



<sup>1</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Федеральный  
центр мозга  
и нейротехнологий

# Когнитивные нарушения после COVID-19: отдаленные последствия

А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Е.А. Коваленко, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.В. Махнович, к.м.н.<sup>1,2</sup>,  
Н.А. Осиновская<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Нина Алексеевна Осиновская, 4246290@mail.ru

Для цитирования: Боголепова А.Н., Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Осиновская Н.А. Когнитивные нарушения после COVID-19: отдаленные последствия. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (26): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-26-24-30

*Коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемая им коронавирусная болезнь (COVID-19) представляют собой значимую проблему современной мировой медицины. COVID-19 способствует развитию так называемого постковидного синдрома, наиболее распространенными симптомами которого являются когнитивные нарушения. Подобные симптомы могут сохраняться в течение многих месяцев после купирования острой инфекционной стадии заболевания, что затрудняет полное восстановление пациента.*

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, когнитивные нарушения

**Н**овая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) остается актуальной проблемой мирового здравоохранения. Из-за быстрого распространения данной инфекции и смертельных случаев заболевания 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [1]. Было установлено, что заболевание обусловлено однопочечным РНК-вирусом, относящимся к группе коронавирусов (CoV). Вирус назвали «коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром» (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). Этот вирус обладает способностью инфицировать определенные клетки, не затрагивая другие. Такой вирусный тропизм, позволяющий SARS-CoV-2 размножаться в определенных тканях организма и поражать их, приводит к симптоматическим проявлениям заболевания. SARS-CoV-2 затрагивает прежде всего верхние дыхательные пути и легкие. Самые частые симптомы заболевания – лихорадка и кашель [2]. Вместе с тем появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 – системное заболевание, поражающее не только дыхательную

систему, но и другие органы и ткани. Как показали исследования SARS-CoV-2, вирус может проникать в ткани путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Подобное связывание опосредуется спайковым (S) гликопротеином (спайк (S)-белком), обнаруженным на поверхности SARS-CoV-2 и облегчающим проникновение вирусных частиц в клетки [3]. У человека рецепторы ACE2 обильно экспрессируются на поверхности нейронов, глиальных клеток, альвеолярных эпителиальных клеток легких, энтероцитов тонкой кишки, эндотелиальных клеток сосудов, клеток почечного эпителия. В результате вирус проникает в клетки и вызывает митохондриальную дисфункцию [4]. Несмотря на то что COVID-19 в первую очередь поражает дыхательную систему, распространены и неврологические проявления данного заболевания. Существует множество наблюдений, описывающих широкий спектр неврологических проявлений COVID-19, причем как в остром периоде, так и спустя недели и месяцы после заражения [5–8]. Метаанализ семи исследований (47 910 пациентов в возрасте 17–87 лет) распространенности



симптомов длительного COVID-19 продемонстрировал, что у 80% пациентов сохраняются разнообразные симптомы после разрешения острой стадии инфекции. Особенно часто пациенты отмечают нарушение обоняния и вкуса (35,6%), миалгию (18,5%) [9], головную боль (44%), усталость (58%), выпадение волос (25%), одышку (24%), нарушение концентрации внимания (27%) [10]. Другие симптомы связаны с поражением дыхательной системы (кашель, дискомфорт в груди и др.), сердечно-сосудистой патологией (миокардит, аритмии), эмоциональными и поведенческими расстройствами (когнитивные нарушения, тревога, депрессия).

В исследовании клиники Мэйо (США), посвященном различным видам неврологических нарушений после перенесенной коронавирусной инфекции, были проанализированы данные 100 пациентов, обратившихся за специализированной помощью в первые несколько месяцев после COVID-19 и не страдавшие до COVID-19 каким-либо хроническим заболеванием [11]. Большинство пациентов были моложе 65 лет (средний возраст –  $45,0 \pm 4,2$  года). Они обращались в клинику после перенесенного COVID-19 в среднем через  $93,4 \pm 65,2$  дня после инфицирования. Самыми частыми неврологическими расстройствами в постковидном периоде были утомляемость (80%), когнитивные нарушения (45%), нарушение сна (30%), пограничные психические расстройства (26%), головная боль (20%), головокружение (19%), нарушение обоняния и вкуса (6%). При этом большинство пациентов имели одновременно несколько неврологических симптомов.

Постковидные неврологические нарушения существенно затрудняли повседневную жизнь. В целом заболеваемость постковидным синдромом составляет 10–35%, в то время как у госпитализированных пациентов может достигать 85% [11].

Развитие постковидного синдрома не исключено у пациентов с легкой формой заболевания или бессимптомным течением последнего [12].

Полиморфизм клинических проявлений новой коронавирусной инфекции обусловлен многообразием патогенетических механизмов: токсическим влиянием вируса, активацией других микроорганизмов, сосудистыми расстройствами и др. Из-за повсеместного распространения и многофакторных механизмов патогенеза COVID-19 представляет глобальную угрозу для всей нервной системы [13].

Механизм поражения нервной системы при вирусных инфекциях сложен и до конца не изучен. Предположение о наличии нейротропного потенциала у вируса SARS-CoV-2 подтверждается высокой частотой неврологических проявлений при данном заболевании. Так, в исследовании L. Мао и соавт. из 214 заболевших COVID-19 78 пациентов имели клинические проявления поражения нервной системы [14].

Обсуждается несколько механизмов, которые могут приводить к поражению нервной системы при COVID-19: инвазия SARS-CoV-2 нейронов вирусом, гипоксия, дисметаболические нарушения, гиперергическая воспалительная реакция, коморбидная патология, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при тяжелом течении COVID-19 [15, 16].

Предположительно существует два пути проникновения вируса в центральную нервную систему: прямой гематогенный и ретроградный через периферические нервные волокна, идущие от верхних отделов дыхательных путей [17]. Описано несколько клинических случаев, когда у пациентов, перенесших COVID-19, выявляли гипоксические повреждения и очаги демиелинизации в головном мозге [18]. Высказывается предположение, что тропность вируса к различным органам и тканям влияет на течение COVID-19 и, вероятно, является причиной ухудшения сопутствующих заболеваний [19].

Наиболее грозным клиническим симптомом SARS-CoV-2 считается ОРДС [20]. Наряду с нарушенной дыхательной функцией легких ОРДС ассоциируется с последующим снижением когнитивных функций и нередко сохраняется месяцы и годы после выписки пациентов из стационара [15]. У пациентов, переживших ОРДС, при выписке из больницы когнитивные нарушения отмечаются в 70–100% случаев. У 46–80% больных они наблюдаются в течение года, у 20% – в течение пяти лет [21, 22]. У большинства пациентов с тяжелым ОРДС в течение года имеет место нарушение памяти, внимания, скорости мыслительных процессов [23].

В ходе нейрокогнитивного тестирования среди выживших после ОРДС через два года наблюдения выявляют остаточные когнитивные и эмоциональные расстройства почти у половины таких пациентов [24].

В ряде публикаций развитие когнитивных нарушений рассматривается как манифестирующий симптом COVID-19, который проявляется в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавших госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Установлено также, что медикаментозная седация при ОРДС сама по себе служит фактором риска возникновения когнитивных нарушений в дальнейшем [15, 25–28]. Наблюдение за пациентами, перенесшими другие тяжелые коронавирусные инфекции, показало, что когнитивные нарушения могут сохраняться достаточно долго [29]. У 20% пациентов, перенесших ОРДС, когнитивные расстройства сохраняются спустя пять лет после выздоровления. Схожая картина может наблюдаться и при COVID-19.

