



Когнитивные нарушения и нейропсихиатрические последствия, связанные с COVID-19

Е.В. Костенко^{1,2}, М.А. Энеева¹, Л.В. Петрова¹, И.В. Погонченкова¹

¹ ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обобщение и анализ опубликованных литературных данных в период пандемии COVID-19 о возможных патогенетических механизмах развития нейропсихиатрических и когнитивных нарушений (КН) у пациентов с коронавирусной инфекцией, основных их проявлениях, изменении их тяжести и характера течения на фоне коморбидных КН.

Основные положения. КН после завершения острого периода заболевания COVID-19, особенно при наличии коморбидных КН, часто встречаются у пациентов различных возрастных групп. Поскольку риск прогрессирования легких КН и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического, клиницисты должны быть осведомлены о необходимости раннего выявления лиц с КН. При выборе методик психологической диагностики и коррекции имеет смысл опираться на данные и опыт, полученные ранее во время эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV.

Заключение. Мультидисциплинарный подход к организации медицинской реабилитации с проведением скрининга психологического и когнитивного статуса позволит персонализировать программы нейропсихологической реабилитации и тем самым улучшить краткосрочные и долгосрочные реабилитационные исходы.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, SARS-CoV-2, COVID-19, медицинская реабилитация.

Вклад авторов: Костенко Е.В. — разработка дизайна обзора, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Энеева М.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Петрова Л.В. — сбор клинического материала; Погонченкова И.В. — утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Костенко Е.В., Энеева М.А., Петрова Л.В., Погонченкова И.В. Когнитивные нарушения и нейропсихиатрические последствия, связанные с COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-6-12



Cognitive Disorders and Neuropsychiatric Sequellae Associated with COVID-19

E.V. Kostenko^{1,2}, M.A. Eneeva¹, L.V. Petrova¹, I.V. Pogonchenkova¹

¹ Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine (a State Autonomous Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 70 Baumanskaya St., Moscow, Russian Federation 105005

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To summarise and analyse references published during COVID-19 pandemic regarding possible pathogenic mechanisms of neuropsychiatric and cognitive disorders (CD) in COVID patients, based on their manifestations, changes in severity and course of the disease associated with comorbid CD.

Key Points. CDs following an acute COVID-19 period, especially in combination with comorbid cognitive disorders, are often diagnosed in various age groups of patients. Since the risk that mild CDs progress and transform to moderate and severe CDs in these patients is higher

Костенко Елена Владимировна — д. м. н., заведующая филиалом 7, врач-невролог, главный научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ; профессор кафедры неврологии и нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 70. eLIBRARY.RU SPIN: 1343-0947. <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>. E-mail: ekostenko58@yandex.ru

Энеева Малика Ахматовна (автор для переписки) — к. м. н., врач-невролог, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной и периферической нервной системы, старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, филиал 7. 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 70. eLIBRARY.RU SPIN: 9451-6158. <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>. E-mail: eneeva.m@yandex.ru

Петрова Людмила Владимировна — к. м. н., врач-невролог, заведующая отделением медицинской реабилитации для больных с демиелинизирующими и экстрапиримидными заболеваниями нервной системы, старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, филиал 7. 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 70. eLIBRARY.RU SPIN: 9440-1425. <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>. E-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

Погонченкова Ирэна Владимировна — д. м. н., главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению ДЗМ, директор ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1. E-mail: pogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru

than the statistically average value, clinicians should be aware of the significance of early diagnosis of cognitive disorders. In selecting methods for psychological diagnostics and correction, it is advisable to rely of the data and lessons learnt from earlier SARS-CoV and MERS-CoV pandemics.

Conclusion. A multi-disciplinary approach to organisation of medical rehabilitation involving physiological and cognitive screening will allow personifying neuropsychologic rehabilitation programs, thus improving both short-term and long-term rehabilitation outcomes.

Keywords: cognitive disorders, SARS-CoV-2, COVID-19, medical rehabilitation.

Contributions: Kostenko, E.V. — review design; data analysis and interpretation; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Eneeva, M.A. — collection of clinical materials; data review, analysis and interpretation; text of the article; Petrova, L.V. — clinical materials collection; Pogonchenkova, I.V. — approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kostenko E.V., Eneeva M.A., Petrova L.V., Pogonchenkova I.V. Cognitive Disorders and Neuropsychiatric Sequellae Associated with COVID-19. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 6–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-6-12

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. признала вспышку нового коронавирусного заболевания в Центральном Китае пандемией и присвоила официальное название инфекции COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Возбудителю инфекции 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов дал название SARS-CoV-2. Основные усилия в период лавинообразного нарастания количества заболевших пациентов были сосредоточены на лечении опасных для жизни проявлений COVID-19, таких как респираторный синдром, легочная эмболия, инфаркт миокарда, энцефалит, почечная недостаточность, кома, однако по мере увеличения числа выздоровевших все большее внимание в публикациях стало уделяться ранним и поздним последствиям перенесенной инфекции.

Цель данного обзора — обобщение и анализ опубликованных литературных данных в период пандемии COVID-19 о возможных патогенетических механизмах развития нейропсихиатрических и когнитивных нарушений (КН) у пациентов с коронавирусной инфекцией, основных их проявлениях, изменении их тяжести и характера течения на фоне коморбидных КН.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОИНВАЗИИ SARS-COV-2

Механизм поражения нервной системы при вирусных инфекциях сложен и продолжает изучаться. Полиморфизм морфологических и клинических проявлений самого вирусного заболевания связан с многообразием патогенетических механизмов: непосредственным токсическим влиянием вируса, активацией других микроорганизмов и вирусов, вторичными сосудистыми расстройствами и др.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению ЦНС, что проявляется изменением обоняния (гипосмией) у больного на начальной стадии заболевания. У пациентов с острым заболеванием, вызванным SARS-CoV, также продемонстрировано присутствие вируса в спинномозговой жидкости.

Предположение о наличии нейротропного потенциала вируса SARS-CoV-2 подтверждает исследование L. Мао и соавт., в котором показано, что 78 (36,4%) пациентов из 214 заболевших COVID-19 имели клинические проявления поражения нервной системы [1]. Нарушение респираторной функции при COVID-19 ряд авторов рассматривают как результат нарушения центральной регуляции дыхания вследствие мультифокального симметричного поражения ствола головного мозга [2, 3].

Цереброваскулярные заболевания, в частности ишемические инсульты, и, реже, церебральные венозные тромбозы,

внутричерепные и субарахноидальные кровоизлияния обычно возникают как часть тромботического состояния, индуцированного вирусной связью с рецепторами ACE2 в эндотелии, вызывая эндотелииты, коагулопатии, артериальные и венозные тромбозы [4]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хроническое нейровоспаление, связанное с высокими уровнями цитокинов/хемокинов, участвует в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз. Иммуные механизмы, запускающие цитокиновый шторм, характерный для атипичной пневмонии, часто задействованы в патогенезе и прогрессировании широкого спектра нейродегенеративных заболеваний [5].

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, СВЯЗАННЫЕ С COVID-19

Следует отметить, что пандемия является значительным психологическим стрессором в дополнение к ее огромному воздействию на все аспекты жизни отдельных людей и общества в целом. Страх перед болезнью и неуверенность в будущем провоцируют тревожные и стрессовые расстройства, и некоторые специалисты справедливо призывают к созданию и распространению надежных программ скрининга и лечения психических нарушений для широкой общественности и медицинских работников. Однако, помимо связанного с пандемией психологического дистресса, прямое воздействие самого вируса (несколько коронавирусов острого респираторного синдрома; SARS-CoV-2) и последующее влияние иммунологического ответа на ЦНС и связанные с этим исходы неизвестны [1, 2].

Сейчас идут дискуссии, обсуждаются имеющиеся в настоящее время доказательства наличия нейропсихиатрических последствий, связанных с COVID-19, проводятся параллели с прошлыми вирусными эпидемиями. Предыдущий опыт широкого распространения вирусных инфекций показал, что различные неврологические расстройства, такие как энцефалопатия, изменения настроения, психоз, нервно-мышечная дисфункция или демиелинизирующие процессы, могут сопровождать острую вирусную инфекцию или следовать за инфекцией неопределенно продолжительное время у выздоровевших людей. Обсуждаются также потенциальные механизмы развития КН, включая их вирусную и иммунологическую основу.

Таким образом, проспективный нейропсихиатрический мониторинг лиц, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2 в различные периоды жизни, а также оценка их нейроиммунного статуса необходимы для полного понимания

долгосрочного воздействия COVID-19 и создания основы для интеграции психонейроиммунологии в эпидемиологические исследования пандемий [6].

Нужно учитывать, что система здравоохранения всего мира может столкнуться в ближайшие годы с появлением пациентов, страдающих не только депрессией, посттравматическим стрессовым синдромом (ПТСС), тревогой, бессонницей или психозом, но и КН. Уже сегодня становится абсолютно очевидным, что не все пациенты с инфекцией COVID-19, которые покидают больницу, вернутся в полной мере к своему прежнему эмоциональному состоянию и восстанавливают нейрокognitive функции. Исследование нервно-психических последствий атипичной пневмонии SARS-Cov1 в течение 31–50 месяцев после инфекции выявило наличие КН (39%), депрессии (36,4%), обсессивно-судорожного расстройства (15,6%) и панических расстройств (15,6%) [7].

С учетом патогенеза SARS-CoV-2 одной из причин прогрессирования этих нарушений могут быть выраженная дыхательная недостаточность с гипоксией и гипоксемией, дисметаболические нарушения, сопровождающие этот процесс, сладж-синдром, глутаматная эксайтотоксичность; усиление выработки оксида азота, развитие оксидантного стресса; реакция местного воспаления, микровезикулярные изменения; повреждение гематоэнцефалического барьера, некроз клеток; апоптоз [8, 9]. Своевременное выявление КН и адекватная реабилитация снизят риски их прогрессирования в более позднем возрасте [10, 11].

Вирусные инфекции распространены, и некоторые из них, как известно, поражают ЦНС, вызывая нейропсихиатрические синдромы, влияющие на когнитивную, аффективную, поведенческую, перцептивную и сенситивную сферы [12–14]. У пациентов с тяжелым течением заболевания, требующим госпитализации в отделение интенсивной терапии, нейрокognitive нарушения являются одной из характерных особенностей [6, 15, 16]. Больные, которые покидают отделение интенсивной терапии и восстанавливаются после тяжелых респираторных синдромов, потенциально подвергаются более высокому риску развития долгосрочных остаточных нейропсихиатрических и нейрокognitive нарушений, включая депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство, психоз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [17, 18]. Длительное воздействие стресса и высокие уровни цитокинов у этих пациентов могут способствовать появлению различных нейропсихиатрических и нейрокognitive симптомов в долгосрочной перспективе [19].

Далее приведен анализ базы данных Pubmed, включая результаты исследований нейропсихиатрических симптомов или патологий, связанных с COVID-19, у инфицированных и неинфицированных людей, которые были разделены на лиц с психическими нарушениями, медицинских работников и других членов общества. Всего в анализ вошли 43 исследования. Только в двух из них оценивались пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19, тогда как в 41 — косвенное воздействие пандемии (в двух — на пациентов с преморбидными психическими расстройствами, в 20 — на медицинских работников и в 19 — на различных других представителей общества); 18 исследований имели дизайн «случай — контроль/по сравнению с нормой» и 25 работ не имели контрольных групп.

В двух исследованиях с участием больных COVID-19 обнаружена высокая частота симптомов ПТСС (96,2%) и значимо большее количество депрессивных симптомов, чем в общей популяции ($p = 0,016$). У лиц с преморбидными

психическими расстройствами наблюдалось усугубление психических симптомов.

Исследования, в которых участвовали медицинские работники, выявили депрессию/депрессивные симптомы, тревогу, психологический дистресс и ухудшение сна.

В остальных 19 исследованиях зафиксированы ухудшение общего эмоционального фона и более высокие показатели тревоги и депрессии, чем во время предыдущих эпидемий вирусных инфекций, в то время как никакой разницы при сравнении у них симптомов в начальной фазе эпидемии и через 4 недели не было. Выделен ряд факторов, повышающих риск КН: изначально низкое психологическое благополучие, женский пол, плохое общее самочувствие и наличие родственников с COVID-19 [18]. Длительное пребывание пациентов в отделении реанимации, ИВЛ также являются факторами риска развития КН [20].

В результате систематического поиска данных о предыдущих вирусных инфекциях найдены 1963 исследования и 87 препринтов, из которых 65 рецензируемых исследований и 7 препринтов соответствовали критериям включения. Число случаев заболевания коронавирусом во включенных исследованиях составило 3559 (от 1 до 997), а средний возраст участников исследований колебался от 12 до 68 лет (отчет о единичном случае). Исследования проводились в Китае, Гонконге, Южной Корее, Канаде, Саудовской Аравии, Франции, Японии, Сингапуре, Великобритании и США. Время наблюдения после болезни варьировало от 60 дней до 12 лет.

Систематический обзор показал, что во время острого заболевания общие симптомы у пациентов, поступивших в больницу с ОРВИ или ближневосточным респираторным синдромом, включали спутанность сознания (36 из 129 случаев), подавленное настроение (42 из 129), тревогу (46 из 129), нарушение памяти (44 из 129) и бессонницу (54 из 129). Стероид-индуцированные мания и психоз зарегистрированы у 13 из 1744 пациентов с ОРВИ в острой стадии в одном из исследований. Сразу после перенесенной инфекции наблюдались депрессивное настроение (35 из 332 пациентов), бессонница (34 из 280), тревога (21 из 171), раздражительность (28 из 218), ухудшение памяти (44 из 233), усталость (61 из 316), а в одном исследовании сообщалось о стрессовых состояниях (55 из 181) и расстройствах сна (14 из 14).

Метаанализ показал, что на посттравматической стадии распространенность ПТСС составила 32,2%, депрессии — 14,9%, тревожных расстройств — 14,8%. Из 580 пациентов, участвовавших в шести исследованиях, 446 вернулись к работе (среднее время наблюдения — 35,3 месяца).

При изучении данных о больных COVID-19 (включая данные препринта) в одном из исследований обнаружены признаки делирия: спутанность сознания — у 26 (65%) из 40 больных, возбуждение — у 40 (69%) из 58 пациентов отделения интенсивной терапии, измененное сознание — у 17 (21%) из 82. При выписке 15 (33,3%) из 45 обследованных с COVID-19 имели диссоциативный синдром.

Клиницисты должны быть осведомлены о возможности развития депрессии, тревоги, усталости, ПТСС и более редких нейропсихиатрических синдромов в долгосрочной перспективе [21].

Новые исследования свидетельствуют о непредвиденном влиянии COVID-19 на психическое и/или психологическое здоровье как населения в целом, так и на заболевших. Страх перед эпидемией COVID-19 и последующей изоляцией и экономическим кризисом привел к глобальному росту

распространенности психологических расстройств [5]. Биологические основы немедленных и впервые появившихся психических симптомов у лиц с COVID-19 пока неизвестны.

Инфекция COVID-19 посредством активации иммунно-воспалительных процессов и цитокинового шторма может привести к проявлениям нервно-психических симптомов, а также усилению выраженности психиатрических симптомов у инфицированных COVID-19 лиц с предшествующими психическими расстройствами. Данное предположение может расширить представление о важности хронического воспаления даже легкой степени и цитокинового шторма в психонейроиммунологии. Понимание этого будет способствовать совершенствованию диагностики и более четкому прогнозированию, а также более эффективному лечению данной группы больных.

По данным метаанализа (2021), среди 55 симптомов, сохраняющихся у пациентов, перенесших COVID-19, наиболее часто встречаются утомляемость (58%, 95%-ный ДИ: 42–73%), головная боль (44%, 95%-ный ДИ: 13–78%) и нарушение внимания (27%, 95%-ный ДИ: 19–36%) [22]. Полное восстановление эмоциональных и когнитивных функций после выписки из больницы возможно не у всех пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, и у трети из них наблюдаются КН [6, 23].

В одном из последних опубликованных исследований у 46 (81%) больных из 57 выявлялись КН с преимущественным нарушением исполнительных функций и внимания [24]. Проведенное F. Alemanno и соавт. тестирование 87 человек после COVID-19 (средний возраст — 67,23 ± 12,89 года) с использованием Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и Mini-Mental State Examination (MMSE) выявило КН в 80% случаев, когнитивный дефицит коррелировал с возрастом пациентов [25].

По данным одного из исследований, проведенных во Франции, при выписке пациентов с COVID-19 из отделения реанимации в 15 (33,3%) из 45 случаев диагностировались КН в виде снижения концентрации внимания, зрительно-пространственных нарушений [23]. В серии клинических случаев тяжелого течения COVID-19 у четырех больных после выписки из реанимации были выявлены нарушения памяти, у трех — нарушения функции лобных долей, у одного — нарушение управляющих функций [26].

В одном из исследований с участием 18 человек, перенесших COVID-19 легкой/умеренной степени (средний возраст — 42 года), которым не требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, показано, что в течение 85 дней после выздоровления более 75% участников имели нарушения эпизодической памяти и трудности с концентрацией внимания, не связанные с усталостью, депрессией, госпитализацией, лечением, вирусемией или острым воспалением [27].

По данным литературы, среди пациентов, перенесших острые вирусные энцефалиты, КН различной степени выраженности отмечаются в 68% случаев через месяц от начала заболевания [28]. Первый случай менингита, ассоциированного с новой коронавирусной болезнью, был описан в мае 2020 г. в журнале *International Journal of Infectious Diseases* [29, 30]. Деменция вследствие перенесенного энцефалита выявляется у 13–15% больных. Особенностью возникновения КН после вирусной инфекции, проявляющихся нарушениями памяти и поведения, является преимущественное поражение лимбических структур [31].

Соответственно, пациенты, перенесшие COVID-19, из старших возрастных групп с учетом когнитивной коморбидности

в большей степени подвержены прогрессированию КН, так как на фоне возрастных изменений наблюдается накопление дефекта и декомпенсация при прогрессировании того или иного заболевания.

Таким образом, после завершения острого периода вирусной инфекции у больных может отмечаться нарастание КН во всех возрастных группах, особенно при наличии коморбидных КН. Риск прогрессирования легких КН и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического. В связи с этим Британская ассоциация неврологов уже в конце марта 2020 г. выпустила рекомендации по COVID-19 для людей с неврологическими заболеваниями, их врачей и ухаживающих лиц [32]. В документе приводится экспертная оценка риска, связанного с COVID-19, для большинства неврологических заболеваний или методов их лечения.

Необходимо раннее выявление (при поступлении) пациентов с тревожными расстройствами и высоким уровнем тревоги, а также с зависимостями (алкоголизмом, пристрастием к бензодиазепинам, каннабиноидной и опиоидной наркоманией), имевшимися до поступления [32]. После нахождения в реанимации и аноксического повреждения у пациентов развиваются тревога, ПТСС, депрессия и КН. Нужны организация и проведение нейропсихологической реабилитации, психологических консультаций, психологической поддержки, когнитивных тренингов [33].

При выборе методик психологической диагностики и коррекции имеет смысл опираться на данные и опыт, полученные ранее в ходе эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV [32]. При оказании помощи пациентам с COVID-19 следует принимать во внимание, что они исходно могут страдать психическими заболеваниями, таким как шизофрения, аутизм, послеродовая депрессия, алкогольная или наркотическая зависимость, депрессия и т. п. [32]. Они должны продолжать лечение и реабилитацию, которые получали ранее без перерывов. Это обеспечит безопасность персонала и поддержку поведенческого статуса больных [32].

Медицинская реабилитация пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции состоит из нескольких этапов, первым из которых является всесторонняя оценка психоневрологического и соматического статуса и рисков прогрессирования выявленных расстройств.

Ниже представлен примерный перечень необходимых клинических и инструментальных исследований у пациентов с КН.

1. Соматическое обследование, в первую очередь сердечно-сосудистой системы, в т. ч. ЭКГ, холтеровское мониторирование и суточное мониторирование АД.
2. Исследование неврологического статуса.
3. Исследование психического статуса.
4. Лабораторные исследования:
 - общий анализ крови;
 - анализ мочи;
 - определение уровня глюкозы крови, липидного профиля;
 - функциональные пробы печени: АСТ, АЛТ, общий билирубин, фракции билирубина, γ -глутамилтранспептидаза;
 - функциональные пробы почек: креатинин, мочевины;
 - исследование функции щитовидной железы (ТТГ, свободные Т3 и Т4);
 - определение концентрации витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

5. Инструментальные исследования: ультразвуковое дуплексное/триплексное сканирование магистральных артерий головы.
6. Нейровизуализация: КТ или МРТ головного мозга (проводится при выраженных КН, деменции, а также у пациентов, не имевших ранее преморбидного когнитивного фона).

Проведение нейровизуализационного исследования позволяет исключить случаи, в которых люмбальная пункция потенциально опасна из-за возможности вклинения (объемные образования головного мозга, выраженный отек головного мозга). Исследование спинномозговой жидкости, полученной при люмбальной пункции, является обязательным при подозрении на вирусный энцефалит [34].

Однако в опубликованных ранее работах обращает на себя внимание слабое лабораторное подтверждение данных случаев. Во всех наблюдениях у больных отмечался нормальный или незначительно измененный состав цереброспинальной жидкости, а РНК SARS-CoV-2 была выявлена только в единичных случаях [35].

Оценка когнитивных функций значительно варьирует — от простых скрининговых тестов, которые могут быть выполнены предварительно врачом общей практики/неврологом, до подробного нейропсихологического тестирования, проводимого врачами-специалистами или нейропсихологами в кабинетах нарушения памяти.

Рекомендовано оценивать когнитивные функции пациентов с использованием следующих шкал [34]: Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста рисования часов, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) (включает тест рисования часов), Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery).

ТЕРАПИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Терапия и медицинская реабилитация пациентов с КН, перенесших COVID-19, включает комплексную коррекцию имеющихся дисметаболических нарушений, сосудистых факторов риска, лечение депрессии, применение специфических противовирусных препаратов, нейротрофических и нейротрансмиттерных лекарственных средств, а также немедикаментозную терапию. Четкие стратегии назначения фармакотерапии КН у пациентов, перенесших COVID-19, пока не разработаны. Потенциально целесообразно назначение таким больным препаратов, обладающих нейропротективным действием, улучшающих реологические свойства крови и уменьшающих повреждение эндотелия сосудов головного мозга.

Рациональное лечение пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, также включает предупреждение повторного инфицирования, коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний, негативно влияющих на когнитивные функции, профилактику инсульта. Пациентам, страдавшим деменцией до заражения COVID-19, нужно продолжить прием противовирусных препаратов.

Лечение легких и умеренных КН преследует две основные цели:

- 1) вторичная профилактика деменции, замедление прогрессирования КН, которые включают воздействие на корригируемые факторы риска деменции [36];
- 2) уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений для улучшения качества жизни пациентов и их родственников.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

ЛФК направлена на активацию проприоцепции, сенсорного восприятия и восстановление функций скелетных мышц. Персональная программа упражнений назначается с учетом индивидуальной толерантности и стратификации рисков, связанных с коморбидным статусом [37]. При выполнении ЛФК проводят мониторинг переносимости нагрузок: дистанционное ЭКГ, измерение сатурации, определение жизненной емкости легких, а также контроль вегетативных реакций (постуральной гипотонии, падений).

Проведение когнитивного тренинга (уровень убедительности рекомендации А) у пожилых людей способствует улучшению показателей мобильности и функциональной активности. Наиболее эффективны комплексные вмешательства, включающие тренировку кратковременной памяти и внимания, физические тренировки и диета.

Изучение воздействия различных видов психотерапевтических интервенций показало их избирательную эффективность, что указывает на различные механизмы терапевтических изменений. Когнитивно-поведенческая терапия более эффективна для коррекции физического (мышечного) напряжения, ипохондрического поведения (поиск заверений), избегания (ограничения, связанные с симптомами), катастрофизации, эмоциональной регуляции, социальной компетентности, активности, профессиональной реинтеграции, профилактики рецидива. Психодинамические интервенции целесообразно применять на отдаленном этапе терапии с целью коррекции невротической организации личности, идентификации и проработки нарушений развития, противоречивых личностных установок (конфликтов) [36, 38, 39].

Основанная на биопсихосоциальной парадигме, психотерапия повышает ответственность пациента в отношении болезни в отличие от медикаментозного лечения, которое способствует пассивности, поддерживает соматоцентрированную картину болезни, вызывает побочные эффекты.

При определении терапевтической тактики необходимо соотносить длительность, интенсивность лечения, его специфические компоненты с клиническими особенностями и длительностью болезни, сопутствующей коморбидной патологией. Сочетание индивидуального и группового формата психотерапии повышает ее эффективность.

Необходимым элементом ведения пациентов с деменцией являются мероприятия, направленные на поддержку и обучение родственников и лиц, обеспечивающих уход за больным. Проведение школ позволяет выработать у пациента адаптивные стратегии, повысить мотивацию и ускорить возвращение к исходному психоэмоциональному состоянию.

Результаты недавних исследований с применением методов функциональной нейровизуализации свидетельствуют о роли дофаминергической недостаточности в формировании когнитивной дисфункции. Эти данные могут служить основанием для использования дофаминергических препаратов как при значительной выраженности физиологических возрастных изменений когнитивных функций, так и у пожилых людей с патологическим синдромом умеренных когнитивных расстройств (УКР) [39]. Эффективность агониста дофаминовых рецепторов пирибедила при синдроме УКР недавно была показана в контролируемом клиническом испытании D. Nagaraja и S. Jayashree [40].

Вазоактивные препараты часто назначаются в отечественной неврологической практике при КН различного генеза и степени выраженности [41]. Требования доказательной

медицины диктуют необходимость проведения дополнительных исследований эффективности вазоактивных средств при строгом соблюдении диагностических критериев УКР. Открытым остается вопрос о длительности применения вазоактивных препаратов.

У пациентов, перенесших COVID-19, часто развиваются психические расстройства: депрессия, тревожные расстройства, ПТСС [42]. А депрессия, в свою очередь, может усугублять имеющиеся КН или сама по себе быть их причиной (так называемая псевдодеменция) [43]. Поэтому коррекция эмоциональных расстройств оказывает благоприятное влияние на когнитивные способности. В терапии депрессии у лиц с КН следует избегать препаратов с выраженным холинолитическим действием, например трициклических антидепрессантов, поскольку они могут усугублять КН. Напротив, современные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин и др.), вортиоксетин оказывают положительное влияние на когнитивные функции [43].

При лечении психоэмоциональных расстройств у пациентов с COVID-19 следует учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия. Врачи должны осознавать необходимость корректировки приема существующих психотропных препаратов или избегать использования определенных лекарств у некоторых пациентов с COVID-19 с учетом нейрорепсихиатрических эффектов препаратов, используемых для лечения вирусного заболевания. Так, в ряде источников сообщалось, что хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, рибавирин и лопинавир/ритонавир взаимодействуют с психотропными препаратами, такими как антидепрессанты, антипсихотики, антиконвульсанты и анксиолитики (удлине-

ние интервала QT с, повышение или снижение гепатотоксичности, миелосупрессии) [44–48].

В связи с ухудшением состояния психического здоровья населения сформированы Международные рекомендации по сохранению психического здоровья в период эпидемии COVID-19, которые включают советы по ограничению источников стресса, в том числе информационного, по поддержанию безопасных человеческих и социальных контактов на расстоянии, соблюдению обычного ритма жизни, включая гигиену сна и бодрствования, извлечению пользы от изоляции, восприятию ее как меры защиты собственного здоровья и здоровья других людей, по обращению к специалисту при необходимости¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные нарушения (КН) после завершения острого периода заболевания COVID-19, особенно при наличии коморбидных КН, часто встречаются у пациентов различных возрастных групп. Поскольку риск прогрессирования легких КН и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического, клиницисты должны быть осведомлены о необходимости раннего выявления лиц с КН. При выборе методик психологической диагностики и коррекции имеет смысл опираться на данные и опыт, полученные ранее во время эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV. Мультидисциплинарный подход к организации медицинской реабилитации с проведением скрининга психологического и когнитивного статуса позволит персонализировать программы нейрорепсихологической реабилитации и тем самым улучшить краткосрочные и долгосрочные реабилитационные исходы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mao L., Wang M., Chen S. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. URL: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1/](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1) (дата обращения — 15.04.2021).
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11(7): 995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Wong A.M., Simon E.M., Zimmerman R.A. et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27(9): 1919–23.
- Román G.C., Spencer P.S., Reis J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J. Neurol. Sci.* 2020; 414: 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
- Serrano-Castro P.J., Estivill-Torrús G., Cabezudo-García P. et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia.* 2020; 35(4): 245–51. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002
- Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 34–9. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
- Белкин А.А., Авдюнина И.А., Варако Н.А. и др. Реабилитация в интенсивной терапии. Клинические рекомендации. Вестник восстановительной медицины. 2017; 2(78): 139–43. [Belkin A.A., Avdyunina I.A., Varako N.A. et al. Rehabilitation in intensive therapy clinical recommendations. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2017; 2(78): 139–43. (in Russian)]
- Алашеев А.М., Анисимова Л.Н., Белкин А.А. и др. Клинические рекомендации. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации. М.; 2014. 63 с. [Alasheev A.M., Anisimova L.N., Belkin A.A. et al. *Clinical recommendations. Patient verticalisation during rehabilitation.* М.; 2014. 63 p. (in Russian)]
- Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P.J. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5(12): 649–58. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.175
- Fotuhi M., Do D., Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8(4): 189–202. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.27
- Arciniegas D.B., Anderson C.A. Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Curr. Psychiatry Rep.* 2004; 6(5): 372–9. DOI: 10.1007/s11920-004-0024-x
- Dubé B., Benton T., Cruess D.G. et al. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30(4): 237–46.
- Hinkin C.H., Castellon S.A., Atkinson J.H. et al. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54(suppl.1): S44–52. DOI: 10.1016/S0895-4356(01)00446-2
- Morfopoulou S., Brown J.R., Davies E.G. et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(5): 497–8. DOI: 10.1056/NEJMc1509458
- Nilsson A., Edner N., Albert J. et al. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect. Dis. (Lond.).* 2020; 52(6): 419–22. DOI: 10.1080/23744235.2020.1729403
- Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E. et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics.* 2004; 113(1 Pt1): e73–6. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73

¹ Coronavirus disease 2019 (COVID 19). Situation report – 45. World Health Organization. March 5, 2020. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf> (дата обращения — 15.04.2021).

17. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020; 94(19): 809–10. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009455
18. 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): 611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
19. Vindegaard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav. Immun*. 2020; 89: 531–42. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
20. 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. DOI: 10.1186/s13054-019-2626-z
21. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227): 912–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
22. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021; 2021.01.27.21250617. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617
23. 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
24. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and Profile of Objective Cognitive Deficits in Hospitalized Patients Recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021:1–6. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8
25. 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
26. 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): 3121–7. DOI: 10.1007/s00415-020-09986-y
27. Woo M.S., Malsy J., Pöttingen J. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020; 2(2): fcaa205. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205
28. Finke C., Prüss H., Heine J. et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol*. 2017; 74(1): 50–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4226
29. Moriuchi T., Harii N., Goto J. et al. A first of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 94: 54–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
30. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2020; 10(2): 312–29. [Fedin A.I. Neurological clinical manifestations, associated with COVID-19. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2020; 10(2): 312–29. (in Russian)]. DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.024
31. Дамулин И.В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях). Методическое пособие для врачей. М.; 2009. 31 с. [Damulin I.V. Secondary dementia (cognitive disorders in brain traumas and tumours in combination with infections and autoimmune disorders). *Guide for healthcare providers*. М.; 2009. 31 p. (in Russian)]
32. Ahmed M.Z., Ahmed O., Aibao Z. et al. Epidemic of COVID19 in China and associated psychological problems. *Asian J. Psychiatr*. 2020; 51: 102092. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102092
33. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Мельникова Е.В. и др. Помощь пациентам, имеющим поведенческие и психологические проблемы, получающим лечение от коронавирусной инфекции (COVID-2019) в условиях пандемии. Вестник восстановительной медицины. 2020; 97(3): 105–109. [Maltseva M.N., Shmonin A.A., Melnikova E.V. et al. Assistance to patients with behavioral and psychological problems receiving treatment for coronavirus infection (COVID-2019) in a pandemic. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; 97(3): 105–109. (in Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-105-109
34. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun*. 2020; 87: 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
35. Xiang P., Xu X.M., Gao L.L. et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv*. 2020; T202003.00015.
36. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В. и др. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России. Вестник восстановительной медицины. 2020; 3(97): 14–21. [Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V. et al. Medical rehabilitation for coronavirus infection: new challenges for physical and rehabilitation medicine in Russia. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; 3(97): 14–21. (in Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21
37. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. Медицинский совет. 2019; 6: 27–33. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments. *Medical Council*. 2019; 6: 27–33. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-27-33
38. Lou H.C., Changeux J.P., Rosenstand A. Towards a cognitive neuroscience of self-awareness. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017; 83: 765–73. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.004
39. Качева О.Н., Котовская Ю.В., Рункина Н.К. и др. Старческая астения. Клинические рекомендации. М.; 2018. 106 с. [Kacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Senile asthenia. *Clinical recommendations*. М.; 2018. 106 p. (in Russian)]
40. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158(9): 1517–19. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
41. Li W., Yang Y., Liu Z.H. et al. Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. *Int. J. Biol. Sci*. 2020; 16(10): 1732–8. DOI: 10.7150/ijbs.45120
42. Alonso-Lana S., Marquie M., Ruiz A. et al. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Front. Aging Neurosci*. 2020; 12: 588872. DOI: 10.3389/fnagi.2020.588872
43. Zhang K., Zhou X., Liu H. et al. Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders. *Br. J. Psychiatry*. 2020; 217(1): 351. DOI: 10.1192/bjp.2020.84
44. Karlović D., Peitl V. Croatian Society for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders Croatian Medical Association guidelines for the treatment of patients with schizophrenia spectrum disorders during the COVID-19 pandemic. *Arch. Psychiatry Res. Int. J. Psychiatry Related Sci*. 2020; 56(2): 199–206. DOI: 10.20471/dec.2020.56.02.08
45. Voloshin P.V., Maruta N.O., Linskii I.V. Rekomendacii Asociacii nevrologiv, psihiatriv i narkologiv Ukraї ni shchodo nadannya psihiatrichnoi dopomogi v period epidemii COVID-19. URL: <https://inpn.org.ua/news/34> (дата обращения — 15.04.2021). [Voloshin P.V., Maruta N.O., Linskii I.V. Recommendations of the Association of neurologists, psychiatrists and drug therapists of Ukraine for psychological counselling during COVID-19 pandemic. URL: <https://inpn.org.ua/news/34> (Accessed April 15, 2021). (in Ukrainian)]
46. Yalçın N., Ak S., Demirkan K. Do psychotropic drugs used during COVID-19 therapy have an effect on the treatment process? *Eur. J. Hosp. Pharm*. 2020; 28(1): e2. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002419
47. Plasencia-Garcia B.O., Rodríguez-Menéndez G., Rico-Rangel M.I. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 238(2): 329–40. DOI: 10.1007/s00213-020-05716-4
48. Landi F., Martone A.M., Ciciarello F. Treatment of COVID-19 disease in older people with cognitive impairment: a challenge into the challenge. *Journal of gerontology and geriatrics*. 2020; 68(suppl.4): S224–30. DOI: 10.36150/2499-6564-271

Поступила / Received: 07.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 31.05.2021