



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-344-351

УДК: [616.98:578.834.1]-06:616.89-008

EDN: FGOPWQ

**Д.П. Кузнецова*¹, Е.В. Ефремова², В.В. Гноевых²**¹ — ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия² — ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновск, Россия

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

D.P. Kuznetsova*¹, E.V. Efremova², V.V. Gnoevykh²¹ — Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia² — Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk, Russia

Neurocognitive Disorders in COVID-19 Patients: Controversed and Unresolved Issues

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). С 2019г. появилось большое количество исследований, посвященных когнитивным нарушениям на фоне НКВИ, и в том числе «длительного COVID-19» (long COVID). В несистематическом обзоре, основанном на исследованиях за 2019-2022гг., представлена информация о выраженности изменений когнитивных функций пациентов, перенесших НКВИ, методах диагностики, позволяющих выявлять эти нарушения, и долгосрочных нейропсихических и когнитивных последствиях, которые могут стать серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, когнитивные нарушения, длительный COVID-19, постковидный синдром, SARS-CoV-2, поражение центральной нервной системы

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 07.05.2023 г.

Принята к публикации 29.08.2023 г.

Для цитирования: Кузнецова Д.П., Ефремова Е.В., Гноевых В.В. НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(5): 344-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-344-351. EDN: FGOPWQ

Abstract

New Coronavirus Infection (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Since 2019, a large number of studies on cognitive impairment in the background of COVID-19 have emerged, and "long COVID" is among them. A non-systematic review based on 2019-2022 studies provides information on the severity of cognitive changes in patients with COVID-19, diagnostic methods that can detect these cognitive impairment and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes that may pose a serious public health challenge.

Key words: new coronavirus infection, cognitive impairment, long COVID, post-COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2, central nervous system lesions

*Контакты: Дарья Павловна Кузнецова, e-mail: dipies@mail.ru

*Contacts: Daria P. Kuznetsova, e-mail: dipies@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4960-526X>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.05.2023

Accepted for publication on 29.08.2023

For citation: Kuznetsova D.P., Efremova E.V., Gnoevykh V.V. Neurocognitive Disorders in COVID-19 Patients: Controversed and Unresolved Issues. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 344-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-344-351. EDN: FGOPWQ

АД — артериальное давление, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ПЭТ с 18F-ФДГ — позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, УКР — умеренные когнитивные расстройства, ЦНС — центральная нервная система, АПОЕ4 — апополипротеин Е4, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, MMSE — Mini-Mental Status Examination — Краткая шкала оценки психического статуса, MoCA — Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала оценки когнитивных функций, SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, НКВИ) — инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). COVID-19 появился в декабре 2019г. в городе Ухань (Китай). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией 11 марта 2020г. в связи с продолжающимся распространением этого заболевания по всему миру.

У пациентов, инфицированных новым коронавирусом, было подтверждено поражение центральной нервной системы (ЦНС) с возникновением когнитивных расстройств вследствие нейротропных и нейроинвазивных свойств вируса, а также воспалительных процессов и вторичных системных расстройств.

Имеются данные о наличии нарушений при оценке психического статуса и/или когнитивных функций у 36 % пациентов спустя 3 месяца после перенесенного COVID-19 [1]. Термин «длительный COVID-19», введенный ВОЗ, предполагает, таким образом, наличие когнитивных расстройств.

В большинстве исследований, посвященных когнитивным нарушениям на фоне НКВИ, особое внимание уделяется состоянию памяти, регуляторных функций и внимания [2,3].

Целью настоящего несистематического обзора явилось кумулирование информации о когнитивных расстройствах, связанных с перенесенной НКВИ, в том числе при постковидном синдроме.

Поражение нервной системы при COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 в основном передается между людьми воздушно-капельным и контактным путями. Его геном кодирует белки, участвующие в репликации, и четыре структурных белка — гликопротеин спайка, белки нуклеокапсида, мембраны и оболочки. Вирусный нуклеокапсид окружен оболочкой, в которой расположены гликопротеиновые шипы, называемые S-белками. Взаимодействие между S-белками и рецепторами хозяина, в основном ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), играет наиболее важную роль в вирулентности и инвазии клеток SARS-CoV-2.

Рецептор экспрессируется на различных компонентах нервной системы. Он имеет неравномерное распределение в стволе головного мозга, моторной коре, глутаминергических нейронах и сосудистых сплетениях [4].

Нейропатологические исследования у людей обнаружили высокую экспрессию АПФ2 по всей ЦНС, особенно в мосту, продолговатом мозге, черной субстанции, хвостом ядра, спинном мозге, гипоталамусе, гиппокампе, средней височной извилине, миндалине, поясной коре, лобной коре и обонятельной луковице. Учитывая, что продолговатый мозг содержит дыхательные центры головного мозга, его вовлечение может частично объяснить предрасположенность многих пациентов с COVID-19 к тяжелой дыхательной недостаточности [5].

Есть некоторые доказательства распространения SARS-CoV-2 в ЦНС и ее поражения в виде прямого нейротропизма, aberrantного иммунного ответа, локальной дисфункции кровообращения и гипоксии, наличия воспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости (СМЖ) и миграции инфицированных моноцитов/макрофагов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [6].

Имеются данные, что SARS-CoV-2 инфицирует лимфоциты, гранулоциты и моноциты и может быть обнаружен в СМЖ [7].

Нерегулируемый ответ хозяина, называемый «цитокиновым штормом», включает повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкины 6, 1β, 18 (ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-18), что приводит к повреждению ГЭБ, дисфункции астроцитов и активации микроглии. В целом это может вызвать острую энцефалопатию, гипоперфузию, гипоксию и нарушения коагуляции, демиелинизацию, aberrantную передачу сигналов нейронов, повреждение клеток и смерть. Более того, цитокиновый шторм также связан с повышенным уровнем ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и D-димера, что, в свою очередь, может привести к состоянию гиперкоагуляции и увеличению риска цереброваскулярных событий [8].

Доказано, что повышенные уровни цитокинов, особенно ИЛ-6, положительно коррелируют с тяжестью и смертностью от COVID-19, приводя к полиорганной недостаточности [9].

Некоторые авторы отмечают сходство в патогенезе поражения нервной системы между инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека / синдромом приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД) и COVID-19. ВИЧ как лимфотропный вирус проникает в ЦНС на ранних стадиях заболевания. Хроническая ВИЧ-инфекция связана с изменением ГЭБ и спектром нейропатологических изменений, включающих, среди прочего, васкулопатию, отложения амилоида и ВИЧ-деменцию даже у молодых пациентов. Лимфопения, сопровождающаяся резким снижением количества CD4+ Т-клеток, указывает на неблагоприятный клинический исход у пациентов с COVID-19, аналогично развитию ВИЧ-инфекции [10].

Аносмия наблюдается в значительной части случаев хронического риносинусита, старения, нейродегенеративных заболеваний и при так называемом поствирусном обонятельном расстройстве, которое распространено при COVID-19 [11].

Meinhardt J., et al. (2021) провели региональное картирование обонятельного пути на материале вскрытия 33 пациентов с COVID-19 и продемонстрировали наличие SARS-CoV-2 в образцах носоглотки и головного мозга. Вирус следовал по нейроанатомическим структурам в сердечно-сосудистые регуляторные центры ствола головного мозга [12].

Исследования с использованием нейровизуализации продемонстрировали атрофию коры головного мозга после COVID-19 при проведении магнитно-резонансной томографии до и после начала пандемии, что указывает на прямую вирусную инвазию энторинальных областей гиппокампальной формации ЦНС [13].

Связь когнитивных нарушений и изменений метаболизма головного мозга у пациентов с COVID-19

В одной из работ у пациентов, имевших жалобы на состояние когнитивной сферы после COVID-19, выявлялись нарушения эпизодической, зрительно-пространственной памяти и регуляторных функций, которые могли быть связаны с аномальными гипометаболическими областями в передней и задней части поясной извилины, регистрируемыми при позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с 18F-ФДГ). Передняя поясная кора получает информацию от орбитофронтальной коры, задняя поясная кора — имеет выходы к гиппокампу [14].

Гипометаболизм поясной коры наблюдался при некоторых неврологических и психических заболеваниях, включая легкие когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, тяжелой депрессии и зависимости от интернет-игр [15].

Имеются данные о нарушениях лобно-теменных когнитивных функций, сопровождающихся лобно-теменно-доминантным корковым гипометаболизмом при проведении ПЭТ с 18F-ФДГ у подгруппы пациентов с длительным течением COVID-19 [16].

В то же время Guedj E., et al. (2021) сообщили о профиле гипометаболизма в лимбической или паралимбической областях, распространяющемся на ствол головного мозга и мозжечок, у пациентов с длительным течением COVID-19, обследованных примерно через 3 месяца после появления симптомов [17].

Умеренные когнитивные расстройства (УКР, Mild cognitive impairment, MCI) — это диагностическая единица, предназначенная для выявления лиц, находящихся на промежуточной стадии между нормальным когнитивным старением и деменцией.

В 2021г. была продемонстрирована существенная обратимость сниженного метаболизма глюкозы в неокортексе, оцененная при ПЭТ с 18F-ФДГ, что сопровождалось улучшением когнитивных функций у пациентов от подострой НКВИ до постковидного синдрома. Авторы наблюдали значительное улучшение при скрининговом исследовании когнитивных функций, однако воспроизводимость результатов находилась в диапазоне УКР [18].

Wang C., et al. (2021) указывали на причинно-следственную связь между фактором риска болезни Альцгеймера, аполипопротеином E4 (APOE4) и COVID-19. В проведенном эксперименте нейроны и астроциты с APOE4 показали более высокую восприимчивость и ответ на инфекцию SARS-CoV-2 по сравнению с нейтральными клетками с аполипопротеином E3 (APOE3) [7].

В свою очередь, отсутствие APOE4, наряду с лучшим зрением/обонянием, большим объемом гиппокампа являются предикторами реверсии (возвращение к нормальному когнитивному функционированию) [19].

Возможности скрининговой диагностики когнитивных нарушений при COVID-19

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — инструмент когнитивного скрининга, разработанный для выявления УКР [3].

MoCA оценивает несколько когнитивных сфер: память, речь, регуляторные функции, зрительно-пространственные навыки, счет, абстрактное мышление, внимание, концентрация и ориентировка. MoCA считается более чувствительной методикой для выявления легких когнитивных расстройств и УКР по сравнению с Краткой шкалой оценки психического статуса (Mini-Mental Status Examination, MMSE), и представляет собой удобный инструмент скрининга для выявления широкого спектра когнитивных нарушений. MMSE подвергался критике как скрининговый тест из-за нечувствительности к обнаружению нарушений зрительно-пространственных и регуляторных функций [2].

Различия, наблюдаемые между показателями MMSE и MoCA, могут быть связаны с более высокой чувствительностью MoCA к обнаружению незначительных изменений в когнитивных функциях, как показано

в одном итальянском исследовании пациентов после перенесенного COVID-19 [20].

В исследовании Pistarini C., et al. (2021) у большей части пациентов группы COVID-19 (20 человек) наблюдался нейропсихологический дефицит по шкале MMSE (35 %) по сравнению с группой с постковидным синдромом (20 человек) — (5 %), тогда как в обеих группах (70-75 % пациентов) сообщалось о когнитивных нарушениях по шкале MoCA. У пациентов с постковидным синдромом наблюдались более высокие баллы при оценке речи (согласно MMSE), при оценке регуляторных функций, речи и абстрактного мышления (согласно MoCA) по сравнению с пациентами с COVID-19. При этом обе группы имели нарушения регуляторных функций, кратковременной и долговременной памяти, зрительно-пространственных функций, абстрактного мышления и ориентировки. У пациентов с постковидным синдромом в течение месяца наблюдалось улучшение по оценке речи по сравнению с пациентами с COVID-19, однако сохранялись значительные нарушения памяти [2].

Хотя MMSE и MoCA применяются достаточно широко в клинической практике, в России они не прошли должной валидации. В настоящее время в отечественной популяции возможно использование Адденбрукской шкалы оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III), которая прошла первый этап валидации русскоязычной версии [21].

Когнитивные нарушения в постковидном периоде

В работе итальянских ученых наблюдался высокий уровень когнитивного дефицита у пациентов после перенесенной НКВИ через 3 месяца независимо от тяжести заболевания. Только 22 % выборки показали хорошие результаты оценки когнитивной сферы. Наиболее подверженными нарушениям оказались регуляторные функции и психомоторная координация (нарушения имелись у 50 % и 57 % выборки соответственно). Проблемы с обработкой информации, беглостью речи и рабочей памятью отмечались примерно у 30 % обследованных [22].

Французские исследователи продемонстрировали, что в среднем через 110,9 дней после перенесенной НКВИ наиболее частыми симптомами являются утомляемость (55 %), одышка (41,7 %), нарушение памяти (34,2 %), дефицит внимания (26,7 %) и расстройства сна (30,8 %) [23].

Небольшое испанское исследование с участием 35 пациентов с COVID-19 в возрасте 20-60 лет, проведенное через 10-35 дней после выписки, показало, что пациенты, сообщившие о головной боли, аносмии, дисгевзии, диарее, а также те, кому требовалась оксигенотерапия, имели более низкие показатели когнитивных функций (долговременная эпизодическая память, объем рабочей памяти, внимание, регуляторные функции, скорость обработки и называние) по сравнению с бессимптомными пациентами [24].

Alemanno F., et al. (2021), проанализировав когорту из 87 пациентов с COVID-19, продемонстрировали что большинство из них (80 %) в подострой фазе имели значительные нарушения когнитивных функций, включая дефицит кратковременной и долговременной памяти, регуляторных функций, абстрактного мышления, внимания, речи и ориентировки в пространстве и времени. Через 1 месяц после выписки из стационара у 70 % пациентов все еще наблюдались признаки когнитивной дисфункции [3].

Предварительные данные, полученные через 7 месяцев после НКВИ в выборке из 3762 пациентов, подтверждают нарушения внимания, кратковременной памяти и регуляторных функций, оказывающих негативное влияние на способность вернуться к работе [25].

В исследовании китайских ученых оценивалась годовая траектория когнитивных изменений у пожилых пациентов, переживших COVID-19. Рассматривалось 3233 пациента 60-ти лет и старше. Исключались участники с прединфекционными когнитивными нарушениями, сопутствующими неврологическими расстройствами или деменцией в семейном анамнезе, а также лица с тяжелыми заболеваниями сердца, печени, почек или онкологией. Наблюдение за когнитивным статусом осуществлялось через 6 и 12 месяцев. После отбора основную группу составили 1438 пациента, выживших после COVID-19. В контрольную группу вошло 438 человек. В результате когнитивные траектории были разделены на 4 категории: стабильное когнитивное развитие, раннее когнитивное снижение, позднее когнитивное снижение и прогрессирующее когнитивное снижение. Примерно у 3,3 % пациентов после COVID-19 была выявлена деменция, а у 9,1 % — умеренные когнитивные нарушения через 12 месяцев после выписки. Обращает внимание, что случаи деменции и УКР составляли 15 % и 26,15 % у пациентов с тяжелым течением НКВИ соответственно. Частота деменции и УКР не отличалась между людьми с тяжелыми случаями НКВИ и неинфицированными людьми из контрольной группы [26].

Обращает внимание неоднородность полученных данных по оценке когнитивных функций у пациентов в постковидном периоде. Так, в испанском исследовании из 179 сохранных до болезни пациентов (возраст 22-81 лет), прошедших оценку когнитивных функций примерно через 2 месяца после выписки, более половины (58 %) продемонстрировали УКР, по крайней мере в одном из четырех когнитивных доменов (чаще всего, по обучаемости и вербальной беглости) [27].

В то же время на австралийской выборке из 78 пациентов, протестированных через 2-3 месяца после НКВИ (из которых только 12 % требовалась госпитализация по тяжести течения НКВИ), объективные когнитивные нарушения наблюдались у 10 % пациентов (чаще всего в тесте на скорость психомоторных реакций) [28].

На основании нейропсихологических данных Morretta P., et al. (2022) определили 44 % пациентов после НКВИ как пациентов с нарушенной когнитивной эффективностью (reduced cognitive efficiency, RCE). Пациенты с RCE существенно не отличались от группы

пациентов с нормальной когнитивной эффективностью (normal cognitive efficiency, NCE) по демографическим и ряду клинических показателей, однако имели более длительную продолжительность постельного режима и более высокие уровни D-димера. Эта группа имела более тяжелое течение НКВИ, клинически более значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства и более частые жалобы на когнитивные нарушения в повседневной жизнедеятельности (плохая концентрация внимания, трудности с подбором слов в речи, снижение способности запоминать и усваивать новую информацию). Кроме того, пациенты с RCE имели значительно более высокие показатели тревожности, а также, как правило, демонстрировали более низкие показатели по опроснику EuroQol-5D (EQ-5D, Европейский опросник оценки качества жизни). Обращает внимание, что пациенты группы RCE чаще демонстрировали изменение циркадного ритма артериального давления (АД) (non-dipper), что подтверждает связь между когнитивными нарушениями и изменением циркадного ритма АД [29].

Nersesjan V., et al. (2022) выявили статистически значимое снижение результатов тестирования МоСА в популяции после легкой формы COVID-19, по сравнению с лицами, не инфицированными SARS-CoV-2 [30]. Хотя абсолютная разница в баллах МоСА в 0,8 балла между случаями и контролем через 6 месяцев может показаться незначительной [30], ранее шведская популяционная выборка показала, что эта разница равна когнитивному старению на 8 лет для людей в возрасте 60 лет [31]. Учитывая пандемический характер НКВИ, это может привести к значительным когнитивным нарушениям в глобальном масштабе.

Коморбидность, когнитивный статус и постковидный синдром

Недавнее китайское исследование добавило новую информацию о динамических изменениях когнитивных функций при COVID-19. Тяжелая форма COVID-19 была связана с повышенным риском раннего, позднего и прогрессирующего снижения когнитивных функций, в то время как нетяжелая форма COVID-19 ассоциировалась с повышенным риском раннего снижения когнитивного статуса с коррекцией на возраст и сопутствующую патологию, являющиеся факторами риска когнитивных нарушений [26].

Yelin D., et al. (2022) включили в анализ 1027 человек с постковидными симптомами. У большинства участников было диагностировано нетяжелое острое течение COVID-19 (n=763, 74,3%). Они определили шесть паттернов симптомов: когнитивный, болевой, легочный, кардиальный, anosmia-дисгевзия и изолированная головная боль (рис. 1). Когнитивный паттерн был основным паттерном симптомов, объясняя 26,2% дисперсии; остальные паттерны объясняли по 6,5–9,5% дисперсии. Когнитивный паттерн был выше у больных, находившихся на амбулаторном лечении в период острого заболевания. Характер болевого синдрома

был связан с тяжестью острого заболевания, отмечался выше у женщин и нарастал с возрастом. Легочная картина была связана с предшествующим заболеванием легких и тяжелым острым началом COVID-19. Всего 6 факторов объясняют 64,6% различий между выздоровевшими пациентами [32].

Когнитивные нарушения у выживших после острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) колеблются от 70 до 100% при выписке из стационара, от 46 до 80% через 1 год, и 20% через 5 лет [33].

Это указывает на то, что тяжелая форма COVID-19, которая обычно осложняется ОРДС, может оказать долгосрочное влияние на когнитивные функции. Это также соотносится с выводами о том, что высокопоточная оксигенотерапия во время острой фазы COVID-19, которая уменьшает дефицит кислорода, может защитить от постинфекционного снижения когнитивных функций [34].

Учитывая, что артериальная гипертензия является наиболее часто встречающейся патологией в структуре коморбидности НКВИ и имеет взаимосвязи с когнитивным статусом, нестабильное АД может играть важную роль в развитии когнитивных нарушений после COVID-19 [29].

Одно из обсервационных исследований продемонстрировало, что высокое АД, связанное, в том числе, с провоспалительным статусом и окислительным стрессом, функциональными и структурными сосудистыми изменениями и сосудистой дисрегуляцией, может спровоцировать церебральную болезнь мелких сосудов, инсульт, уменьшение объемов головного мозга и, в конечном итоге, деменцию [35].

Работа Taquet M., et al. (2021) показала, что COVID-19 был ассоциирован с увеличением риска развития деменции в течение 6 месяцев после НКВИ [36].

Исследование UK-Biobank (Kuo C.-L., et al., 2020) продемонстрировало, что гомозиготы по гену APOE4 (с поправкой на ранее существовавшую деменцию, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа) имеют в 2,2 раза более высокий риск инфицирования COVID-19, развития нарушений когнитивных функций (вплоть до деменции) и негативных исходов в частности (летальность была в 4,3 раза выше, чем у гомозигот по APOE3) [37].

Заключение

Учитывая, что пандемия COVID-19 все еще бушует во многих странах и, как ожидается, продлится в течение длительного периода, долгосрочные нейropsychические и когнитивные последствия могут стать серьезной проблемой общественного здравоохранения. Наблюдения за пациентами, перенесшими НКВИ, необходимы для лучшего понимания долгосрочных когнитивных последствий COVID-19, особенно среди пациентов с тяжелым течением НКВИ.

Патология ЦНС при НКВИ чаще всего включает признаки неспецифического нейровоспаления с активацией микроглии и лимфоидной инфильтрацией, ишемической/гипоксической энцефалопатией,

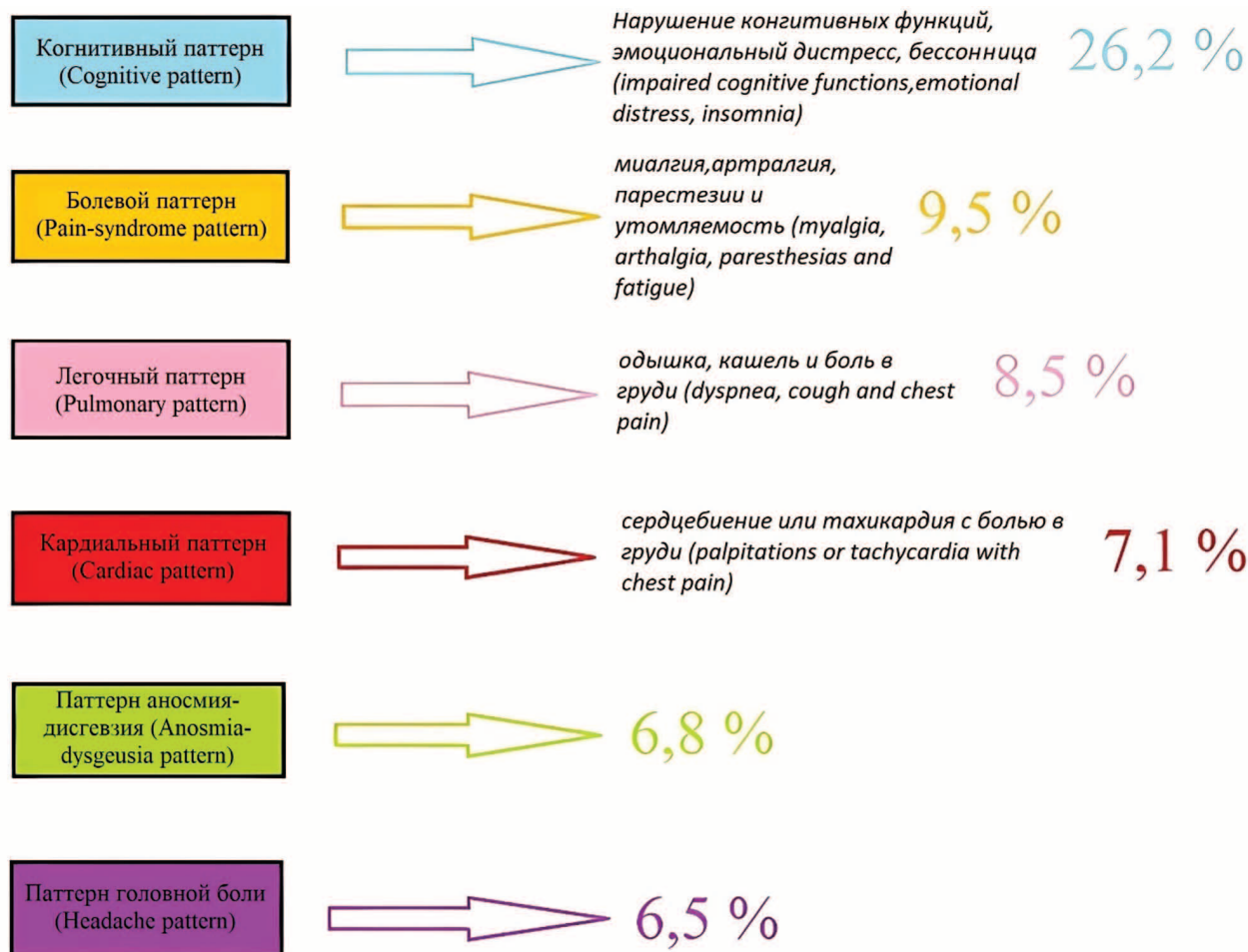


Рисунок 1. Паттерны симптомов постковидного синдрома

Примечание. Когнитивный паттерн, сочетающий нарушение когнитивных функций, эмоциональный дистресс, бессонницу (объясняющий 26,2% дисперсии). Болевой паттерн, сочетающий миалгию, артралгию, парестезии и утомляемость (9,5% дисперсии). Легочный паттерн, сочетающий одышку, кашель и боль в груди (8,5% дисперсии). Кардиальный паттерн — сочетание сердцебиения или тахикардии с болью в груди (7,1% дисперсии). Паттерн anosmia-dysgeusia — изолированная anosmia и dysgeusia (6,8% дисперсии). Паттерн головной боли — изолированная головная боль (6,5% дисперсии)

Figure 1. Symptoms patterns of post-COVID-19 syndrome

Note. Cognitive pattern combining impaired cognitive functions, emotional distress, insomnia (explaining 26.2% of variance). Pain-syndrome pattern combining myalgia, arthralgia, paresthesias and fatigue (9.5% of variance). Pulmonary pattern combining dyspnea, cough and chest pain (8.5% of variance). Cardiac pattern combining palpitations or tachycardia with chest pain (7.1% of variance). Anosmia-dysgeusia pattern — isolated anosmia and dysgeusia (6.8% of variance). Headache pattern — isolated headache (6.5% of variance)

астроглиозом, острым нарушением мозгового кровообращения, вторичным повреждением миелита и микротромбами.

Нейропатологические данные при COVID-19 относительно скудны и противоречивы, поскольку группы исследуемых пациентов небольшие по численности и неоднородны как по течению НКВИ, так и сопутствующей патологии.

Пациенты старшей возрастной группы подвержены высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и более тяжелым нейропсихическим и когнитивным нарушениям, что обусловлено, в том числе, коморбидностью. Но ещё недостаточно исследованы взаимосвязи между когнитивными последствиями НКВИ и клиническим статусом пациента. Остаются нерешенными вопросы диагностики когнитивных функций при постковидном синдроме, учитывая наличие осложнений НКВИ, коморбидности, носительства АРОЕ4.

Также сообщается, что госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), вопреки здравому смыслу, представляет собой защитный фактор в отношении когнитивных функций. Можно предположить, что пациенты с ОРДС / дыхательной недостаточностью, подвергшиеся интенсивной терапии, вероятно, страдали меньше от церебральной гипоксии, чем пациенты, получавшие неинвазивную вентиляцию легких несмотря на то, что эти методы лечения более агрессивные.

Таким образом, известными в настоящее время факторами риска когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 являются пожилой возраст, коморбидность, тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОИТ.

Продemonстрированные результаты исследований должны быть приняты во внимание практикующими врачами, поскольку даже легкие/субклинические когнитивные нарушения негативно влияют на функциональные исходы выздоровевших от COVID-19 пациентов.

Однако требуется дальнейшее проведение проспективных исследований с изучением нейрокогнитивных расстройств при НКВИ с разработкой диагностических и лечебных алгоритмов, в том числе, ведения пациентов с постковидным синдромом.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Кузнецова Д.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4960-526X>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Ефремова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации

Гноевых В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kuznetsova D.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4960-526X>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Efremova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>): data analysis and interpretation, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific consultation, approval of the final version of the article before submission for publication

Gnoevykh V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>): review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, approval of the final version of the article before submission for publication

Список литературы / References:

- van den Borst B., Peters J.B., Brink M., et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021; 73(5): e1089-e1098. doi:10.1093/cid/ciaa1750
- Pistarini C., Fiabane E., Houdayer E., et al. Cognitive and Emotional Disturbances Due to COVID-19: An Exploratory Study in the Rehabilitation Setting. *Front Neurol.* 2021; 12:643646. doi: 10.3389/fneur.2021.643646.
- Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLOS ONE.* 2021; 16(2): e0246590. doi:10.1371/journal.pone.0246590
- Chen R., Wang K., Yu J., et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol.* 2021; 11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095. eCollection 2020.
- Lukiw W.J., Pogue A., Hill J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2022; 42(1): 217-224. doi:10.1007/s10571-020-00947-7
- Al-Sarraj S., Troakes C., Hanley B., et al. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021; 47(1): 3-16. doi:10.1111/nan.12667
- Wang C., Zhang M., Garcia G., et al. ApoE-Isoform-Dependent SARS-CoV-2 Neurotropism and Cellular Response. *Cell Stem Cell.* 2021; 28(2): 331-342.e5. doi:10.1016/j.stem.2020.12.018
- Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6): e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 128-136.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.008
- Sieracka J., Sieracki P., Kozera G., et al. COVID-19 — neuropathological point of view, pathobiology, and dilemmas after the first year of the pandemic struggle. *Folia Neuropathol.* 2021; 59(1): 1-16. doi: 10.5114/fn.2021.105128
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Vaira L.A., et al. Epidemiological, otolaryngological, olfactory and gustatory outcomes according to the severity of COVID-19: a study of 2579 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278(8): 2851-2859. doi:10.1007/s00405-020-06548-w
- Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24(2): 168-175. doi:10.1038/s41593-020-00758-5
- Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022; 604(7907): 697-707. doi:10.1038/s41586-022-04569-5
- Hugon J., Msika E.F., Queneau M., et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022; 269(1): 44-46. doi:10.1007/s00415-021-10655-x
- Kim S.K., Jeong H., Im J.J., et al. PET Hypometabolism of the Prefrontal-Cingulate Cortices in Internet Gaming Disorder. *Front Psychiatry.* 2021; 11: 566518. doi: 10.3389/fpsyt.2020.566518
- Hosp J.A., Dressing A., Blazhenets G., et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 2021; 144(4): 1263-1276. doi:10.1093/brain/awab009
- Guedj E., Million M., Dudouet P., et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(2): 592-595. doi:10.1007/s00259-020-04973-x
- Blazhenets G., Schroeter N., Bormann T., et al. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. *J Nucl Med.* 2021; 62(7): 910-915. doi:10.2967/jnumed.121.262128
- Shimada H., Doi T., Lee S., et al. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1): 24. doi:10.1186/s13195-019-0480-5
- Aiello E.N., Fiabane E., Manera M.R., et al. Screening for cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection: a comparison between the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Neurol Sci.* 2022; 43(1): 81-84. doi:10.1007/s10072-021-05630-3
- Варако Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С., с соавт. Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Adden-brooke s cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии.

- Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2022; 16(1): 53-58. doi: 10.54101/ACEN.2022.1.7
- Varako N.A., Arkhipova D.V., Kovyazina M.S., et al. Addenbrooke's cognitive assessment scale III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): linguocultural adaptation of the Russian version. Annals of Clinical and Experimental Neurology 2022; 16(1): 53-58. doi:10.54101/ACEN.2022.1.7 [in Russian].
22. 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. doi:10.1016/j.bbi.2021.02.021
 23. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. 2020; 81(6): e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029
 24. 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
 25. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. eClinicalMedicine. 2021; 38. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
 26. Liu Y.H., Chen Y., Wang Q.H., et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2022; 79(5): 509-517. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0461
 27. Méndez R., Balanzá-Martínez V., Luperdi S., et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. J Intern Med. 2021; 290(3): 621-631. doi:10.1111/joim.13262
 28. Darley D.R., Dore G.J., Cysique L., et al. Persistent symptoms up to four months after community and hospital-managed SARS-CoV-2 infection. Med J Aust. 2021; 214(6): 279-280. doi:10.5694/mja2.50963
 29. Moretta P., Ambrosino P., Lanzillo A., et al. Cognitive Impairment in Convalescent COVID-19 Patients Undergoing Multidisciplinary Rehabilitation: The Association with the Clinical and Functional Status. Healthcare. 2022; 10(3): 480. doi:10.3390/healthcare10030480
 30. Nersesjan V., Fonsmark L., Christensen R.H. B., et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. JAMA Psychiatry. 2022; 79(5): 486-497. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.
 31. Borland E., Nägga K., Nilsson P.M., et al. The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a Large Swedish Population-Based Cohort. J Alzheimers Dis. 2017; 59(3): 893-901. doi:10.3233/JAD-170203
 32. Yelin D., Margalit I., Nehme M., et al. Patterns of Long COVID Symptoms: A Multi-Center Cross Sectional Study. J Clin Med. 2022; 11(4): 898. doi:10.3390/jcm11040898
 33. 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. doi:10.1007/s00134-016-4321-8
 34. 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 Neurodegener. 2021; 16(1): 48. doi:10.1186/s13024-021-00469-w
 35. Palta P., Albert M.S., Gottesman R.F. Heart health meets cognitive health: evidence on the role of blood pressure. Lancet Neurol. 2021; 20(10): 854-867. doi:10.1016/S1474-4422(21)00248-9
 36. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 2021; 8(5): 416-427. doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5
 37. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., et al. ApoE e4e4 Genotype and Mortality With COVID-19 in UK Biobank. J Gerontol Ser A. 2020; 75(9): 1801-1803. doi:10.1093/gerona/glaa169



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!