

COVID-ассоциированные когнитивные нарушения

И.С. Преображенская✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в марте 2020 г. и продолжается по настоящее время. Вирус чаще всего поражает дыхательную систему; на сегодняшний день есть данные о возможном поражении сердца, кожи, почек, центральной нервной системы при этом заболевании. В связи с этим большой интерес представляет изучение неврологических особенностей COVID-19, в основном – развития когнитивных расстройств или усиления выраженности уже существующих когнитивных нарушений. В настоящем обзоре приводятся последние данные о взаимосвязи COVID-19 и когнитивных нарушений, предположительная этиология, патогенез и основные клинические проявления когнитивных расстройств, а также обсуждаются возможные стратегии лечения когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, когнитивные нарушения, пожилые пациенты, MoCa, MMSE, управляющие функции, усталость, эмоциональные нарушения, депрессия, эндотелиальная дисфункция, сосудистые когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, умеренные когнитивные расстройства, лечение, ницерголин, сермион

Для цитирования: Преображенская И.С. COVID-ассоциированные когнитивные нарушения. Consilium Medicum. 2022;24(2):96–102. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201512

REVIEW

COVID-associated cognitive impairments: A review

Irina S. Preobrazhenskaya✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, began in March 2020 and continues to the present. The virus most often affects the respiratory system; to date, there is evidence of possible damage to the heart, skin, kidneys, central nervous system in this disease. In this regard, it is of great interest to study the neurological features of COVID-19, in particular, the development of cognitive disorders or the increase in the severity of already existing cognitive impairments. This review provides the latest data on the relationship of COVID-19 and cognitive impairment, the proposed etiology, pathogenesis and main clinical manifestations of cognitive disorders, and also discusses possible strategies for the treatment of cognitive impairment after suffering COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cognitive impairment, elderly patients, MoCa, MMSE, executive functions, fatigue, emotional disturbances, depression, endothelial dysfunction, vascular cognitive impairment, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, treatment, nicergoline, sermion

For citation: Preobrazhenskaya IS. COVID-associated cognitive impairments: A review. Consilium Medicum. 2022;24(2):96–102. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201512

Введение

Первые случаи пневмонии необычного течения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, были зарегистрированы в Китае в конце 2019 г. В течение короткого времени новое заболевание, получившее название COVID-19, распространилось по всему миру; 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения официально объявила пандемию коронавирусной инфекции [1].

Предположение, что новая инфекция является коронавирусной, было подтверждено 7 января 2020 г. при выделении возбудителя заболевания – «нового коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2019 года» (2019 novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus), или 2019-nCoV/SARS-CoV-2.

Высокое сродство вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE-2) объясняет большой объем поражения органов и систем человеческого тела при COVID-19. Так, несмотря на то что наиболее коротким путем для внедрения вируса являются альвеолы и самые частые клинические проявления заболевания – лихорадка и кашель, COVID-19 способен поразить эндотелий сосудов, клетки кожи, почек, миокарда [2]. Примерно в 20% случаев отмечается тяжелое течение

заболевания; у 1/3 пациентов отмечаются симптомы, свидетельствующие о возможной заинтересованности нервной системы: головная боль, снижение или отсутствие обоняния, извращение вкуса, обонятельные или вкусовые галлюцинации, апатия, усталость, нарушение сна, эмоциональные и когнитивные расстройства [3, 4].

COVID-19-ассоциированное повреждение нервной системы

С первых публикаций, свидетельствующих о том, что при COVID-19 могут отмечаться неврологические симптомы, исследователей интересовал вопрос, связаны ли данные клинические проявления с непосредственным поражением вещества головного мозга, или они являются реакцией организма на гипоксию, гиперкоагуляцию и цитокиновый шторм? В настоящее время, исходя из результатов патоморфологических исследований, можно с уверенностью говорить, что SARS-CoV-2 – нейротропный вирус, поражающий в том числе и головной мозг. Так, А. Рајо и соавт. [5] в систематическом обзоре, посвященном нейрпатологическим особенностям пациентов, умерших от COVID-19, показали, что в таких структурах мозга, как гиппокамп (область CA1), парагиппокампальная извилина, клетки Пуркинье мозжечка,

Информация об авторе / Information about the author

✉ Преображенская Ирина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: irinasp2@yandex.ru, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9097-898X

✉ Irina S. Preobrazhenskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: irinasp2@yandex.ru, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9097-898X

клетки неокортекса, нейроны ствола головного мозга, обонятельной луковицы, хиазмы, неостригума, были выявлены ишемизированные красные, пикнотические и эозинфильные нейроны. Авторы предположили, что, наиболее вероятно, эти изменения являются результатом перенесенных гипоксии и ишемии. О значимости гипоксии и острого респираторного дистресс-синдрома в развитии церебральных изменений также сообщали и другие исследователи [6, 7]. Однако I. Solomon и соавт. [8], проведя патоморфологические исследования мозга у пациентов, умерших от COVID-19, показали, что помимо острого гипоксически-ишемического поражения головного мозга у 5 из 6 пациентов в тканях мозга был выявлен вирус SARS-CoV-2. J. Matschke и соавт. [9] исследовали ткань мозга пациентов, умерших в период с 13 марта по 24 апреля 2020 г. в Гамбурге (Германия). Были проведены патоморфологическое исследование обонятельных луковиц, базальных ганглиев, ствола мозга и мозжечка, а также оценка наличия и локализации SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции и иммуногистохимии в различных областях мозга. В исследовании были включены 43 пациента в возрасте от 51 года до 94 лет (средний возраст 76 лет). Проведенное исследование показало, что наиболее характерными изменениями были астроглиоз, микроглиальная активация и инфильтрация структур мозга цитотоксическими Т-лимфоцитами; наиболее выраженные изменения были найдены в стволе мозга, мозжечке, менингеальных оболочках. SARS-CoV-2 обнаружен в мозге 21 (53%) из 40 обследованных пациентов, при этом вирусные белки SARS-CoV-2 обнаружены в том числе в каудальных черепных нервах и изолированных клетках ствола мозга. Наличие SARS-CoV-2 в центральной нервной системе (ЦНС) не было связано с тяжестью невропатологических изменений. Похожие результаты приводят J. Gu и соавт. [10], которые сообщили о выделении антигенов SARS-CoV-2 из нейронов ствола, гиппокампа, гипоталамуса, коры лобных долей.