Как показали результаты исследования других коронавирусных инфекций, повреждения головного мозга могут возникать не только за счет прямого



действия вируса SARS-CoV-2 на нервную систему, но и за счет системного воспалительного ответа организма на тяжелую инфекцию [30]. При тяжелом течении инфекционного заболевания вирус способен провоцировать развитие усиленной, нерегулируемой иммунной реакции – цитокинового шторма, при котором вырабатывается чрезмерное количество провоспалительных цитокинов. Если такая реакция в организме стабильно продолжается, возникает системное воспаление, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, повреждаются нейроны и глиальные клетки мозга [31, 32]. Нейровоспалительные процессы также приводят к изменениям в метаболизме нейротрансмиттеров, нарушению регуляции оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», влияя на нейропластичность и вызывая функциональные и структурные сдвиги в головном мозге. В экспериментах на животных показано, что особенно чувствителен к респираторным вирусным инфекциям гиппокамп. Высказывается предположение, что усиленный синтез провоспалительных цитокинов является патогенетической основой развития когнитивных и аффективных расстройств [33]. Например, у пациентов, перенесших грипп, наблюдается длительное ухудшение пространственной памяти [34].

К патогенетическим механизмам развития когнитивных нарушений вследствие COVID-19 относятся также сосудистые факторы, в частности эндотелиальная дисфункция, тромбообразование, коагулопатия [35–37]. Предполагают, что сосудистые факторы ухудшают течение имеющихся у пациента цереброваскулярных заболеваний, что часто приводит к стойким когнитивным проблемам в дальнейшем.

Когнитивные нарушения – частое осложнение COVID-19. Недавно был опубликован ретроспективный анализ данных когнитивного тестирования 84 285 человек старше 16 лет, принимавших участие в исследовании Great British Intelligence Test [38]. Им предлагалось пройти онлайн-оценку состояния когнитивных функций с использованием различных шкал. С мая 2020 г. в исследование был добавлен опросник о наличии у участников исследования COVID-19. Ученые установили, что пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, впоследствии имели более низкий общий средний балл по сравнению с лицами, не болевшими COVID-19. Около 65% пациентов, переболевших SARS-CoV-2 в тяжелой форме, намного хуже выполняли задания на оценку когнитивных функций. Кроме того, участники исследования с подтвержденным диагнозом COVID-19 хуже справлялись с тестами, оценивавшими концентрацию внимания и зрительно-пространственные навыки.

M.S. Woo и соавт. [39] сравнивали когнитивные функции пациентов, перенесших COVID-19 легкой или средней степени тяжести, и здоровых добровольцев, не болевших новой коронавирусной инфекцией. Когнитивные функции оценивались

в среднем через 85 дней после выздоровления с помощью телефонного интервью. Пациенты, перенесшие COVID-19, имели меньший средний балл: 38,83 против 45,8 ( $p = 0,0002$ ). Отмечалось снижение показателей памяти ( $p = 0,004$ ), внимания ( $p = 0,0002$ ), беглости речи ( $p = 0,009$ ). При этом статистически значимых взаимосвязей между снижением когнитивных функций и такими факторами, как эмоциональные расстройства, утомляемость, длительность заболевания, не обнаружено. Аналогичные результаты представлены в работе H. Zhou и соавт. [40].

O. Del Brutto и соавт. провели проспективную оценку изменений когнитивных функций до и после начала заболевания COVID-19 у лиц, инфицированных и не инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Согласно результатам проведенного анализа, вероятность развития когнитивного снижения в группе серопозитивных по вирусу SARS-CoV-2 была выше, чем в группе серонегативных лиц [41]. Так, при сопоставлении 93 бессимптомных пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, с 102 пациентами группы сравнения было установлено, что бессимптомные пациенты с COVID-19 имели меньшую сумму баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Выявленные различия отмечались при оценке беглости речи, названия предметов, зрительного восприятия [42].

