

# Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию

## Научный обзор

Захаров Д.В., Буряк Ю.В.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Инфекция COVID-19 представляет собой значимую и малоизученную проблему современной мировой медицины. По мере распространения вируса накапливаются данные о клинической картине заболевания и поражении нервной системы. Такие симптомы как утомляемость, тревога, депрессия, нарушения сна и многие другие неврологические и соматические симптомы, фиксируются часто, длительно сохраняются даже после купирования острой инфекционной стадии заболевания и затрудняют полное выздоровление пациента. Что характерно, данные симптомы встречаются даже при легком течении заболевания и сохраняются в течение многих месяцев. Одним из наиболее часто встречающихся и инвалидизирующих симптомов постковидного синдрома являются когнитивные нарушения, в формировании которых помимо прямой способности вируса проникать в нервную систему и патологии микроциркуляторного русла участвуют различные патологические механизмы, в том числе, дисрегуляция холинергической трансмиссии.

В лечении когнитивных нарушений важен всесторонний подход, целесообразно использовать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Основные подходы к терапии вторичных когнитивных расстройств базируются на гипотезе восполнения дефекта медиаторных систем, в том числе, связанных с гибелью холинергических нейронов. При данных нарушениях целесообразно восполнение ацетилхолина. Среди предшественников холина особое место занимает холина альфосцерат благодаря доказанной эффективности в лечении нейродегенеративных поражений центральной нервной системы, а также благодаря данным о его многофакторном действии. В статье представлены актуальные литературные данные, посвященные механизмам развития и особенностям клинических проявлений постковидных когнитивных расстройств, а также материалы проведенных экспериментальных и клинических исследований препарата холина альфосцерат (Глиатилин).

**Ключевые слова:** постковидный синдром, когнитивная дисфункция, холинергический дефицит, холина альфосцерат.

### Информация об авторах:

Захаров Денис Валерьевич — e-mail: [zaharov\\_dv@mail.ru](mailto:zaharov_dv@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>  
Буряк Юлия Владимировна — e-mail: [buryak-yulya@mail.ru](mailto:buryak-yulya@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1722-3000>

**Как цитировать:** Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021; 55:4:97-105. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

## The Post-COVID-19 cognitive impairment. A modern view of the problem, pathogenesis and treatment

### Scientific review

Denis V. Zakharov, Yulia V. Buriak

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

**Summary.** COVID-19 infection is a significant and poorly understood problem of modern world medicine. As the virus spreads, data on the clinical picture of the disease and damage to the nervous system are accumulating. Symptoms such as fatigue, anxiety, depression, sleep disturbances and many other neurological and somatic symptoms are often recorded, persist for a long time even after the acute infectious stage of the disease has been stopped, and make it difficult for the patient to fully recover. These symptoms occur even with a mild disease and persist for many months. One of the most common and disabling symptoms of post-COVID

**Автор, ответственный за переписку:** Захаров Денис Валерьевич — e-mail: [zaharov\\_dv@mail.ru](mailto:zaharov_dv@mail.ru)

**Corresponding author:** Denis V. Zakharov — e-mail: [zaharov\\_dv@mail.ru](mailto:zaharov_dv@mail.ru)

syndrome is cognitive impairment, in the formation of which, in addition to the direct ability of the virus to penetrate the nervous system and pathology of the microvasculature, various pathological mechanisms are involved, including dysregulation of cholinergic transmission. A comprehensive approach is important in the treatment of cognitive impairment; it is advisable to use both medication and non-medication methods. The main approaches to the treatment of secondary cognitive disorders are based on the hypothesis of replenishing the defect in mediator systems, including those associated with the death of cholinergic neurons. With these abnormalities, it is advisable to replenish acetylcholine. Among the precursors of choline, choline alfoscerate occupies a special place due to its proven efficacy in the treatment of neurodegenerative diseases, as well as due to data on its multifactorial action. The article presents the actual literature data on the mechanisms of development and features of the clinical manifestations of post-COVID cognitive impairment, as well as materials of experimental and clinical studies of the drug choline alfoscerate (Gliatilin).

**Keywords:** post-covid syndrome, cognitive dysfunction, cognitive impairment, cholinergic deficiency, Choline alfoscerate

#### Information about the authors:

Denis V. Zakharov — e-mail: zaharov\_dv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Yulia V. Buriak — e-mail: buryak-yulya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1722-3000>

**To cite this article:** Zakharov DV, Buriak YuV. The Post-COVID-19 cognitive impairment. A modern view of the problem, pathogenesis and treatment. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2021; 55:4:97-105. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>.

**The authors declare no conflicts of interest**

Вирусные инфекции давно и широко распространены во всем мире. В этом контексте являются исключением и коронавирусы, которые представляют собой РНК-вирусы, в большинстве случаев вызывающие легкие инфекции верхних дыхательных путей у людей [41, 27]. Однако с начала нового столетия новые штаммы коронавирусов вызвали вспышки тяжелых респираторных синдромов — SARS в 2002 г. и MERS в 2012 г. [27], заставив мировую общественность более серьезно взглянуть на этого возбудителя ОРВИ. В декабре 2019 г. в Китае был впервые обнаружен еще один представитель коронавирусной инфекции — SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, характеризующийся быстрым распространением, заразивший более 210 млн человек и унесший жизни более 4,4 млн человек по всему миру по данным ВОЗ на август 2021 года [67]. Однако и эти данные могут быть оптимистичными [25]. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) оказала беспрецедентное воздействие на мировую систему здравоохранения, экономику и общество [12].

В течении COVID-19 выделяют острую стадию, продолжающуюся от 1-й до 4-х недель, подострую — от 4-х до 12-ти недель и хроническую — от 12-ти недель и более [5].

По мере роста количества заболевших и закономерного увеличения количества выздоравливающих пациентов такие симптомы как утомляемость, тревога, депрессия, нарушения сна и многие другие неврологические и соматические симптомы, стали фиксироваться как частые, длительно персистирующие расстройства, сохраняющиеся после купирования острой инфекционной стадии заболевания и значительно затрудняющие полное выздоровление пациента [34]. Их частота, многообразие, недостаточная диагностика и трудности в лечении объяснили необходимость выделения новой дефиниции «постковидный синдром»,

включающей в себя продолжающееся заболевание с поражением различных органов и систем и связанное с перенесенным COVID-19.

Последствия острой стадии новой коронавирусной инфекции, длительно продолжающиеся после ее разрешения, впервые были описаны и систематизированы исследовательской группой при итальянском университете «Святого сердца» уже в июне 2020 года [38]. В представленной ими работе впервые представлена мультисистемность постковидного синдрома, описаны поражения различных органов и тканей, подчеркнута полисимптомность этого состояния, а также его негативное влияние на эффективность восстановительного лечения и необходимость мультидисциплинарного подхода в курации таких пациентов. Позже Greenhalgh T. и соавт. [32] определили постковидный синдром как заболевание, продолжающееся более 3 недель после окончания острой инфекционной стадии заболевания. А еще позже Amenta E. и соавт. [14] представили концепцию формирования постковидного синдрома с описанием возможных механизмов, а также дали классификацию остаточных явлений COVID-19 [14]. С декабря 2020 г в международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) добавлен код U09 — Состояние после COVID-19, включающий в себя постковидный синдром [6].

В октябре 2021г. был опубликован Консенсус Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященный постковидному синдрому. Данный синдром определен как состояние после COVID-19 у людей с вероятным или подтвержденным анамнезом перенесенной инфекции, возникающее обычно через 3 месяца от начала симптомов COVID-19 и длящееся не менее 2-х месяцев, и которое не может быть объяснено альтернативным диагнозом [59]. По данным ВОЗ доля пациентов с долгосрочными последствиями после острого COVID-19 составляет 10-20% [59]. Вместе

с тем по данным Pavli A. с соавт. [54] встречаемость постковидного синдрома достигает 35%, а у пациентов, подвергшихся стационарному лечению в связи с тяжелым течением коронавирусной инфекцией, может достигать 85%. В современных обзорах [21] подчеркивается высокая вероятность развития хронического постковидного синдрома, в том числе, с психоневрологическими расстройствами, у пациентов с легкой формой заболевания, что необходимо учитывать при восстановительном лечении этих больных [31].

Симптоматическая представленность постковидного синдрома очень разнообразна. Вместе с тем развитие неврологических нарушений в рамках последствий COVID-19 представляет особый интерес как из-за их негативного влияния на функциональное состояние и качество жизни пациентов, так и из-за кажущейся неожиданной природы этих эффектов для респираторного вируса. Одним из наиболее частых и инвалидирующих проявлений постковидного синдрома являются когнитивные нарушения [10].

Этиология когнитивных расстройств в рамках постковидного синдрома безусловно сложна, многофакторна и до конца не изучена [55]. С учетом существующих представлений о новой коронавирусной инфекции возможно предположить следующие нейротоксические механизмы:

Нейротропность и прямая способность вируса проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер и/или непосредственно через аксоны обонятельных нейронов в клетки мозга, что приводит к гуморальной дисфункции, повреждению нейронов и, возможно, энцефалиту, в том числе подострому [11, 13, 18, 45].

Коагулопатия и поражение эндотелия сосудов головного мозга, прежде всего микроциркуляторного русла, провоцирующие развитие и/или декомпенсацию цереброваскулярных заболеваний [42,60].

Вторичные негативные последствия чрезмерных системных воспалительных реакций, «цитокинового шторма» и дисфункций периферических органов, влияющих на функциональное состояние головного мозга [22, 23].

Общая ишемия, обусловленная дыхательной недостаточностью, респираторным лечением и так называемым острым респираторным дистресс-синдромом [36].

Ненека М. с соавт. [33] предполагают, что все упомянутые механизмы играют роль в этиологии когнитивных нарушений у выживших после COVID-19. Вместе с тем в настоящее время еще продолжается дискуссия о том, может ли COVID-19 вызывать долгосрочные когнитивные нарушения. Эта теория подтверждается несколькими исследованиями, показывающими связь между вирусными инфекциями, в т.ч. вирусами герпеса человека, и риском развития деменции в более позднем возрасте [66]. Подобные нейродегенерации возникали через много лет после вирусных инфекций ЦНС при летаргическом энцефалите, или, например, отмечалось возникновение

психоневрологических расстройств спустя долгое время после выздоровления от испанского гриппа в 1918 году [44]. Данные показывают, что восстановление является фактором риска стойкого снижения когнитивных функций у лиц, переживших острый респираторный дистресс-синдром и/или сепсис [35, 52], а высокий уровень цитокинов во время «цитокинового шторма» является предиктором атрофии гиппокампа [59] с последующим повышением риска развития мнестикоинтеллектуальных нарушений.

Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна. Однако, одним из крайне важных и инвалидирующих симптомов постковидного синдрома является развитие когнитивного дефицита, частота которого, по данным некоторых исследований, достигает 80% [10]. Вместе с тем такая колоссальная представленность данного вида расстройств обусловлена отсутствием четкой связи между субъективными сообщениями пациентов о нарушении когнитивных функций, снижением памяти и внимания и результатами объективных тестов [70]. Так, процент встречаемости данных расстройств колеблется от 15% по данным Van Den Borst B. с соавт. [17], до 80% у Alemanno F. с соавт. [10], которые использовали MMSE тест [30] для фиксации когнитивных расстройств, в т.ч. умеренных. В работах, где присутствовала более качественная объективизация общих когнитивных нарушений, встречаемость варьировалась от  $15,90 \pm 6,97$  [10] до  $26,50 \pm 2,90$  процентов у пациентов через 1 месяц после госпитализации [48]. В крупном исследовании, посвященном оценке общей когнитивной дисфункции, 25,4% пациентов [40] имели данные нарушения с оценкой по шкале MoCA [47] <24 баллов через 3–4 недели после выписки из отделения интенсивной терапии. В подобном исследовании Ortelli P. с соавт. [50] оценили когнитивные нарушения как 17,8 баллов по шкале MoCA. В опубликованных исследованиях часто сообщается о лучшей сохранности когнитивных функций у более молодых пациентов и, что интересно, у пациентов, которым проводилась более агрессивная кислородная / респираторная терапия [26].

Исследования, посвященные мнестическим нарушениям, обнаружили нарушения во всех возрастных категориях, причем, с большим страданием оперативной памяти [26]. При оценке внимания и исполнительных функций также были обнаружены нарушения во всех исследованиях, которые нам удалось обнаружить [26]. Использование батареи лобных тестов (Frontal Assessment Battery (FAB)) [16, 28, 48, 50] подтвердило такие нарушения, как снижение беглости речи, торможение и многое другое. При исследовании зрительно-пространственных функций Raman B. с соавт. [56] обнаружили нарушения в 40% случаев по сравнению с 16% в контрольной группе, т.е. у лиц той же возрастной категории, но не болевших COVID-19. При оценке лексики и языковых функций 16,7% пациентов по данным Woo M. и

соавт. [69] испытывали субъективное уменьшение словарного запаса, что также нашло объективное подтверждение со значительным снижением баллов по сравнению с контрольной группой.

Тяжесть постковидных когнитивных расстройств, по-видимому, также зависит от разных факторов. Так, Del Brutto O. с соавт. [20] обнаружили, что у людей даже с легкой симптоматической инфекцией SARS-CoV-2 вероятность развития когнитивных нарушений в 18 раз выше, чем у людей с бессимптомным течением. Большинство исследователей сходятся в мнении, что пол не имеет корреляционной связи с тяжестью когнитивных расстройств, тогда как возраст значительно и негативно влияет на них [10]. Продолжая изучение данной концепции, Beaud V. с соавт. [16], обнаружили большую корреляцию возраста респондента с показателями шкалы FAB, но не MoCA, что косвенно свидетельствует о значимости большего поражения лобных отделов мозга. McLoughlin с соавт. обнаружили прямую корреляционную связь тяжести когнитивного дефицита с показателями функционирования по индексу Bartel и Ноттингемскому индексу активностей повседневной жизни [61]. A Van Den Borst V. с коллегами в исследовании 124 пациентов с COVID-19 (46 из них с тяжелым или критическим заболеванием) обнаружили, что психические или когнитивные функции не коррелировали с тяжестью заболевания [17]. Наконец, стационарная реабилитация была связана со значительным улучшением памяти и когнитивной функции в когорте пациентов, госпитализированных с COVID-19, при этом 90% были выписаны домой после стационарного лечения [49], что свидетельствует об эффективности мультидисциплинарной помощи для выздоровления от COVID-19 в целом и профилактики постковидных когнитивных расстройств.

Перспективы самостоятельного восстановления когнитивных нарушений достаточно часто встречаются в специализированной литературе. При этом некоторые исследователи сообщают о значительном выздоровлении большинства пациентов с постковидными когнитивными расстройствами уже через 1 месяц [10,46]. Вместе с тем Rass V. с соавт. сообщают о 23% респондентов, имевших когнитивный дефект (подтвержденный по шкале MoCA) через 3 месяца после выздоровления; данный процент был увеличен до 50% среди лиц с признаками поражения ЦНС в острой фазе заболевания COVID-19 [57]. В крупном исследовании с участием 120 участников с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести показано, что 98,3% (118/120) имели нормальное когнитивное функционирование через 4 месяца наблюдения. Однако, как справедливо подчеркивается в выводах исследования, в этой группе был относительно низкий уровень сопутствующих заболеваний (15% гипертония, 8,3% ожирение, 3,3% диабет) и редко требовалась дополнительная кислородная терапия (1,6%) [41]. Кроме того, среди выживших после COVID-19 наблюдалась более высокая частота деменции по сравне-

нию с теми, кто болел гриппом или другими вирусными респираторными инфекциями [61]. На сегодняшний день есть опасения, что COVID-19 может вызывать или усугублять дегенеративные неврологические заболевания, такие как болезнь Альцгеймера [37]. Риск болезни Альцгеймера может косвенно увеличиваться из-за респираторной дисфункции, поскольку гиперфосфорилирование тау-белка усиливается гипоксией [67].

Восстановление пациентов с последствиями COVID-19, в том числе, с когнитивными нарушениями, является важной задачей практической медицины. Бесспорно, система реабилитации должна быть комплексной, включать медикаментозные и немедикаментозные методы. Вместе с тем на фоне общих немедикаментозных рекомендаций восстановительного лечения в доступной литературе мы не обнаружили четких терапевтических стратегий или исследований, посвященных лечению постковидных когнитивных расстройств. Также, бесспорно, среди медикаментозных средств целесообразным является применение препаратов патогенетической направленности. Среди возможных точек приложения патогенетической терапии последствий COVID-19 можно выделить эндотелиальные и гемореологические проблемы церебральной микроциркуляции [4], нарастающий воспалительный дисбаланс и, как следствие, гибель нейронов головного мозга, в том числе, составляющих холинергическую трансмиссию, играющую ведущую роль в формировании когнитивных расстройств [3]. Взаимодействие нейропептидов различных классов с центральными структурами холинергической системы представляет особый интерес в связи с участием этих гуморальных регуляторных систем в контроле когнитивных, мнестических и ноцицептивных процессов.

Учитывая патогенетический субстрат когнитивного снижения при постковидной энцефалопатии в виде дефицита холинергической трансмиссии, целесообразно использовать препараты, ориентированные на активацию и восполнение дефекта медиаторных систем, в том числе, связанных с гибелью холинергических нейронов [9]. С целью повышения уровня ацетилхолина используются различные молекулы: предшественники холина, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, агонисты никотиновых рецепторов и антагонисты M2 рецепторов [7].

Среди предшественников холина особое место занимает холина альфосцерат (Глиатилин) благодаря его доказанной эффективности в лечении цереброваскулярных и нейродегенеративных поражений центральной нервной системы. Глиатилин является холиномиметиком центрального действия с преимущественным влиянием на центральную нервную систему. Согласно данным мета-анализа, посвященного эффективности ноотропных препаратов, холина альфосцерат является наиболее активным из холин-содержащих фосфолипидов в повышении уровня ацетилхолина в головном мозге [24].

В ряде исследований приведены данные, что повышение выделения ацетилхолина в гиппокампе на фоне приема Глиатилина коррелировало с улучшением памяти и внимания, а также аффективных и общемозговых симптомов (усталость, головокружение) [53]. Применение Глиатилина в питьевой форме по 600 мг (7 мл) два раза в день в течение трех месяцев у 283 пациентов с вторичными выраженными когнитивными нарушениями достоверно показало положительное влияние на когнитивные функции (тест «Пять слов», «Рисование часов», пробы Шульце, шкалы MMSE и др.), что имело корреляционную связь с показателями инструментальных методов, так было выявлено улучшение показателей ЭЭГ и улучшение кровотока на интракраниальном уровне [8]. Применение Глиатилина у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами может использоваться в виде монотерапии, либо в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Использование комбинаций указанных средств в экспериментах показывают больший уровень ацетилхолина в мозге, особенно в области гиппокампа, чем при использовании монотерапии ингибиторами АХЭ [15, 64]. Глиатилин имеет доказанный профилактический и лечебный эффект при развитии когнитивных нарушений у пожилых пациентов, а также проявлений психоорганического синдрома [1]. А комбинация приема с ингибитором холинэстеразы у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями показывает более низкие поведенческие нарушения, чем в группе монотерапии донепезилом [19].

Глиатилин улучшает церебральную микроциркуляцию, усиливает метаболические процессы и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга [29]. В клинических исследованиях, посвященных когнитивной дисфункции, связанной с патологией микроциркуляторного русла головного мозга, Глиатилин продемонстрировал высокую эффективность с улучшением когнитивных функций, снижением психоэмоциональных нарушений (таких как дезориентация, устный счет, эмоциональная лабильность, раздражительность, безразличие к окружающей среде и др.) [2, 51].

Холинергическая передача нервного импульса играет важную роль во многих процессах, происходящих в головном мозге. На сегодняшний день огромный интерес представляют работы, посвященные участию холинергической трансмиссии в подавлении воспалительной цитокиновой реакции, названная «холинергическим противовос-

палительным путем» [65]. Так, в экспериментах, посвященных нейропротекции, было установлено, что использование Глиатилина предотвращало гибель нервных клеток и патологическую активацию глии [63]. Кроме того Глиатилин оказывает также прямой нейропротективный эффект и восстанавливает гематоэнцефалический барьер [62]. При применении Глиатилина в экспериментальных исследованиях ишемии головного мозга выявлено снижение активности каспаз и прокаспаз, уменьшение потери фосфолипидов и снижение образования полиненасыщенных жирных кислот, включая арахидоновую кислоту, замедление процессов перекисного окисления липидов [58].

#### Заключение

Появляется все больше данных о поражении ЦНС при COVID-19, одним из социально значимых проявлений которого являются когнитивные расстройства. Только своевременная диагностика и современная патогенетическая терапия способны существенно снизить риск развития тяжелых когнитивных расстройств. Следует отметить, что Глиатилин (Холина альфосцерат) является на сегодняшний день одним из наиболее ориентированных препаратов не только на восстановление физиологического уровня внутримозгового ацетилхолина, но и на уменьшение биохимических и электрофизиологических последствий постковидных когнитивных расстройств.

#### Список сокращений

COVID-19 — Новая коронавирусная инфекция  
 FAB (Frontal Assessment Battery) — батарея лобных тестов  
 MERS (Middle-East Respiratory Syndrome) — Ближневосточный респираторный синдром  
 MMSE (Mini Mental State Examination) — Краткая шкала оценки психического статуса  
 MoCA (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская шкала оценки когнитивных функций  
 SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) — Тяжелый острый респираторный синдром  
 АХЭ — Ацетилхолинэстераза  
 ВОЗ — всемирная организация здравоохранения  
 МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра  
 ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция  
 ЦНС — центральная нервная система

#### Литература / References

1. Балунов О.А., Захаров Д.В. Динамика показателей функционального состояния и качества жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в процессе лечения. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2007; 2:12-15.

Balunov OA, Zakharov DV. Dynamics of indicators of functional state and quality of life in patients with discirculatory encephalopathy on-treatment. *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2007; 2:12-15. (In Russ.).

2. Балунув О.А., Михайлов В.А., Садов О.Г., Алемасова А.Ю. Эффективность глиатилина в системе реабилитационных мероприятий у постинсультных больных с мнестико-интеллектуальными нарушениями. — В кн.: Сосудистая патология нервной системы. СПб. 1998.  
Balunov O.A., Mikhailov V.A., Sadov O.G., Alemasova A.Yu. Effektivnost' gliatilina v sisteme reabilitacionnyh mero priyatij u postinsul'tnyh bol'nyh s mnestiko-intellektual'nymi naru sheniyami. — V kn.: Sosudistaya patologiya nervnoj sistemy. SPb. 1998. (In Russ.).
3. Гомазков О.А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза. Нейрохимия. 2007; 24(2):101-120.  
Gomazkov OA. Growth And Neurotrophic Factors In The Regulation Of Stem Cell Transformation And Neurogenesis. Neirohimiya. 2007; 24(2):101-120. (In Russ.).
4. Захаров Д.В., Михайлов В.А. Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016; 3:103-108.  
Zakharov DV, Mikhailov VA. Cerebral microcirculation problems as a therapeutic target. Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2016; 3:103-108. (In Russ.).
5. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): течение и отдаленные последствия. Бюллетень науки и практики. 2021; 7(9):271-291.  
Murkamilov IT, Aitbaev KA, Murkamilova ZhA. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Course and Long-term Consequences. Byulleten' nauki i praktiki.. 2021; 7(9):271-291. (In Russ.). doi:10.33619/2414-2948/70/24
6. Состояние после COVID-19 (U09) [https://mkb-10.com]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); версия 2019 [обновлено в декабре 2020]. Доступно: https://mkb-10.com/index.php?pid=23014
7. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2014; 13(286):14-19.  
Chukanova EI, Chukanova AS. Specific mechanisms of the pathogenesis of the formation of cerebrovascular insufficiency. Farmateka. 2014; 13(286):14-19. (In Russ.).
8. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Холина альфосцерат (Делецит) как одно из направлений лечения когнитивных расстройств. Медицинский алфавит. 2016; 2(14(277)):12-16.  
Chukanova EI, Chukanova AS. Choline alfoscerate (Delecit) as one of the treatment landscape for cognitive disorders. Meditsinskii alfavit. 2016; 2(14(277)):12-16. (In Russ.).
9. Aguglia E, Ban TA, Panzarasa RM, Borra S, Fietland OK. Choline alphoscerate in the treatment of mental pathology following acute cerebrovascular accident. *FunctNeurol.* 1993; 8(Suppl.):5-24.
10. 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). doi:10.1371/journal.pone.0246590
11. Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2020; 198. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106116
12. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2020; 12. doi:10.3389/fnagi.2020.588872
13. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurology International.* 2021; 13(1). doi:10.3390/neurolint13010010
14. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, el Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020; 7(12). doi:10.1093/ofid/ofaa509
15. Amenta F, Tayebati S. Pathways of Acetylcholine Synthesis, Transport and Release as Targets for Treatment of Adult-Onset Cognitive Dysfunction. *Current Medicinal Chemistry.* 2008; 15(5). doi:10.2174/092986708783503203
16. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2021; 92(5). doi:10.1136/jnnp-2020-325173
17. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases.* 2021; 73(5). doi:10.1093/cid/ciaa1750
18. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances.* 2020; 6(31). doi:10.1126/sciadv.abc5801
19. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA. Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2002; 203-204. doi:10.1016/S0022-510X(02)00283-6
20. del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a

- population cohort. *European Journal of Neurology*. 2021; 28(10).  
doi:10.1111/ene.14775
21. Carod Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Revista de Neurología*. 2021; 72(11).  
doi:10.33588/rn.7211.2021230
  22. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in Immunopathology*. 2017; 39(5).  
doi:10.1007/s00281-017-0639-8
  23. Clark IA, Vissel B. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. *Seminars in Immunopathology*. 2017; 39(5).  
doi:10.1007/s00281-017-0628-y
  24. Colucci L, Bosco, Amenta, Fasanaro, Ziello, Rea. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *Journal of Experimental Pharmacology*. Published online December 2012.  
doi:10.2147/JEPS35326
  25. COVID-19. World Health Statistics. Geneva: World Health Organization; 2021 <https://www.who.int/Data/Gho/Publications/Worldhealth-Statistics>, Accessed 31 August 2021).
  26. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivite MH, Chwyszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19—A Review on Objective Test Data. *Frontiers in Neurology*. 2021; 12.  
doi:10.3389/fneur.2021.699582
  27. Desforges M, le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019; 12(1).  
doi:10.3390/v12010014
  28. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55(11):1621-1626.  
doi:10.1212/WNL.55.11.1621
  29. Everitt BJ, Robbins TW. CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEMS AND COGNITION. *Annual Review of Psychology*. 1997; 48(1).  
doi:10.1146/annurev.psych.48.1.649
  30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12(3):189-198.  
doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
  31. Goërtz YMJ, van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*. 2020; 6(4).  
doi:10.1183/23120541.00542-2020
  32. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. Published online August 11, 2020.  
doi:10.1136/bmj.m3026
  33. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020; 12(1).  
doi:10.1186/s13195-020-00640-3
  34. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021; 397(10270).  
doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
  35. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA*. 2010; 304(16).  
doi:10.1001/jama.2010.1553
  36. Jackson JC, Hopkins RO, Miller RR, Gordon SM, Wheeler AP, Ely EW. Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis, and Cognitive Decline: A Review and Case Study. *Southern Medical Journal*. 2009; 102(11).  
doi:10.1097/SMJ.0b013e3181b6a592
  37. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020; 75(11).  
doi:10.1093/gerona/glaa131
  38. Landi F, Gremese E, Bernabei R, et al. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020; 32(8).  
doi:10.1007/s40520-020-01616-x
  39. Lindlau A, Widmann CN, Putensen C, Jessen F, Semmler A, Heneka MT. Predictors of hippocampal atrophy in critically ill patients. *European Journal of Neurology*. 2015; 22(2).  
doi:10.1111/ene.12443
  40. de Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLOS ONE*. 2020; 15(10).  
doi:10.1371/journal.pone.0239570
  41. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395(10224).  
doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
  42. Manousakis G, Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL. The interface between stroke and infectious disease: Infectious diseases leading to stroke and infections complicating stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009; 9(1).  
doi:10.1007/s11910-009-0005-x
  43. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, de Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *Journal of Neurology*. 2021; 268(12).  
doi:10.1007/s00415-021-10579-6
  44. McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK. The Review of "The relationship between encephala-

- litis lethargica and influenza: A critical analysis.* *Journal of Neurovirology.* 2008; 14(3). doi:10.1080/13550280801995445
45. 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. *Nature Neuroscience.* 2021; 24(2). doi:10.1038/s41593-020-00758-5
  46. Monti G, Leggieri C, Fominskiy E, et al. Two-months quality of life of COVID-19 invasively ventilated survivors; an Italian single-center study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2021; 65(7). doi:10.1111/aas.13812
  47. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005; 53(4): 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
  48. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2021; 102(1). doi:10.1016/j.apmr.2020.09.376
  49. Olezene CS, Hansen E, Steere HK, et al. Functional outcomes in the inpatient rehabilitation setting following severe COVID-19 infection. *PLOS ONE.* 2021; 16(3). doi:10.1371/journal.pone.0248824
  50. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *Journal of the Neurological Sciences.* 2021; 420. doi:10.1016/j.jns.2020.117271
  51. Oveisgharan S, Hachinski V. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia. *Archives of Neurology.* 2010; 67(2). doi:10.1001/archneurol.2009.312
  52. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *New England Journal of Medicine.* 2013; 369(14). doi:10.1056/NEJMoa1301372
  53. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2001; 122(16). doi:10.1016/S0047-6374(01)00312-8
  54. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of Medical Research.* 2021; 52(6). doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.010
  55. Qin Y, Wu J, Chen T, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *Journal of Clinical Investigation.* 2021; 131(8). doi:10.1172/JCI147329
  56. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021; 31. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100683
  57. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *European Journal of Neurology.* 2021; 28(10). doi:10.1111/ene.14803
  58. Scapicchio PL. Revisiting choline alfoscerate profile: a new perspective, role in dementia? *International Journal of Neuroscience.* 2013; 123(7). doi:10.3109/00207454.2013.765870
  59. Soriano JB, Diaz J v, Marshall J, Murthy S, Relan P. A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus, 6 October 2021. (2021). WHO/2019-nCoV/Post\_COVID-19\_condition/Clinical\_case\_definition/2021.1
  60. Starke R, Chalouhi N, Ali M, et al. The Role of Oxidative Stress in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture. *Current Neurovascular Research.* 2013; 10(3). doi:10.2174/15672026113109990003
  61. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5). doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5
  62. Tayebati S, Amenta F, Tomassoni D. Cerebrovascular and Blood-Brain Barrier Morphology in Spontaneously Hypertensive Rats: Effect of Treatment with Choline Alfoscerate. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets.* 2015; 14(3). doi:10.2174/1871527314666150225140855
  63. Tomassoni D, Avola R, Mignini F, Parnetti L, Amenta F. Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats. *Brain Research.* 2006; 1120(1). doi:10.1016/j.brainres.2006.08.068
  64. Tommasina C, Manzano M, Novello P, Pastorino P. Studio clinico dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità della colina alfoscerato in 15 soggetti con compromissione delle funzioni cognitive successiva ad ischemia cerebrale focale acuta. *Rivista di Neuropsichiatria e Scienze Affini.* 1991; 37:21-28.
  65. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002; 420(6917). doi:10.1038/nature01321
  66. Warren-Gash C, Forbes HJ, Williamson E, et al. Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2019; 9(1). doi:10.1038/s41598-019-41218-w



67. Wen Y, Yang S, Liu R, Simpkins JW. Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Research*. 2004; 1022(1-2). doi:10.1016/j.brainres.2004.05.106
68. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization. WHO; 2021. [cited 31 august 2021]. Available: <https://Covid19.Who.Int/>
69. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*. 2020; 2(2). doi:10.1093/braincomms/fcaa205
70. Zlatar ZZ, Muniz M, Galasko D, Salmon DP. Subjective Cognitive Decline Correlates With Depression Symptoms and Not With Concurrent Objective Cognition in a Clinic-Based Sample of Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series B*. 2018; 73(7). doi:10.1093/geronb/gbw207

#### **Сведения об авторах:**

**Захаров Денис Валерьевич** — д.м.н., врач-невролог, заведующий отделением интегративной терапии больных нейропсихиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019. e-mail: zaharov\_dv@mail.ru

**Буряк Юлия Владимировна** — врач-невролог отделения интегративной терапии больных нейропсихиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019. e-mail: buryak-yulya@mail.ru

Поступила 15.11.2021

Received 15.11.2021

Принята в печать 15.12.2021

Accepted 15.12.2021

Дата публикации 25.12.2021

Date of publication 25.12.2021