Пути проникновения возбудителя COVID-19 в головной мозг обсуждаются. Так, M. Vodgo и соавт. [11] показали, что вирус SARS-CoV-2, проникая непосредственно через синоптическую передачу либо через кровоток, может поражать церебральные структуры, вызывая эндотелиальную дисфункцию, эндотелиит, васкулит, энцефалит и энцефаломиелит. Согласно данным J. Parra и соавт. [12], один из механизмов проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг – через циркумвентрикулярные органы (*Organum vasculosum laminae terminalis*); в этом случае вследствие близости к точке входа первыми будут поражаться такие структуры, как обонятельные нервы, обонятельная кора, гиппокамп и гипоталамус. L. Jiao и соавт. [13], проведя исследование на экспериментальных моделях, показали, что SARS-CoV-2 обладает способностью проникать в ЦНС через обонятельные пути. Нельзя исключать также и изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при COVID-19. В этой связи следует привести результаты исследования, выполненного J. Frontera и соавт. [14]. У 251 пациента с COVID-19, без деменции в анамнезе были оценены концентрации тау-белка (t-tau), фосфорилированного тау-181 (p-tau181), глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), белка легкой цепи нейрофиламента (NfL), убиквитинкарбоксиконцевой гидролазы L1 (UCHL1) и β -амилоида (A β 40,42). Уровни биомаркеров включенных в исследование пациентов сравнивали с таковыми у здоровых участников исследования без COVID-19 и когнитивных нарушений (КН), у пациентов с умеренными КН и пациентов с деменцией вследствие болезни Альцгеймера – БА (всего 161 пациент в контрольной группе). Проведенное исследование показало, что NfL, GFAP и UCHL1 были выше у пациентов с COVID-19, чем у контрольной группы без COVID с MCI или AD. Полученные данные могут свидетельствовать как о невровоспалении, так и о нарушении проницаемости ГЭБ при COVID-19. Некоторые авторы сообщают, что повышение уровня GFAP

и NfL чаще отмечается у пациентов, течение заболевания которых потребовало госпитализации и нахождения в интенсивной терапии [15, 16]. Есть также данные о том, что повышение уровня GFAP и NfL может отмечаться у пациентов без неврологических проявлений [17] и что повышение уровня нейроспецифических белков сочетается с повышением уровня интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-4 в плазме крови, и может быть свидетельством и результатом иммунного воспаления [18].

Таким образом, нейротропное действие вируса SARS-CoV-2 на сегодняшний день можно считать доказанным. Анализируя результаты патоморфологических исследований, убедительно свидетельствующих о том, что для COVID-19 типично поражение так называемых «стратегических» зон, т.е. зон, являющихся особенно важными для когнитивного функционирования. Очевидно, что КН будут характерны для данного заболевания. Следует отметить, что имеющиеся данные о КН после COVID-19 неоднородны из-за различий в критериях включения, времени и методологии оценки, а также из-за того, была ли включена контрольная группа [19]. Систематический обзор 33 исследований, анализирующих когнитивные и психические последствия COVID-19, позволил авторам сделать вывод, что нейропсихологическая оценка этих пациентов должна быть стандартизирована [20]. Более того, учитывая возможное развитие КН у молодых пациентов, в исследованиях невозможно использовать большую часть нейропсихологических шкал, поскольку нормы выполнения заданий этих шкал у молодых пациентов отсутствуют.

COVID-19-ассоциированные когнитивные нарушения

Наиболее часто КН при COVID-19 проявляются нарушением исполнительных функций. Одно из первых исследований, посвященных клиническим проявлениям и частоте встречаемости КН при COVID-19, принадлежит M. Almeria и соавт. [21]. Исследование было одноцентровым когортным, в него включили 35 пациентов с подтвержденным COVID-19 в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения из исследования были КН у пациентов до развития COVID-19, заболевания ЦНС или психические расстройства. Проведенное исследование показало, что КН чаще развивались у пациентов с гипоксией ($p=0,002$, $p=0,010$). Те пациенты, у которых отмечались головная боль, аносмия, дисгевзия, имели более выраженные нарушения памяти и управляющих функций, а также снижение уровня внимания. Пациенты с КН демонстрировали большую выраженность тревоги и депрессии ($p=0,047$, $p=0,008$). Похожие данные были получены J. Helms и соавт. [22], которые сообщили о преимущественном нарушении исполнительных функций у пациентов с COVID-19, а также H. Zhou и соавт. [23]. Несмотря на то что первые исследования показали взаимосвязь развития когнитивных расстройств и тяжести COVID-19, проведенный позже более детальный анализ дает основания предполагать, что КН при COVID-19 развиваются вне зависимости от тяжести заболевания и могут отмечаться у пациентов с легким течением болезни [24].