По данным A. Jaouant и соавт., чаще страдают познавательная деятельность, непосредственное воспроизведение слов. В то же время трудности отсроченного воспроизведения и узнавания слов фиксируются реже [43].

В других работах отмечается преимущественная недостаточность исполнительных функций и внимания [44]. Проведенное F. Alemanno и соавт. тестирование 87 пациентов после коронавирусной инфекции (средний возраст –  $67,23 \pm 2,89$  года) с использованием MoCA и Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) выявило когнитивные нарушения в 80% случаев. При этом когнитивный дефицит коррелировал с возрастом пациентов [45].

По данным другого французского исследования, при выписке пациентов, перенесших COVID-19, из отделения реанимации в 33,3% случаев отмечались когнитивные расстройства в виде зрительно-пространственных нарушений, снижение концентрации внимания [27].

В настоящее время клиницисты наблюдают отдаленные последствия COVID-19. Когнитивные нарушения являются одними из наиболее частых симптомов, могут длительно сохраняться после острой фазы инфекции, существенно снижать качество жизни пациентов и негативно влиять на их функциональную независимость [46].

M. Mazza и соавт. на основании исследования 226 пациентов после SARS-CoV-2 пришли к выводу, что самым частым когнитивным симптомом явля-



ется недостаточность управляющих функций [47]. По данным обследования 172 пациентов в возрасте 18–27 лет с помощью MMSE, когнитивные нарушения зафиксированы у 74% обследованных, перенесших COVID-19 4–6 месяцев назад [48].

При изучении характера, частоты и тяжести когнитивных расстройств через три-четыре месяца после выписки из больницы клинически значимые когнитивные нарушения в зависимости от применяемого порогового значения были выявлены у 59–65% обследованных. При этом в большей степени были нарушены управляющие функции и способность к вербальному обучению [37]. В исследовании с участием 18 пациентов (средний возраст – 42 года), перенесших COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести и не потребовавших госпитализации в отделение интенсивной терапии, в течение 85 дней после выздоровления свыше 75% пациентов имели трудности с концентрацией внимания и нарушения эпизодической памяти, не связанные с госпитализацией, лечением, усталостью, депрессией [39].

С учетом когнитивной коморбидности развитие и прогрессирование когнитивных расстройств в большей степени отмечаются у пациентов старших возрастных групп, перенесших коронавирусную инфекцию. Дело в том, что на фоне возрастных изменений наблюдаются накопление дефекта и декомпенсация при прогрессировании того или иного заболевания [45].

Y.H. Lui и соавт. проанализировали когнитивные показатели 1539 пациентов старше 60 лет через шесть месяцев после заражения SARS-CoV-2. Выраженные когнитивные нарушения сохранялись у 10,5% пациентов с тяжелой формой COVID-19, легкие – у 25,2%. Предикторами когнитивного ухудшения в постковидном периоде служили сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких в острой фазе коронавирусной инфекции [49].

Таким образом, после завершения острого периода коронавирусной инфекции у пациентов всех возрастных групп может отмечаться нарастание когнитивных расстройств, особенно на фоне уже имеющихся когнитивных нарушений. Поражение головного мозга вирусом SARS-CoV-2 может оказывать долгосрочное влияние на когнитивные процессы [50].

Пациенты с COVID-19 имеют повышенный риск развития когнитивного снижения из-за отсроченных последствий острого периода заболевания [51]. Не исключено, что сохранение когнитивных расстройств обусловлено и другими механизмами патогенеза. J. Helms и соавт. [27] отметили наличие гипоперфузии у больных, перенесших COVID-19, в лобно-височных областях больших полушарий. V. Montalvan и соавт. указывают на вероятность развития структурных изменений в височной и таламической областях.

Холина альфосцерат оказывает положительное влияние как опосредованный модулятор на дофаминергическую и серотонинергическую системы, приводя к коррекции эмоционального фона и дополнительному регрессу когнитивных нарушений. Нормализация уровня дофамина и серотонина у здоровых добровольцев на фоне приема холина альфосцерата способствует достоверному повышению мотивации в период проведения терапии. С учетом того что при постковидных когнитивных нарушениях на первый план выступают расстройства исполнительных функций, такие эффекты препарата могут быть крайне полезными

В многоцентровом наблюдательном исследовании при проведении позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-ФДГ фиксировали гипометаболизм в обширной зоне, включавшей лобную кору, островок, хвостатое ядро, переднюю поясную извилину. При повторном обследовании через шесть месяцев у большинства пациентов общее состояние улучшилось, но сохранялись когнитивные расстройства различной степени тяжести. Отмечались нарушения внимания и исполнительных функций, тревожно-депрессивные симптомы, сочетавшиеся с изменениями метаболизма глюкозы в префронтальных, подкорковых и островковых областях [52]. Таким образом, развитие когнитивных функций на фоне COVID-19 имеет многофакторный механизм и не всегда напрямую связано с тяжестью течения самого заболевания.

Установлено, что не все пациенты с инфекцией COVID-19 могут вернуться к исходному состоянию когнитивных и эмоциональных функций. Тот факт, что системное воспаление способствует снижению когнитивных функций и развитию нейродегенеративных изменений, делает возможным развитие данных процессов у выживших в отдаленные сроки.

Одной из важнейших нейротрансмиттерных систем, благодаря которой происходит реализация когнитивных функций, является холинергическая система. Нарушение холинергической нейротрансмиссии связано с процессами старения, нейровоспалением, гибелью нейронов, нарушением синаптических связей и т.д. Поскольку в постковидном периоде механизм возникновения когнитивных нарушений достаточно сложен и включает развитие холинергической недостаточности, применение холинергических препаратов считается обоснованным. Одним





из возможных путей является использование лекарственных средств – донаторов ацетилхолина, к которым относится, например, холина альфосцерат (препарат Церетон®). Исследования холина альфосцерата показали увеличение высвобождения ацетилхолина и, как следствие, улучшение когнитивных нарушений при ряде нозологий [53]. Крайне важно, что действие холина альфосцерата имеет определенную таргетность, так как максимальное высвобождение ацетилхолина при применении данного препарата отмечается в гиппокампе [54]. Однако нейротрансмиттерный эффект холина альфосцерата не ограничивается холинергической системой. Препарат как опосредованный модулятор положительно влияет на дофаминергическую и серотонинергическую системы, приводя к коррекции эмоционального фона и дополнительному регрессу когнитивных нарушений [55].

В исследовании нормализация уровня дофамина и серотонина у здоровых добровольцев на фоне приема холина альфосцерата приводила к достоверному повышению мотивации в период проведения терапии [56]. Поскольку при постковидных когнитивных нарушениях на первый план выходят расстройства исполнительных функций, подобные эффекты препарата могут быть крайне полезными.

Еще одно свойство холина альфосцерата (препарат Церетон®) – усиление синтеза фосфатидилхолина – основного компонента фосфолипидного комплекса нейрональных мембран. Благодаря этому мембраны восстанавливают свою эластичность, нормализуется функционирование рецепторного аппарата, что позволяет говорить о восстановлении интегративной деятельности мозга и нейропластическом эффекте [57].

Холина альфосцерат также демонстрирует нейропротективный эффект, связанный с положительным влиянием на состояние микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера [58]. Это особенно важно у пациентов с постковидными нарушениями с учетом дисфункции эндотелия и повреждения гематоэнцефалического барьера при COVID-19.

Несомненным преимуществом холина альфосцерата считается его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности, что подтверждено результатами многочисленных исследований применения препарата как в госпитальной, так и в амбулаторной практике [59].

Показания к назначению препарата Церетон® включают первичные и вторичные когнитивные нарушения у пожилых, характеризующиеся нарушением памяти, снижением мотивации, инициативности и концентрации внимания. Препарат Церетон® целесообразен для применения как у молодых пациентов с постковидными когнитивными нарушениями, так и у более возрастных, в том числе при наличии у них коморбидной цереброваскулярной патологии [60].

■ ■ ■

Влияние SARS-CoV-2 на когнитивную деятельность является серьезной проблемой как у пожилых, так и у молодых пациентов. Только своевременная диагностика и современная патогенетическая терапия способны существенно снизить риск развития тяжелых когнитивных расстройств в дальнейшем. В связи с этим всем пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, необходимо проводить тщательный динамический мониторинг когнитивного функционирования и назначать патогенетическую терапию для коррекции когнитивных нарушений при их наличии. \*

## Литература

1. World Health Organization. 11 march 2020 // [www.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19](http://www.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19).
2. Boutoleau-Brettonniere C., Pouclet-Courtemanche H., Gillet A., et al. The effects of confinement on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during the COVID-19 crisis. *J. Alzheimers Dis.* 2020; 76 (1): 41–47.
3. Hugon J., Msika E.F., Queneau M., et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J. Neurol.* 2021; 269 (1): 44–46.
4. Xu K., Cai H., Shen Y., et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Univ. Med. Sci.* 2020; 49 (2): 147–157.
5. Pleasure S.J., Green A.J., Josephson S.A. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 679–680.
6. Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020; 91 (6): 669–670.
7. Ogier M., Andéol G., Sagui E., Dal Bo G. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020; 5: 100081.
8. Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (7): 1549.e3–1549.e7.
9. Tsai S.T., Lu M.K., San S., et al. The neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review. *Front. Neurol.* 2020; 11: 498.



10. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16144.
11. Боголепова А.Н., Осинковская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (4): 88–93.
12. Goërtz Y.M.J., van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00542–02020.
13. Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P., et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochirurgica (Wien).* 2020; 162 (3): 1491–1494.
14. Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // [www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1).
15. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 352.
16. 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.
17. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1018–1027.
18. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140 (1): 1–6.
19. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (6): 590–592.
20. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101623.
21. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (5): 725–738.
22. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K., et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9 Suppl 1): S81–S98.
23. Hopkins R.O., Weaver L.K., Pope D., et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (1): 50–56.
24. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 340–347.
25. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (10): 875–882.
26. Pinna P., Grewal P., Hall J.P., et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the frontline. *J. Neurol. Sci.* 2020; 415: 116969.
27. Helms J., Kremer S., Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270.
28. Chaumont H., San-Galli A., Martino F., et al. Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol.* 2020; 267 (11): 3121–3127.
29. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (7): 611–627.
30. Alonso-Lana S., Marquie 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.
31. Yang Y., Shen C., Li J., et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 119–127.e4.
32. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2620–2629.
33. Rhie S.J., Jung E.Y., Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J. Exerc. Rehabil.* 2020; 16: 2–9.
34. Hosseini S., Wilk E., Michaelsen-Preusse K., et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J. Neurosci.* 2018; 38 (12): 3060–3080.
35. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (6): 93–99.
36. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (5): 846–847.
37. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95–97.
38. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: an N = 84,285 online study. *medRxiv.* 2020.



39. Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J., et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020; 2 (2): fcaa205.
40. 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.
41. Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M., et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: a longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (10): 3245–3253.
42. Amalakanti S., Arepalli K.V.R., Jillella J.P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021; 8 (23): 1–4.
43. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* 2021; 46 (13): 2235–2240.
44. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients respiratory assistance in the subacute phase: a COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0246590.
45. Alemanno F., Houdayer E., Parma A., et al. COVID-19 cognitive deficits after nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol.* 2020; 267 (11): 3121–3127.
46. Jackson J.C., Hopkins R.O., Miller R.R., et al. Acute respiratory distress syndrome, sepsis, and cognitive decline: a review and case study. *South. Med. J.* 2009; 102 (11): 1150–1157.
47. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun.* 2021; 94: 138–147.
48. Семенов В.А., Груздев Д.О., Речкин В.Н. и др. Расстройства когнитивной сферы у молодых лиц после перенесенного COVID-19. *Медицина и фармакология.* 2022; 1 (84).
49. Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H., et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol. Neurodegeneration.* 2021; 16 (1): 48.
50. Kumar S., Veldhuis A., Malhotra T. Neuropsychiatric and cognitive sequelae of COVID-19. *Front. Psychol.* 2021; 12: 577529.
51. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021; 46: 39–48.
52. Montalvan V., Lee J., Bueso T., et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020; 194: 105921.
53. Colucci L., Bosco M., Ziello A.R., et al. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J. Exp. Pharmacol.* 2012; 4: 163–172.
54. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr. Alzheimer Res.* 2013; 10 (10): 1070–1079.
55. Tayebati S.K., Tomassoni D., Nwankwo I.E., et al. Modulation of monoaminergic transporters by choline-containing phospholipids in rat brain. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2013; 12 (1): 94–103.
56. Tamura Y., Takata K., Matsubara K., Kataoka Y. Alpha-glycerylphosphorylcholine increases motivation in healthy volunteers: a single-blind, randomized, placebo-controlled human study. *Nutrients.* 2021; 13 (6): 2091.
57. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 1997; 48: 649–684.
58. Tayebati S.K., Amenta F., Tomassoni D. Cerebrovascular and blood-brain barrier morphology in spontaneously hypertensive rats: effect of treatment with choline alfoscerate. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015; 14 (3): 421–429.
59. Шишкова В.Н. Алгоритм выбора терапии когнитивных нарушений в современной клинической практике. *Нервные болезни.* 2021; 4: 30–34.
60. Соколова Л.П., Соловьева Э.Ю. Этиопатогенетическая гетерогенность и направления терапии при постковидных когнитивных нарушениях. *Неврология.* 2021; 10 (84): 1–4.

## Cognitive Impairment After COVID-19: Long-Term Consequences

A.N. Bogolepova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, Ye.A. Kovalenko, PhD<sup>1,2</sup>, Ye.V. Makhnovich, PhD<sup>1,2</sup>, N.A. Osinovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies

Contact person: Nina A. Osinovskaya, 4246290@mail.ru

*Coronavirus SARS-CoV-2 and the coronavirus disease (COVID-19) it causes are a significant problem in modern world medicine. COVID-19 contributes to the development of the so-called post-COVID syndrome, the most common symptoms of which are cognitive impairment (CI). These symptoms may persist for many months after the acute infectious stage of the disease has been resolved, making it difficult for the patient to fully recover.*

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, cognitive impairment

# Церетон®

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ

ON



Церетон® направлен на восстановление и поддержку функций головного мозга на всех стадиях ишемии



## Полиmodalное действие

способствует

- восстановлению поврежденных клеточных мембран<sup>1</sup>
- улучшению холинэргической передачи<sup>1</sup>
- улучшению мозгового кровотока<sup>1</sup>

## Восстановление и поддержка

- когнитивных<sup>2,3</sup>
- двигательных<sup>2,4,5</sup>
- эмоциональных функций<sup>2,3</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон® от 27.01.2021  
2. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Применение холина альфосцерата у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. Трудный пациент. 2011; 9(1): 27-30  
3. Barbagallo S.G. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. Sci. 1994; 717: 253-269.  
4. Parnetti L. et al. Alpha Glyceryl-Phosphorylcholine in dementia. Drugs Aging. 1993; 3 (2): 159-164.  
5. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech Ageing Dev. 2001; 122 (16): 2041-2055.



ЗАО «ФармФирма «Сотекс» Москва, Каширское ш., д. 22 корп. 4, стр. 7, тел.: (495) 231-15-12; email: info@sotex.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников