment is the long-term consequences of the central nervous system. Elderly patients are more susceptible to neuropsychiatric and cognitive impairment in COVID-19, and in the case of pre-existing cognitive impairment and dementia after a coronavirus infection; they are observed to have a progression of these disorders. Early detection of neuropsychological manifestations in persons who have experienced COVID-19 can lower the risk of subsequent irreversible disorders and further neurocognitive decline. Nootropic, metabolic, and antioxidant agents with a neuroprotective effect can be recommended for correction of cognitive impairment in elderly patients.

Key words: infectious diseases, neurology, coronavirus infection, COVID-19, central nervous system damage, cognitive impairment, dementia, neuroprotectors.
For citation: Potupchik T., Evert L., Kostyuhenko Yu. Impact of coronavirus infection on cognitive functions in elderly patients. *Vrach*. 2021; 32 (6): 41–50. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-08>