КН при COVID-19 длятся дольше, чем при других инфекционных заболеваниях. Проведенные исследования показывают, что когнитивные расстройства могут развиваться остро или подостро, сохраняться через 4 нед (подострое течение), 12 нед (хроническое течение), а у ряда пациентов – значительно дольше. При остром развитии КН на первый план выступают колебания уровня сознания и чаще всего КН являются следствием энцефалита либо ишемического инсульта. Так, N. Poyiadji и соавт. [25] в начале пандемии описали случай острой некротизирующей энцефалопатии у 58-летней пациентки с подтвержденным COVID-19. Пациентка обратилась за медицинской помощью через 3 дня лихорадки, кашля и измененного психического состояния. При поступлении она была вялой, дезориентированной. Пациентке

было проведено подробное исследование ликвора на вирус гриппа, герпеса, лихорадки Западного Нила, бактериальную инфекцию. Проведенные тесты оказались отрицательными, тест на COVID-19 – положительным. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография показали симметричный некроз таламусов и глубоких отделов височных долей. Позднее другие исследователи опубликовали похожие клинические наблюдения. Так, T. Moriguchi и соавт. [26] описали случай менингоэнцефалита у 24-летнего пациента с подтвержденным COVID-19. Заболевание дебютировало с головной боли, лихорадки и астении. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, на 9-е сутки болезни он был найден лежащим на полу без сознания. Пациент был госпитализирован, в машине скорой помощи у него была впервые зафиксирована серия кратковременных генерализованных тонико-клонических судорог. По прибытии в стационар состояние пациента по шкале комы Глазго соответствовало 6 баллам, отмечались ригидность затылочных мышц и менингеальные знаки. КТ легких показала двухстороннюю пневмонию с изменениями по типу «матового стекла». Исследование ликвора подтвердило диагноз COVID-19. Магнитно-резонансная томография была выполнена через 20 ч после госпитализации, режим DWI показал зону повышенного сигнала вдоль стенки нижнего рога правого бокового желудочка. В режиме FLAIR были выявлены зоны повышенного сигнала в правой височной доле и гиппокампе в сочетании с некоторым уменьшением объема гиппокампа. Авторы предположили, что менингоэнцефалит у пациента развился вследствие непосредственного поражения вещества мозга вирусом SARS-CoV-2. Энцефалит и энцефалопатия – редкие осложнения COVID-19, которые могут быть связаны не только с непосредственным действием возбудителя COVID-19, но и с иммунным воспалением, цитокиновым штормом, эндотелиальной дисфункцией.

Большая часть ишемических инсультов при COVID-19 классифицируется как криптогенные или кардиоэмболические. Предполагается, что инсульты развиваются на фоне предрасположенности к тромбозам или связаны с неизвестным источником эмболии [27]. Сравнительный анализ частоты криптогенных инсультов при COVID-19 и у пациентов без COVID-19 показал увеличение их частоты при COVID-19 более чем в 2 раза [28]. Было высказано предположение, что криптогенный инсульт, связанный с COVID-19, представляет собой уникальный механизм инсульта, связанный с более высокой вероятностью смерти. Ишемический инсульт в большей степени отмечается у мужчин среднего и старшего возраста, с имеющимися до развития COVID-19 сосудистыми факторами риска и сердечно-сосудистой патологией (наиболее часто – артериальная гипертензия и сахарный диабет). Возникающий в результате ишемического инсульта неврологический дефицит обычно тяжелый (средний показатель по шкале инсульта Национального института здоровья варьирует от 19 до 21), примерно у 1/4 пациентов имеются признаки системного тромбоза, включая венозный тромбоз, эмболию легких и селезенки. В случае развития ишемического инсульта у молодых пациентов ведущими факторами формирования острого нарушения мозгового кровообращения является сочетание васкулита и гиперкоагуляции [29, 30]. Так, F. Cavallieri и соавт. [31] опубликовали клиническое наблюдение молодого пациента с повышенным уровнем D-димера и фибриногена, лактатдегидрогеназы и легким тромбозом. У пациента развились двусторонние ишемические поражения мозжечка вследствие окклюзии левой позвоночной артерии, задней нижней мозжечковой артерии и двусторонней передней нижней мозжечковой артерии, что было подтверждено при проведении КТ-ангиографии. Сходные проявления, включающие васкулит в сочетании с тромбозом, были описаны на примере 2 детей и 3 взрослых пациентов среднего возраста [29, 30]. Сосудистое поражение в рамках васкулита

при COVID-19 описывается как обширное, с поражением передней, средней мозговых артерий с двух сторон, а также позвоночных артерий с двух сторон и базилярной артерии.

Подострое и хроническое течение КН после перенесенного COVID-19 отмечается более чем у 1/2 пациентов. L. Crivelli и соавт. [32] провели метаанализ данных исследований, посвященных КН при COVID-19. Из 6202 статей были выбраны 27 исследований с участием 2049 пациентов (средний возраст – 56,05 года). КН анализировались с острой фазы заболевания и далее в течение 7 мес. Проведенный анализ показал, что снижение когнитивных функций типично для COVID-19, начинается на острой стадии заболевания и сохраняется в течение длительного времени. Наиболее выражены нарушения памяти, внимания и исполнительных функций. Дополнительный анализ включил 290 пациентов, у которых КН анализировались с помощью Монреальского теста оценки когнитивных функций (MoCA-тест). Проведенный анализ показал достоверные различия выраженности КН у пациентов после COVID-19 по сравнению с таковыми в контрольной группе, согласно общему баллу MoCA-теста (средняя разница -0,94, 95% доверительный интервал – ДИ -1,59–-0,29; $p=0,0049$).

В исследование J. Becker и соавт. [33] были включены 740 пациентов (средний возраст 49 лет, 63% – женщины), среднее время от установления диагноза COVID-19 до обследования составило 7,6 мес. Проведенное исследование показало, что наиболее значительный когнитивный дефицит отмечался в отношении скорости обработки информации (18%), качества исполнительных функций (16%), фонематической (15%) и категориальной (20%) беглости речи, а также памяти как при непосредственном (24%), так и при отсроченном воспроизведении (23%). Скорректированный анализ показал, что у госпитализированных пациентов были более выражены нарушения внимания (отношение шансов – ОШ 2,8, 95% ДИ 1,3–5,9), исполнительных функций (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,0–3,4), нейродинамические расстройства (ОШ 3, 95% ДИ 1,7–5,2) и мнестические нарушения, включая как запоминание (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,3–4,1), так и воспроизведение предъявляемого материала (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,3–3,8), по сравнению с таковыми в амбулаторной группе. Исследователи сделали вывод о том, что КН при COVID-19 имеют длительное течение и прямо связаны с тяжестью течения заболевания.

Впоследствии эти данные были отчасти подтверждены крупным исследованием A. Hampshire и соавт. [34]. Авторами был проведен анализ когнитивных показателей у 84 285 пациентов, участников Great British Intelligence Test, которые переболели COVID-19. Проведенное исследование показало, что у пациентов, полностью выздоровевших от COVID-19, тем не менее отмечалось достоверное снижение когнитивных функций, но оно не зависело от тяжести перенесенного заболевания и было характерно в том числе и для легких форм болезни. Авторы предполагают, что снижение когнитивных функций является следствием нейротропного действия SARS-CoV-2. Данные исследования A. Hampshire и соавт. частично поставили под сомнение S. Alonso-Lana и соавт. [35], которые провели анализ когнитивных функций и психического состояния 40 469 пациентов с подтвержденным COVID-19. Проведенное исследование показало высокую частоту депрессии, тревоги, астении, нарушений сна, а также посттравматического стрессового расстройства у исследуемых пациентов. Авторы задаются вопросом, являются ли КН органическими или они – результат психоэмоциональных расстройств и жизни пациентов в условиях высокого стресса (изоляция, снижение качества жизни, ожидание заболевания, снижение заработной платы, потеря работы и т.д.). В том же исследовании сообщается, что психические расстройства в анамнезе являются фактором риска для развития когнитивных расстройств при COVID-19 (в 1,65 раза больше, вне зависимости от пола и возраста).

Наиболее вероятно, при COVID-19 действительно будут сочетаться органическое и функциональное КН, однако нельзя исключить и того, что тревога и депрессия при данном заболевании могут быть следствием органического поражения мозга, в особенности – базальных ганглиев, передних отделов мозга и глубоких отделов височных долей. При этом развитие депрессии может быть самостоятельным негативным фактором, снижающим качество реабилитации после перенесенного COVID-19 и качество жизни пациентов в целом. Так, M. de Graaf и соавт. [36] показали, что развитие у пациентов депрессии, равно как и когнитивных расстройств, достоверно ухудшает функциональное состояние пациентов, в том числе и спустя длительное время после разрешения основных симптомов заболевания.

КН часто сочетаются с повышенной утомляемостью и могут сохраняться длительное время. F. Seban и соавт. [37] провели метаанализ, включивший 10 979 исследований, из которых 81 было отобрано для включения. Метаанализ усталости включал 68 исследований, метаанализ КН – 43, а 48 исследований были включены в описательный синтез. Проведенное исследование показало, что доля лиц, испытывающих усталость через 12 нед и более после постановки диагноза COVID-19, составила 0,32 (95% ДИ 0,27–0,37; $p < 0,001$; $n = 25\,268$; $I^2 = 99,1\%$). Доля лиц с КН составила 0,22 (95% ДИ 0,17–0,28; $p < 0,001$; $n = 13\,232$; $I^2 = 98,0$). Сходные данные приводят A. Stallmach и соавт. [38]. Исследователи провели проспективное когортное исследование 355 пациентов с когнитивными симптомами, сохраняющимися после выздоровления от COVID-19. Полученные данные сравнили с результатами тестирования когнитивных функций у пациентов, включенных в Среднегерманскую когорту сепсиса (исследования, посвященного долгосрочным проявлениям у пациентов, перенесших сепсис). Средний возраст пациентов с пост-COVID составил 51 год (от 17 до 86 лет), 60,0% были женщинами, 31,8% потребовалась госпитализация во время острого COVID-19. У пациентов после COVID (медиана наблюдения – 163 дня) и пациентов после сепсиса (180 дней) утомляемость была обнаружена у 93,2 и 67,8%, признаки депрессии – у 81,3 и 10,9% и когнитивная дисфункция – у 23,5 и 21,3% соответственно. Не было получено связи между усталостью или депрессией и тяжестью острого COVID-19. Напротив, когнитивная дисфункция была связана с госпитализацией (амбулаторная или стационарная) и чаще встречалась у пациентов после COVID, лечившихся в отделении интенсивной терапии, по сравнению с пациентами с MSC.

Интересно, что данные касательно КН после перенесенного COVID-19, которые приводятся во многих исследованиях, схожи с теми результатами, которые можно наблюдать у пациентов после химиотерапии. В этой связи неоднократно высказывалось предположение, что основой для длительно существующих КН после COVID-19 является сохраняющееся нейровоспаление. Таким образом, на самом деле мы не можем говорить о выздоровлении пациентов тогда, когда первые острые симптомы разрешились [39, 40]. Так, P. Serrano-Castro и соавт. [41] провели поперечное многоцентровое исследование пациентов, перенесших COVID-19, последовательно набранных между 90 и 120 днями после выписки из больницы. Всем пациентам были проведены количественное исследование когнитивных функций, а также определение в плазме крови провоспалительных, нейротрофических факторов и нейрофиламентов легких цепей. В исследование были включены 152 пациента. Результаты исследования показали, что типичным когнитивным проявлением, развивающимся у пациентов после COVID-19, является снижение эпизодической и рабочей памяти, исполнительных функций и внимания, сочетающееся с тревожно-депрессивными расстройствами. Концентрации нескольких провоспалительных цитокинов, равно как и нейроспецифических белков в плазме крови, были повышены на протяжении всего пе-

риода наблюдения по сравнению с когортой неврологических амбулаторных пациентов, не инфицированных SARS-CoV-2, и с контрольной здоровой популяцией в целом.

Несмотря на то что COVID-19 поражает людей всех возрастов, наиболее чувствительной к данной инфекции остается старшая возрастная группа. Частота тяжелых случаев, диктующих необходимость госпитализации, а также летальных исходов значительно увеличивается после 65 лет [42, 43]. Учитывая, что как сосудистые, так и нейродегенеративные нарушения чаще развиваются в пожилом возрасте, можно ожидать некую взаимосвязь уже имеющихся у пациентов КН и тяжести течения COVID-19. Связь деменции и тяжелого течения COVID-19 была показана в исследовании J. Atkins и соавт. [44]. В исследование были включены 269 070 Biobank Community Cohort старше 65 лет, переболевшие достоверным COVID-19. Были госпитализированы 507 (0,2%), 141 (27,8% госпитализированных) пациент умер. Распространенными сопутствующими заболеваниями у госпитализированных пациентов были артериальная гипертензия (59,6%), падения или переломы в анамнезе (29,4%), ишемическая болезнь сердца (21,5%), диабет 2-го типа (19,9%) и астма (17,6%). Математические модели, скорректированные с учетом сопутствующих заболеваний, возрастной группы, пола, этнической принадлежности и образования, ранее существовавших диагнозов деменции, диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, депрессии, фибрилляции предсердий и гипертонии, показали, что деменция является сильным независимым риском развития тяжелого течения COVID-19.

Следует особо обсудить влияние COVID-19 на болезни, являющиеся основными причинами деменции, – болезнь малых сосудов и БА. Болезнь малых сосудов, согласно последним данным, представляет собой спектр различных патологических процессов, оказывающих негативное влияние на церебральную микроциркуляцию; в ряде случаев в рамках болезни малых сосудов у пациентов отмечают нейровоспаление и нейродегенерация. Известно, что COVID-19 вследствие иммунного воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции приводит к развитию тромбозов микроциркуляторного русла, что в свою очередь будет ускорять прогрессию КН у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами [45]. Не исключен и дебют сосудистых КН на фоне COVID-19 (так, был описан случай лакунарного инсульта у молодого пациента 24 лет на фоне COVID-19, что расценено как дебют генетически обусловленной, но ранее не проявлявшейся клинически болезни малых сосудов).

Микрососудистая ангиопатия развивается вследствие множества состояний, которые связаны в том числе с чрезмерной активацией иммунной защиты хозяина. Жертвами гипериммунных реакций могут стать пациенты, пострадавшие от сепсиса или септического шока в результате бактериальной или вирусной инфекции либо страдающие аутоиммунным заболеванием. Гипериммунный ответ приводит к активации макрофагов M1 и высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Эти провоспалительные медиаторы могут непосредственно воздействовать на эндотелий, приводя к острой клеточной дисфункции, потере функции эндотелиального барьера, а также к более высокому риску микроваскулярного тромбоза. Следствием указанных процессов являются полиорганная дисфункция, включая острый респираторный дистресс-синдром, миокардит, острую почечную недостаточность и кожные изменения, такие как петехии, гематомы и пурпура. Микрососудистая ангиопатия описана при многих вирусных и бактериальных заболеваниях – например при лихорадке Денге, болезни Лайма, пятнистой лихорадке Скалистых гор (RMSF) и т.д. Учитывая клинические проявления COVID-19, есть все основания полагать, что микрососудистая ангиопатия является

типичным для данного заболевания состоянием [46]. В свою очередь, микрососудистая ангиопатия будет оказывать негативное воздействие не только на выраженность и скорость прогрессии сосудистых КН, но и на выраженность клинических проявлений и скорость прогрессии БА, поскольку поражение малых сосудов является независимым фактором патогенеза БА.

Проведенные исследования показывают, что пациенты с БА подвергаются особенно высокому риску развития тяжелой формы COVID-19. Смертность в этой группе пациентов значительно выше, что отчасти связано с более старшим возрастом пациентов, наличием сопутствующих заболеваний, непониманием необходимости социальной изоляции, сложностями нахождения в одиночестве, без родственников и ухаживающих лиц, в инфекционных больницах, частым развитием делирия, агрессии и бреда на фоне течения COVID-19. У выживших после COVID-19 пациентов с БА наблюдается когнитивное и функциональное ухудшение, степень тяжести которого определяется в том числе тяжестью перенесенной инфекции. Следует отметить, однако, что и сама жизнь в пандемии негативно сказывается на когнитивном статусе пациентов с БА. Так, В. Lara и соавт. [47] провели исследование, в котором показали, что более выраженная апатия, возбуждение, агрессия и аберрантное моторное поведение отмечались у пациентов с легкими КН и деменцией при БА в условиях пандемии COVID-19, вне зависимости от наличия или отсутствия инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Возможно, ухудшение когнитивных функций было результатом изоляции, тревоги, депрессии, а также невозможности посещать социальные центры, что, в свою очередь, лишало пациентов общения и когнитивной стимуляции. Сходные данные приводят и другие исследователи [48, 49].

Следует также учитывать, что церебральная гипоперфузия, типичная для COVID-19, может оказать негативное влияние на такие патологические процессы, как агрегация и отложение амилоидного белка, а также агрегация и консолидация других белков, таких как тау-протеин, TDP-43 и α -синуклеин [50, 51]. F. Wang и соавт. [52] высказали предположение, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать непосредственное функциональное угнетение ацетилхолиновых рецепторов и способствовать нарушению регуляции процесса возбуждения–торможения вследствие экспрессии ACE2 в глутаматергических и ГАМКергических нейронах. Эти же авторы предположили, что у пациентов, переболевших COVID-19, ретроградный или антероградный синаптический и аксональный транспорт SARS-CoV-2 может привести к медленному диффузному распространению по всей ЦНС через месяцы или даже годы после заражения. Данное предположение является лишь гипотетическим, как доказать, так и опровергнуть его в настоящее время не представляется возможным. Однако уже выявлена несомненная достоверная связь между БА и течением COVID-19 [53]. Так, исследование аполинпротеина E генотипов 322 948 добровольцев показало, что пациенты с гомозиготным носительством аполинпротеина E-4 достоверно тяжелее болеют COVID-19, вне зависимости от наличия или отсутствия у них БА. Проведенное исследование позволило предположить, что БА является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19.

О возможной взаимосвязи риска развития БА и COVID-19 свидетельствуют результаты исследования G. Douaud и соавт. [54]. Данное исследование было выполнено с помощью британского биобанка мозга, который просканировал более 40 тыс. участников до начала пандемии COVID-19, что позволило снова пригласить в 2021 г. сотни участников с ранее полученными изображениями для второго визита. В исследовании были включены 782 участника, которым повторная нейровизуализация была выполнена после того, как они переболели COVID-19. Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2 был выявлен у 394 участников. Было проведено структурное и функциональное сканирование мозга до и по-

сле заражения, чтобы сравнить продольные изменения мозга у этих 394 пациентов с COVID-19 и 388 контрольных пациентов, которые были сопоставлены по возрасту, полу, этнической принадлежности и интервалу между сканированиями.

В результате исследования выявлены значительные эффекты COVID-19 в мозге с потерей серого вещества в левой парагиппокампальной извилине, левой боковой орбито-фронтальной коре и левом островке. При осмотре всей корковой поверхности было отмечено, что эти результаты распространились на переднюю поясную кору, надмаргинальную извилину и височный полюс. Сравнительный анализ госпитализированных ($n=15$) и негоспитализированных ($n=379$) пациентов показал результаты, сходные с таковыми при сравнении COVID-19 с контрольной группой: у госпитализированных пациентов была выявлена достоверно большая потеря серого вещества в коре поясной извилины, центральном ядре миндалина и роговом слое гиппокампа (все $Z>3$). Таким образом, проведенное исследование показало достоверное уменьшение объема серого вещества в лимбических областях коры головного мозга, напрямую связанных с первичной обонятельной и вкусовой системой. Таким образом, несмотря на неполную ясность взаимосвязи БА и COVID-19, очевидно, что пациентов, перенесших COVID-19, следует длительно наблюдать, и наблюдение должно включать количественное нейропсихологическое тестирование, равно как и анализ мультимодальных биомаркеров, которые помогут определить, увеличивает ли инфекция риск развития нейродегенеративных заболеваний.

Лечение COVID-19-ассоциированных когнитивных нарушений

Общепринятые, имеющие высокий уровень доказательности рекомендации по лечению COVID-19-ассоциированных КН, на момент подготовки статьи отсутствуют по причине небольшой длительности пандемии (2 года), а также, наиболее вероятно, их мультимодального патогенеза. Однако информация, представленная в ряде литературных источников [55–65], свидетельствует об эффективности некоторых зарегистрированных в настоящий момент на рынке лекарственных препаратов. Одним из них является ницерголин (Сермион®) – препарат, показанный для симптоматической терапии КН, в том числе и деменции, при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами [55]. Перед началом лечения ницерголином необходимо удостовериться, что данные симптомы не являются проявлением другого заболевания (например, внутренних болезней, психиатрических или неврологических заболеваний) и не требуют специфической терапии [55].

Сермион® – препарат с мультимодальным действием [55]. Улучшение нарушенных когнитивных функций обусловлено влиянием препарата на нейротрансмиттерные системы, а именно увеличением активности ацетилхолинергической, норадренергической и дофаминергической церебральных систем [55]. Расширение как крупных, так и мелких сосудов головного мозга и снижение агрегации тромбоцитов вследствие блокады α -адренорецепторов способствуют улучшению реологии и гемодинамики крови, а также метаболических процессов в головном мозге, доставке питательных веществ и кислорода к нейронам для их функционирования (в том числе синтеза нейромедиаторов) [55].

Эффективность и безопасность применения Сермиона в клинической практике подтверждены результатами более 50 рандомизированных клинических исследований с участием более 4 тыс. пациентов [56]. Следует также отдельно упомянуть результаты Кокрановского систематического обзора 11 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, посвящен-

ных оценке эффективности данного лекарственного препарата, в которых участвовали более 1500 пациентов. В данных исследованиях была подтверждена эффективность Сермиона в лечении КН [57].

Сермион® обладает хорошим профилем безопасности. Так, согласно данным метаанализа 29 клинических исследований, проведенных М. Fioravanti и соавт. [58], профиль безопасности ницерголина (Сермион®) сопоставим с плацебо, при этом авторы также подтверждают достоверную эффективность применения Сермиона у пациентов с КН в дозах 30–60 мг/сут при длительности приема препарата не менее 6 мес.

Эти данные согласуются с результатами анализа применения Сермиона в реальной клинической практике с участием 10 488 пациентов в возрасте 55+ лет с когнитивными расстройствами и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, опубликованные Р. Voulu [59]. Проведенное исследование подтвердило эффективность Сермиона для лечения КН у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [59].

Возможность использования Сермиона у пациентов с COVID-19 и когнитивными расстройствами была показана в *in silico*-анализе, компьютерном моделировании, а также данных и наблюдениях реальной клинической практики. Р. Sibilio и соавт. [60] предприняли попытку сетевого анализа в отношении того, какие препараты из уже существующих могут быть перепрофилированы в препараты для терапии COVID-19. Перепрофилирование лекарств имеет несколько преимуществ по сравнению с созданием новых препаратов: это значительно быстрее и дешевле, учитывая, что препараты, используемые уже сейчас для лечения той или иной патологии, прошли все необходимые клинические исследования. Проведенный авторами анализ SAveRUNNER показал, что потенциально применение лекарственных средств – антагонистов α -адренорецепторов (в том числе ницерголина) может быть целесообразно у пациентов с COVID-19. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что активация α 1-адренорецепторов может индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов и, в свою очередь, блокирование адренергических рецепторов α 1 может уменьшать выраженность цитокинового шторма [61–63]. Косвенно эти данные были подтверждены исследованием L. Rose и соавт. [61], которое показало, что пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19, получавшие лечение антагонистами α 1-адренорецепторов до госпитализации, имели меньшую внутрибольничную смертность (ОШ -36%) по сравнению с теми, кто не принимал антагонисты α 1-адренорецепторов. Угнетение α -адренергической передачи может быть эффективным, особенно на ранней стадии инфекции [62].

Исследование, выполненное Navan Chauhan [63] показало, что ницерголин (Сермион®) обладает способностью связываться с некоторыми белками SARS-CoV-2: так, было показано, что у данного лекарственного препарата есть дополнительная способность связываться с белком 6Y84, который является основной протеазой с лиганд-независимым активным центром 019-nCoV [63].

К. Rejdaк и соавт. [64], основываясь на гипотезе, что в патогенезе COVID-19-ассоциированных КН лежит в том числе иммунное воспаление, оценили эффективность применения ницерголина (Сермион®) в терапии пациентов с COVID-19-ассоциированными когнитивными расстройствами. По мнению авторов, применение ницерголина способствует уменьшению выраженности как КН, так и усталости, которая также была типична для этих пациентов, что дает основание рекомендовать ницерголин к использованию в терапии постковидных когнитивных расстройств [64].

И наконец следует обсудить возможное влияние ницерголина (Сермион®) на развитие и выраженность COVID-19-ассоциированных сосудистых КН. Эффективность Сермиона в терапии пациентов с сосудистыми когнитивными рас-

стройствами давно и убедительно доказана, что позволяет обсуждать применение этого лекарственного препарата у пациентов с КН, развивающимися на фоне тромбообразования и эндотелиальной дисфункции в микроциркуляторном русле, которые могут возникнуть у пациентов с SARS-CoV-2. Так, К. Ikemoto [65] описывает клинический случай молодого пациента 30 лет, активного курильщика, в течение многих лет выкуривающего ежедневно большое количество сигарет, который заболел COVID-19. Во время заболевания пациент не принимал антикоагулянты, что, возможно, в сочетании с длительным курением, стало основанием для образования множественных протяженных тромбозов микроциркуляторного русла. Клиническими проявлениями изменений, выявленных при нейровизуализации, были эмоциональные расстройства (депрессия с попыткой суицида), анозогнозия и социальная дезадаптация. Пациенту было назначено лечение миртазапином 15 мг, затем в схему терапии был добавлен ницерголин 15 мг, что привело к значительному улучшению состояния пациента. Таким образом, данное клиническое наблюдение позволяет предположить, что Сермион® может быть эффективным в терапии сосудистых COVID-19-ассоциированных когнитивных расстройств. Безусловно, это предположение нуждается в доказательствах, соответствующих современным стандартам оценки эффективности лекарственных препаратов.

Заключение

Накопленные к сегодняшнему дню данные убедительно свидетельствуют о том, что COVID-19 проявляется когнитивными расстройствами, в том числе длительно существующими после окончания острой фазы заболевания. Наиболее вероятно, КН COVID-19 являются результатом эндотелиальной дисфункции в сочетании с непосредственным нейротропным действием вируса и опосредованным им иммунным воспалением. Для лечения COVID-19-ассоциированных КН может быть назначен Сермион® – препарат с мультимодальным действием, который способствует увеличению активности ацетилхолинергической, норадренергической и дофаминергической церебральной систем, улучшению реологии и гемодинамики крови, а также метаболических процессов в головном мозге.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

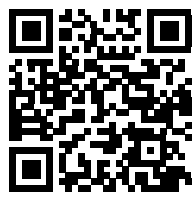
Литература/References

1. Tarantola D, Dasgupta N. COVID-19 Surveillance Data: A Primer for Epidemiology and Data Science. *Am J Public Health.* 2021;111(4):614-9. DOI:10.2105/AJPH.2020.306088
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
3. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The neurologic manifestations of Coronavirus disease 2019 pandemic: a systematic review. *Front Neurol.* 2020;11:498. DOI:10.3389/fneur.2020.00498
4. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, et al. Neurologic characteristics in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020;11:565. DOI:10.3389/fneur.2020.00565
5. Pajo AT, Espiritu AI, Apor ADAO, Jamora RDG. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neurol Sci.* 2021;42(4):1255-66. DOI:10.1007/s10072-021-05068-7
6. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol.* 2020;30(6):1012-6. DOI:10.1111/bpa.12889

7. Fabbri VP, Foschini MP, Lazzarotto T, et al. Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases. *Brain Pathol.* 2021;31(1):205-10. DOI:10.1111/bpa.12901
8. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989. DOI:10.1056/NEJMc2019373
9. Matschke J, Lütgehennmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919-29. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30308-2
10. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415-24. DOI:10.1084/jem.20050828
11. Bodro M, Compta Y, Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(1):e923. DOI:10.1212/NXI.0000000000000923
12. Parra JED, Montoya DD, Peláez FJC. COVID-19 also affects the Nervous System by One of its Gates: The Vascular Organ of Lamina Terminalis and the Olfactory Nerve. Neurological Alert, Dysosmia or Anosmia Test Can Help to a Quick Diagnosis. *Int J Odontostomat.* 2020;14(3):285-7. DOI:10.4067/S0718-381X2020000300285
13. Jiao L, Yang Y, Yu W, et al. The olfactory route is a potential way for SARS-CoV-2 to invade the central nervous system of rhesus monkeys. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;6:169. DOI:10.1038/s41392-021-00591-7
14. Frontera JA, Boutajangout A, Masurkar AV, et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Dement.* 2022;89(3):610-6. DOI:10.1002/alz.12556
15. Sutter R, Hert L, De Marchis GM, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in the Intensive Care Unit: Comparison between Severely Ill Patients with and without Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol.* 2021;89(3):610-6. DOI:10.1002/ana.26004
16. Aamodt AH, Högstøl EA, Popperud TH, et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(10):3574-83. DOI:10.1007/s00415-021-10517-6
17. Prudencio M, Erben Y, Marquez CP, et al. Serum neurofilament light protein correlates with unfavorable clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2021;13. DOI:10.1126/scitranslmed.abb7643
18. Sun B, Tang N, Peluso MJ, et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells.* 2021;10(2):386. DOI:10.3390/cells10020386
19. Altuna M, Sánchez-Saudinós MD, Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurology perspectives.* 2021;1:16-24. DOI:10.1016/j.neurop.2021.10.005
20. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34:420-33. DOI:10.1097/YCO.0000000000000713
21. Almeria M, Cejudo JC, 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
22. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-70. DOI:10.1056/NEJMc2008597
23. 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
24. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15:e0240784. DOI:10.1371/journal.pone.0240784
25. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020;296(2):E119-20. DOI:10.1148/radiol.2020201187
26. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.062
27. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382:e60. DOI:10.1056/NEJMc2009787
28. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51(6):1910-2. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030023
29. Ntaios G, Pearce LA, Veltkamp R, et al. Potential Embolic Sources and Outcomes in Embolic Stroke of Undetermined Source in the NAVIGATE-ESUS Trial. *Stroke.* 2020;51(6):1797-804. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.028669
30. Ahmadi Karvigh S, Vahabzad F, Banihashemi G, et al. Ischemic Stroke in Patients with COVID-19 Disease: A Report of 10 Cases from Iran. *Cerebrovasc Dis.* 2021;50(2):239-44. DOI:10.1159/000513279
31. Cavallieri F, Marti A, Fasano A, et al. Prothrombotic state induced by COVID-19 infection as trigger for stroke in young patients: A dangerous association. *eNeurologicalSci.* 2020;20:100247. DOI:10.1016/j.ensci.2020.100247
32. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement.* 2022;4(10):e2130645. DOI:10.1002/alz.12644
33. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2130645. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.30645
34. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *E Clinical Medicine.* 2021;39:101044. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101044
35. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M. 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
36. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: a multidisciplinary approach. *E Clinical Medicine.* 2021;32:100731. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100731
37. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135. DOI:10.1016/j.bbih.2021.12.020
38. Stallmach A, Kesselmeier M, Bauer M, et al. Comparison of fatigue, cognitive dysfunction and psychological disorders in post-COVID patients and patients after sepsis: is there a specific constellation? *Infection.* 2022;46:39-48. DOI:10.1007/s15010-021-01733-3
39. Miskowiak K, Johnsen S, Sattler S, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39-48. DOI:10.1016/j.euroneuro.2021.03.019
40. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet.* 2021;397:220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
41. Serrano-Castro PJ, Garzón-Maldonado FJ, Casado-Naranjo I, et al. The cognitive and psychiatric subacute impairment in severe Covid-19. *Sci Rep.* 2022;12:3563. DOI:10.1038/s41598-022-07559-9
42. Undurraga EA, Chowell G, Mizumoto K. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, March–August 2020. *Infect Dis Poverty.* 2021;10:11. DOI:10.1186/s40249-020-00785-1
43. Goujani A, Natale F, Ghio D, et al. Age, gender, and territory of COVID-19 infections and fatalities. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2020. DOI:10.2760/838390
44. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *The Journals of Gerontology.* 2020;75(11):2224-30. DOI:10.1093/geron/glaa183
45. Owolabi LF, Raafat A, Enwere OO, et al. Hemorrhagic infarctive stroke in COVID-19 patients: report of two cases and review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(3):322-6. DOI:10.1080/20096666.2021.1883814
46. Nalugo M, Schulte LJ, Masood MF, Zayed MA. Microvascular Angiopathic Consequences of COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:26. DOI:10.3389/fcvm.2021.636843
47. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol.* 2020;27:1744-7. DOI:10.1111/ene.14339
48. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(5):25. DOI:10.1007/s11920-021-01237-9
49. Iodice F, Cassano V, Rossini PM. Direct and indirect neurological, cognitive, and behavioral effects of COVID-19 on the healthy elderly, mild-cognitive-impairment, and Alzheimer's disease populations. *Neural Sci.* 2021;42(2):455-65. DOI:10.1007/s10072-020-04902-8
50. Miners S, Kehoe PG, 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
51. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimer's Dis.* 2020;76:3-19. DOI:10.3233/JAD-200581
52. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26(7):4016-26. DOI:10.12659/MSM.928996
53. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *The Journals of Gerontology.* 2020;75(11):2231-2. DOI:10.1093/geron/glaa131
54. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2021;06(11). DOI:10.1101/2021.06.11.21258690
55. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 25.03.2022. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 25.03.2022 (in Russian)].
56. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. Потенциал нигерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример). *Медицинский алфавит.* 2020;1(19):11-8 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV. Potential of nigergoline in polymorbidity and cognitive impairment (clinical case). *Medical alphabet.* 2020;1(19):11-8 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-19-11-18
57. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4. DOI:10.1002/14651858.CD003159
58. Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005090. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005090
59. Boulu P. Effects du Sermon® sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. *Tempo medical.* 1990;397:24-7.
60. Sibilio P, Bini S, Fisco G, et al. In silico drug repurposing in COVID-19: A network-based analysis. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:111954. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111954
61. Rose L, Graham L, Koenecke A, et al. The Association Between Alpha-1 Adrenergic Receptor Antagonists and In-Hospital Mortality From COVID-19. *Front Med.* 2021;8. DOI:10.3389/fmed.2021.637647
62. Luo P, Liu D, Li J. Epinephrine use in COVID-19: friend or foe? *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(1):e1. DOI:10.1136/ejpharm-2020-002295
63. Navan C. Possible Drug Candidates for COVID-19. *chemRxiv.* 2020. Available at: https://chemrxiv.org/articles/Possible_Drug_Candidates_for_COVID-19/11985231. Accessed: 25.03.2022.
64. Rejdak K, Karbowiczek A, Bialecka M, et al. Treatment in post-COVID syndrome – nicergoline as the therapeutic potential in reduction symptoms of COVID brain fog. *Medycyna Faktów.* 2021;14:294-302. DOI:10.24292/01.MF.0321.12
65. Ikemoto K. Multi-Particulate High Intensity of Brain MRI in 30's Male Heavy Smoker Suicidal Attempt Case following Mild COVID-19 Pneumonia. *Adv Case Stud.* 2021;3(2):e1. DOI:10.31031/AICS.2021.03.000558

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU