INJ
МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПРАКТИКУЮЧОМУ НЕВРОЛОГУ
/TO PRACTICING NEUROLOGIST/

УДК 616.988:578.834+616.89-008.45 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569*

Копчак О.О.
ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Особливості когнітивних порушень при COVID-19

Резюме. *У статті детально висвітлені патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у хворих на COVID-19, описані особливості когнітивної дисфункції залежно від періоду й тяжкості захворювання, вираженості гіпоксії, застосування штучної вентиляції легенів. Зазначено, що розуміння патогенетичних аспектів, що лежать в основі розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19, є надзвичайно важливим для їх адекватної корекції. Наголошено на доцільності застосування чутливих інструментів когнітивного тестування для моніторингу результатів функціонального відновлення хворих на COVID-19; на необхідності проведення оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції в пацієнтів з COVID-19. Розглянуто місце препаратів з мембраностабілізуючими, нейропротекторними й антиоксидантними властивостями й наведено патогенетичне обґрунтування доцільності їх застосування для лікування когнітивних порушень при COVID-19.*
Ключові слова: *когнітивні порушення; COVID-19; патогенез; клініка; діагностика; лікування*

Пандемія COVID-19 справила надзвичайно потужний вплив на систему охорони здоров'я в усьому світі, результатом чого стали мільйони смертей від коронавірусної хвороби [1]. Відомо, що когнітивний дефіцит виникає досить часто і має постійний інвалідизуючий характер у пацієнтів, які перенесли тяжкі критичні захворювання [2, 3]. Когнітивні порушення (КП) поряд з психіатричними й психосоціальними розладами є поширеним ускладненням COVID-19 [1]. Різні фактори, пов'язані із захворюванням і його лікуванням, можуть сприяти виникненню когнітивного дефіциту. До них належать гіпоксія, штучна вентиляція легенів, седація, делірій, цереброваскулярні події і запалення [4–7].

Для розуміння нейропатогенезу COVID-19 велике значення має визначення шляхів вірусної нейроінвазії, що включають транссинаптичний перенос через інфіковані нейрони, потрапляння через нюховий нерв, зараження ендотелію судин або міграцію лейкоцитів через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [8]. Існує два можливі механізми поширення SARS-CoV-2 через гематоенцефалічний бар'єр. ГЕБ складається з ендотелію судин, астроцитів, перицитів і позаклітинного матриксу [9]. Судинні ендотеліальні клітини сполучені щільними з'єднаннями, вони регулюють проникність ГЕБ. Перший механізм полягає в зараженні й транспортуванні через ендотеліальні клітини судин. Другий механізм — це зараження лейкоцитів, які проходять через ГЕБ, його називають механізмом троянського коня [10]. Він добре описаний при ВІЛ, коли заражені імунні клітини переходять із крові через ГЕБ і заражують центральну нервову систему (ЦНС) [11]. Системне запалення, що характеризує COVID-19, імовірно, збільшує проникність ГЕБ, тим самим дозволяючи інфікованим імунним клітинам, цитокінам і вірусу проникати в ЦНС [12].

Висока вірулентність SARS-CoV-2 може бути обумовлена значною спорідненістю вірусного білка S1 до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) 2 на клітинах господаря [13, 14]. Наявність рецептора АПФ-2 у тканинах визначає вірусний клітинний тропізм у людей, у яких АПФ-2 експресується в епітелії дихальних шляхів, клітинах нирок, тонкому кишечнику, паренхімі легенів та ендотелії судин у всьому тілі та широко — в ЦНС (нейронах, астроцитах і олігодендроцитах). Експресія рецепторів АПФ-2 у високій концентрації також відбувається в чорній субстанції, шлуночках, середній скроневій звивині, задній поясній звивині й нюховій цибулині [15]. При COVID-19

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Копчак Оксана Олегівна, доктор медичних наук, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, 02099, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: O. Kopchak, MD, PhD, Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Boryspilska st., 2, Kyiv, 02099, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

спостерігається зміна балансу між класичною і регуляторною частинами ренін-ангіотензинової системи (РАС). Відомо, що ангіотензин II утворюється за допомогою розщеплення ангіотензину I, опосередкованого АПФ-1. Зв'язування ангіотензину II з рецепторами AT1R усередині судин не тільки індукує звуження судин, але й впливає на проникність судин і сприяє нейрозапаленню й оксидативному стресу в ЦНС. За звичайних обставин цьому протидіє активність АПФ-2, що призводить до продукції Ang-1-9 і Ang-1-7 та активації рецептора MasR. Інтерналізація або розщеплення мембранозв'язаного АПФ-2 після зв'язування й потрапляння клітин вірусу SARS-CoV-2 призводить до зниження регуляторного рівня РАС і надмірного впливу класичного РАС, викликаючи дисфункцію судин, запалення, окиснювальний стрес і травму ЦНС при COVID-19 [13]. Отже, зростання співвідношення Ang II : Ang-1-7, що настає після ендоцитозу АПФ-2, може спричиняти хронічну втрату функцій ураженої тканини мозку й відігравати роль у генезі нервово-психічних симптомів при COVID-19, а також індукувати нейродегенерацію [16]. Дані досліджень попередніх років показали, що Ang-1-7 і його рецептор MasR у ділянці гіпокампа можуть відгравати ключову роль у забезпеченні нормальної пам'яті [17]. Відповідно в дослідженні *in vivo* на тваринних моделях за умови гіпоекспресії АПФ-2 продемонстровано погіршення пам'яті й когнітивних функцій, а також посилений синтез реактивних форм кисню й одночасне зменшення продукції нейротрофічного фактора мозку [18]. Ці зміни регресували після введення Ang-1-7, що свідчить про важливу роль біохімічного сигналу, опосередкованого MasR, у позитивній модуляції цих функцій мозку [17]. Отже, запропоновано четвертий можливий механізм патогенезу інфекції SARS-CoV-2, пов'язаний зі зв'язуванням вірусу з АПФ-2, що супроводжується зниженням регуляції експресії цього рецептора й змінами динамічного балансу між двома рукавами РАС: АПФ/Ang II/AT1R із прозапальною активністю й АПФ-2/Ang-1-7/MasR із протизапальними властивостями. Спираючись на ці докази, висунули гіпотезу, що процес інвазії SARS-CoV-2 у ЦНС може пояснити виникнення або загострення деяких типових нервово-психічних розладів у людей похилого віку, включно з когнітивними порушеннями при хворобі Альцгеймера. Саме при таких станах, як хвороба Альцгеймера, судинні когнітивні порушення й когнітивні порушення після інсульту, вісь АПФ/Ang II/AT1R переважає, збільшуючи й прискорюючи розвиток когнітивних порушень [13, 19–21]. Крім того, особи з APOE ε4 також мають найнижчу активність АПФ-2, що підвищує ризик розвитку COVID-19 у них [22]. Сучасна терапія COVID-19 зосереджена на підтримці функції дихання, запобіганні тромбозу й зменшенні імунної активації. Оскільки АПФ-2 є рецептором для SARS-CoV-2, а інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину збільшують експресію АПФ-2, спочатку вважалося, що їх застосування може посилити COVID-19. Нещодавні дослідження натомість дозволили припустити, що ці ліки мають захисні властивості [22].

Біла речовина головного мозку, що має важливе значення для нормального когнітивного функціонування, особливо вразлива щодо ішемічного ураження при COVID-19. Є докази того, що церебральна гіпоперфузія прискорює накопичення амілоїду-β (Aβ) і пов'язана з патологією тау-білка й TDP-43, а шляхом індукування фосфорилювання α-синуклеїну ішемія може також збільшити ризик розвитку деменції з тільцями Леві. Отже, COVID-19, імовірно, залишить несподівану спадщину довгострокових неврологічних ускладнень у значної кількості пацієнтів, які вижили. Спостереження за станом когнітивних функцій пацієнтів з COVID-19 буде важливим, особливо для тих хворих, у яких розвиваються цереброваскулярні й неврологічні ускладнення під час гострої хвороби [22].

Дані останніх досліджень вказують на важливу роль цитокінового шторму й запалення з підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ) у розвитку клінічних проявів у пацієнтів із COVID-19 [23]. Встановлено, що активація запалення нерозривно пов'язана з когнітивною дисфункцією [24]. Крім того, більш високі рівні запалення виявлено в людей похилого віку з гіршими показниками когнітивних функцій [25], що узгоджується з даними щодо значного взаємозв'язку між концентрацією СРБ і довготривалим когнітивним зниженням у великій вибірці пацієнтів [26]. Виявлено суттєву кореляцію між тривалими змінами функції уваги й рівнями СРБ у пацієнтів з COVID-19 при їх надходженні до стаціонару [27]. У літературі є дані щодо наявності вірогідної кореляції рівнів СРБ із порушенням вербальної швидкості й виконавчою дисфункцією, здатністю підтримувати увагу [28–30]. Вищезазначене вказує на те, що деякі аспекти когнітивних порушень при COVID-19 можуть бути пов'язані з підвищенням вмісту СРБ, а отже, із запальним процесом, тому можливе прогнозування стану когнітивних функцій у пацієнтів з COVID-19 шляхом вимірювання рівня СРБ [27].

У літературі на сьогодні з'являється все більше даних щодо стану когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у різні періоди захворювання залежно від його тяжкості, виду вентиляційної терапії, віку хворих. У дослідженнях попередніх років проаналізовано стан когнітивних функцій у пацієнтів, які мали гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і перебували на штучній вентиляції легенів (ШВЛ). Виявлено, що від 70 до 100 % тих, хто пережив ГРДС, мають когнітивні порушення при виписці з лікарні, що включають порушення уваги, швидкості обробки інформації, пам'яті й виконавчих функцій [31, 32]. Низький рівень PaO_2 асоціювався з довготривалими когнітивними порушеннями, особливо у сферах виконавчих функцій і при виконанні психомоторних завдань [33]. У дослідженні V. Beaud і співавт. описано два когнітивні профілі, що характеризують посткритичну гостру фазу тяжкого перебігу COVID-19: 1) нормальний бал за даними MoCA з тенденцією до нижчих показників у виконавчій сфері порівняно з іншими когнітивними функціями; 2) легкий і тяжкий дефіцит за MoCA зі значними порушеннями виконавчої функції, пам'яті, уваги й зорово-просторових функцій, але відносно збереженою орієнтацією і мовленням, при цьому наявність виконавчої дисфункції підтверджена балом за батареєю лобної дисфункції (FAB) [34]. Більше того, вираженість КП при тяжкому COVID-19 не корелювала з тривалістю ШВЛ і пере-

бування у відділенні інтенсивної терапії, а отже, і тяжкістю гострого захворювання, як і при ГРДС іншої етіології [35]. Однак виникнення делірію у відділенні інтенсивної терапії пов'язане з гіршими показниками когнітивних функцій у пацієнтів з COVID-19 [36]. Відповідно до даних літератури, структурні пошкодження, такі як ішемічні або гіпоксемічні ураження гіпокампа, ураження базальних гангліїв або мозочка, а також атрофія мозку (зокрема, гіпокампа) або порушення функціональних зв'язків, що часто трапляються в тих, хто пережив ГРДС, можуть сприяти виникненню когнітивної дисфункції [32, 37].

У дослідженні F. Alemanno та співавт. проведено оцінку стану когнітивних функцій пацієнтів у підгострому періоді захворювання, при цьому було враховано різні методи вентиляційної терапії і вік пацієнтів, які в гострому періоді COVID-19 лікувались у відділенні інтенсивної терапії [1]. Отримані в цьому дослідженні дані показали, що близько 80 % пацієнтів у підгострій фазі захворювання мали когнітивний дефіцит з порушенням зорово-просторового праксису й виконавчих функцій, коротко- і довготривалої пам'яті, абстрактного мислення, просторової орієнтації, близько 40 % пацієнтів страждали від легкої і середньої тяжкості депресії, при цьому тяжкість когнітивного дефіциту в пацієнтів корелювала з віком. Між групами, що отримували різну вентиляційну терапію, спостерігалася певна різниця щодо вираженості когнітивного дефіциту. Отримані дані вказують на те, що пацієнти, які отримали найагресивнішу вентиляцію із седацією, мали краще збережені когнітивні функції в підгострій фазі захворювання, що може бути зумовлено різницею в обсязі кисню, отриманого під час госпіталізації. Автори також припускають, що седація могла позбавити таких пацієнтів стресу, який могла спричинити тяжка хвороба [1]. Відомо, що гострий і хронічний стрес пов'язаний з активацією механізмів запалення й посиленою обробкою негативної інформації. Обидва явища передбачають розвиток симптомів депресії, які, у свою чергу, посилюють реакцію на запальний і когнітивний стрес [38]. Однак слід відзначити також, що пацієнти, яким була надана найбільш інвазивна допомога з боку органів дихання, також були наймолодшими. Автори визнають, що вік при цьому виступає чинником ризику розвитку нейропсихологічних порушень, пов'язаних з COVID-19 [1]. У результаті одномісячного спостереження за пацієнтами виявлено, що пацієнти з усіх груп, у яких застосовувались різні види вентиляції, частково відновили свої когнітивні порушення, особливо за даними MMSE, у той час як показники MoCA все ще демонстрували наявність дефіциту в більшості пацієнтів. Відмінності, що спостерігаються між показниками MMSE і MoCA, можуть бути пов'язані з вищою чутливістю MoCA щодо виявлення незначних змін у когнітивному функціонуванні [1]. У попередніх дослідженнях було продемонстровано низьку чутливість MMSE щодо виявлення когнітивних порушень при ГРДС [39]. У той же час упровадження чутливих інструментів когнітивного тестування, таких як MoCA, може допомогти краще оцінити когнітивні функції пацієнтів і, як наслідок, забезпечити кращий догляд і моніторинг результатів функціонального відновлення хворих на COVID-19 [1]. Той факт, що більшість пацієнтів все ще мали когнітивні порушення протягом одного місяця після виписки, свідчить про необхідність довготривалого лікування й моніторингу пацієнтів після COVID-19, що повинно включати нейропсихологічну підтримку й когнітивні тренування [1].

У дослідженні A. Jaywant і співавт. оцінювали стан когнітивних функцій у пацієнтів, які одужували від COVID-19 і потребували стаціонарної реабілітації перед випискою додому. Виявлено, що в таких хворих найбільше постраждали увага й виконавчі функції. При цьому негативні зміни наростали при посиленні вимог до залучення виконавчих функцій. Особливо виражені порушення стосувалися уваги, швидкості обробки інформації, короткотривалої робочої пам'яті, у той час як відстрочена пам'ять і розпізнавальна пам'ять не страждали. Отримані результати свідчать про залучення ділянок мозку, що мають стосунок до процесів виконавчого контролю, включно з префронтальною, тім'яною, поясною корою і стріатумом. При цьому після виключення впливу віку, відповідно до отриманих даних, було встановлено, що порушення уваги в пацієнтів не були суттєво пов'язані ні з тривалістю інтубації, ні з часом від екстубації [40]. Подібні результати отримані також дослідниками з Китаю [27]. Отже, дані щодо когнітивних порушень, асоційованих з COVID-19, вказують на порушення уваги й виконавчих функцій, що виявляються частіше, ніж розлади пам'яті [1, 27].

На сьогодні залишається незрозумілим, як довго зберігаються когнітивні порушення після COVID-19, у той же час виявлено, що госпіталізовані пацієнти з іншими респіраторними захворюваннями страждають від когнітивних розладів протягом декількох років [31]. Відповідно до даних H. Zhou та співавт., когнітивні порушення виявляються навіть у пацієнтів, які одужали від COVID-19, і, можливо, можуть бути пов'язані із запальними процесами, що лежать в їх основі [27]. Наявність тривалих когнітивних змін у пацієнтів після COVID-19 може бути пояснена «синдромом довготривалого COVID», що стосується тих пацієнтів, які все ще страждають від різних симптомів тижнями чи місяцями після закінчення захворювання [41–43]. Однак необхідні подальші дослідження для оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції в пацієнтів з COVID-19.

K.W. Miskowiaka та співавт. не виявили зв'язку між тривалістю періоду після виписки з лікарні й тяжкістю когнітивних порушень у своїх пацієнтів, однак у дослідженні запланована подальша оцінка когнітивних функцій обстежених пацієнтів через 12 місяців після виписки з лікарні, що дасть можливість краще зрозуміти, чи відбувається відновлення когнітивних функцій з плином часу. Автори зазначають, що когнітивні порушення були пов'язані зі ступенем тривалої легеневої дисфункції і респіраторними симптомами, а також з рівнем D-димеру під час гострої хвороби, що свідчить про потенційний зв'язок КП з обмеженою доставкою кисню до мозку. У даному дослідженні когнітивні порушення і пов'язане з ними зниження якості життя асоціювалися з вищим рівнем тривоги й депресії, а також порушенням функціонування на роботі, яке виявлене в більшої половини пацієнтів через чотири місяці після

виписки з лікарні, що вказує на нагальну потребу в систематичному скринінгу когнітивного функціонування й лікування пацієнтів зі стійкими когнітивними порушеннями після COVID-19 [44]. Відповідно до даних літератури, у пацієнтів після критичних станів за наявності порушення виконавчих функцій підвищується ризик виникнення депресивних розладів [45], і це важливо враховувати при обстеженні пацієнтів з виконавчою дисфункцією щодо можливості виникнення в них депресивних розладів після виписки зі стаціонару [40]. Цілком імовірно, що виявлений зв'язок між когнітивними порушеннями, тривожністю й депресією має двонаправлений характер: виражені когнітивні порушення посилюють тяжкість тривоги й депресії через труднощі з подоланням когнітивних проблем у повсякденному житті; водночас виражені симптоми тривоги й депресії погіршують результати когнітивних тестів. Саме тому слід приділяти увагу як когнітивним, так і емоційним розладам після тяжкого перебігу COVID-19. Зокрема, лікування, що покращує стан когнітивних функцій, може також сприяти стійкості пацієнтів до стресу і, отже, покращанню стану їх психічного здоров'я після госпіталізації з приводу COVID-19 [44, 46].

На нашу думку, лікування когнітивної дисфункції в пацієнтів після COVID-19 має бути диференційованим з урахуванням багатьох чинників (тяжкості КП, швидкості відновлення когнітивного дефіциту, віку пацієнтів, наявності судинних чинників ризику, цереброваскулярних і неврологічних ускладнень під час гострої хвороби, присутності емоційних розладів тощо) і повинно включати як немедикаментозну терапію (когнітивні тренування й когнітивна реабілітація), так і медикаментозні препарати. На сьогодні найбільш перспективним напрямком у лікуванні когнітивної дисфункції є вплив на систему нейротрансмітерів головного мозку. За даними сучасних досліджень встановлено, що ацетилхолін — один з найбільш важливих нейромедіаторів у системі забезпечення когнітивних функцій. Найбільша кількість холінергічних нейронів розташовується в ділянці базальних гангліїв, зокрема в ділянці ядра Мейнерта, де вони становлять приблизно 90 %. Базальні ганглії забезпечують холінергічну іннервацію кори великих півкуль, будучи сполучною ланкою між лімбіко-паралімбічною системою і неокортексом [47]. Водночас в основі розвитку когнітивної дисфункції при COVID-19 лежить вплив вірусу саме на структури лімбічної системи [15], а також встановлено, що в пацієнтів після ГРДС має місце ураження гіпокампа, базальних гангліїв [32, 37].

Згідно з даними клінічних досліджень, перспективним препаратом для лікування когнітивних порушень є холіну альфосцерат (Медотилін) [48–50]. Холіну альфосцерат є попередником ацетилхоліну й фосфатидилхоліну. При потраплянні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат. Холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервового збудження, що відіграє ключову роль у формуванні інтеграційних когнітивних функцій. Гліцерофосфат є попередником фосфатидилхоліну мембран нейронів і відіграє, отже, нейропротекторну й мембраностабілізуючу роль [51].

З огляду на важливу роль гіпоксії, процесів оксидативного стресу в патогенезі когнітивних розладів при COVID-19 ще одним важливим напрямком терапії у відновному періоді після перенесеної інфекції є застосування антиоксидантів. До препаратів цієї категорії належить етилметилгідроксипіридину сукцинат (Елфунат). Препарат проявляє як антиоксидантні, так і антирадикальні властивості, маючи широкий спектр впливу на різні механізми регуляції метаболічної активності клітин. Етилметилгідроксипіридину сукцинат є інгібітором вільнорадикальних процесів, що чинить мембранопротекторну, антигіпоксичну, стресопротекторну, ноотропну, протисудомну й анксіолітичну дію. Він підвищує резистентність організму до дії різних пошкоджувальних факторів, до кисневозалежних патологічних станів. Як препарат, що стабілізує мембрани клітин, Елфунат має модулюючий вплив на ферменти, пов'язані з мембранами (кальційнезалежну фосфодіестеразу, аденілатциклазу, ацетилхолінестеразу) рецепторних комплексів (бензодіазепінового, гамма-аміномасляної кислоти, ацетилхолінового), що посилює їх можливість зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспортуванню нейромедіаторів і покращанню синаптичної передачі. Препарат покращує енергетичний об'єм у клітині, активує енергосинтезуючі функції мітохондрій [52].

Отже, КП є поширеними ускладненнями COVID-19, у виникненні яких відіграють роль численні фактори: гіпоксія, штучна вентиляція легенів, седація, делірій, цереброваскулярні події і запалення. Розуміння патогенетичних аспектів, що лежать в основі розвитку КП у пацієнтів, які перенесли COVID-19, видається надзвичайно важливим для призначення адекватної їх корекції. Відповідно до даних літератури уточнено стан когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли COVID-19, у різні періоди захворювання залежно від його тяжкості, виду вентиляційної терапії, віку хворих. Когнітивна дисфункція в пацієнтів, які перенесли COVID-19, включає порушення уваги, швидкості обробки інформації, пам'яті й виконавчих функцій. Для адекватної оцінки когнітивної дисфункції в пацієнтів необхідне застосування чутливих інструментів когнітивного тестування, таких як MoCA, що сприятиме кращому моніторингу результатів функціонального відновлення хворих на COVID-19. Надзвичайно важливими та вкрай необхідними є подальші дослідження для оцінки довгострокового впливу SARS-CoV-2 на когнітивні функції в пацієнтів з COVID-19. Призначення лікування для відновлення КП у пацієнтів, які перенесли COVID-19, має бути патогенетично обґрунтованим з урахуванням багатьох чинників, мати диференційований характер та індивідуальний підхід до кожного конкретного пацієнта.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. 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.org/10.1371/journal.pone.0246590.

2. Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P. et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. Lancet Respir. Med. 2018. 6(3). P. 213-22. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6. PMID: 29508705; PMCID: PMC6709878.

3. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N. Engl. J. Med. 2013. 370(2). P. 185-6. doi: 10.1056/NEJMc1313886. PMID: 24401069.

4. Boulay C., Fafi-Kremer S., Castelain V. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. Crit. Care. 2020. 24(1). P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1. PMID: 32771053; PMCID: PMC7414289.

5. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry. 2020. 7(10). P. 875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.

6. Romero-Sánchez C., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. The ALBACOVID registry. Neurology. 2020. 95(8). e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937.

7. Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C. et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. Gen. Hosp. Psychiatry. 2020. 65. P. 47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008. 2020. 65. 47-53.

8. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol. 2020. 77(8). P. 101801027. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.

9. Bohmwald K., Gálvez N.M.S., Ríos M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Front. Cell. Neurosci. 2018. 12(386). P. 386. doi:10.3389/fncel.2018.00386.

10. Desforges M., Le Coupanec A., Brison E., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. Adv. Exp. Med. Biol. 2014. 807. P. 75-96. doi:10.1007/978-81-322-1777-06.

11. Kim W.-K., Corey S., Alvarez X., Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. J. Leukoc. Biol. 2003. 74(5). P. 650-656. doi:10.1189/jlb.0503207.

12. Sankowski R., Mader S., Valdés-Ferrer S.I. Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. Front. Cell. Neurosci. 2015. 9(28). P. 28. doi:10.3389/fncel.2015.00028.

13. Panariello F., Cellini L., Speciani M., De Ronchi D., Atti A.R. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. Front. Psychiatry. 2020. 11. P. 582345. doi: 10.3389/fpsyt.2020.582345.

14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020. 181(2). P. 271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

15. 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. P. 573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095.

16. Shang J., Wan Y., Luo C.et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proc Natl Acad Sci USA. 2020. 117. P. 11727-34. doi: 10.1073/pnas.2003138117.

17. Lazaroni T.L.N., Raslan A.C.S., Fontes W.R.P. et al. Angiotensin-(1—7)/Mas axis integrity is required for the expression of object recognition memory. Neurobiol. Learn. Mem. 2012. 97. P. 113-23. doi: 10.1016/j.nlm.2011.10.003.

18. Wang X.-L., Iwanami J., Min L.-J. et al. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. NPJ Aging Mech. Dis. 2016. 2. P. 16024. doi: 10.1038/npjamd.2016.24.

19. Kehoe P.G., Hibbs E., Palmer L.E., Miners J.S. Angiotensin-III is Increased in Alzheimer's Disease in Association with Amyloid-β and Tau Pathology. J. Alzheimers Dis. 2017. 58(1). P. 203-214. doi: 10.3233/JAD-161265. PMID: 28387670.

20. Miners J.S., Ashby E., Van Helmond Z. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2008. 34(2). P. 181-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00885.x.

21. Miners S., Ashby E., Baig S. et al. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. Am. J. Transl. Res. 2009. 1(2). P. 163-77. PMID: 19956428.

22. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. Alzheimers Res. Ther. 2020. 12(1). P. 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.

23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 3]. Lancet. 2020. 395(10223). P. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

24. Chakrabarty T., Torres I.J., Bond D.J., Yatham L.N. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder. J. Affect. Disord. 2019. 245. P. 679-685. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.018.

25. Duarte P.O., Duarte M.G.F., Pelichek A., Pfrimer K., Ferriolli E., Moriguti J.C., Lima N.K.C. Cardiovascular risk factors and inflammatory activity among centenarians with and without dementia. Aging Clin. Exp. Res. 2017. 29(3). P. 411-417. doi: 10.1007/s40520-016-0603-9.

26. Zheng F., Xie W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. Psychol. Med. 2018. 48(8). P. 1381-1389. doi: 10.1017/S0033291717003130.

27. Zhou H., Lu S., Chen J. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. J. Psychiatr. Res. 2020. 129. P. 98-102. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.

28. Vintimilla R., Hall J., Johnson L., O'Bryant S. The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: A cross-sectional study of the HABLE cohort. Medicine (Baltimore). 2019. 98(19). e15605. doi:10.1097/MD.0000000000015605.

29. Han H.B., Lee K.E., Choi J.H. Functional Dissociation of θ Oscillations in the Frontal and Visual Cortices and Their Long-Range Network during Sustained Attention. eNeuro. 2019. 6(6). ENEURO.0248-19.2019. doi:10.1523/ENEURO.0248-19.2019.

30. Mitko A., Rothlein D., Poole V. et al. Individual differences in sustained attention are associated with cortical thickness. Hum. Brain Mapp. 2019. 40(11). P. 3243-3253. doi:10.1002/hbm.24594.

31. 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 Lond. Engl. 2019. 23. 352. doi:10.1186/s13054-019-2626-z.

32. Wilcox M.E., Brummel N.E., Archer K. et al. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. Crit. Care Med. 2013. 41. S81-98. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16946.

33. Mikkelsen M.E., Christie J.D., Lanken P.N. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. 185. P. 1307-1315. doi:10.1164/rccm.201111-2025OC.

34. Beaud V., Crottaz-Herbette S., Dunet V. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry. 2021. 92. P. 67-568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173.

35. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. 171(4). P. 340-7. doi: 10.1164/rccm.200406-763OC.

36. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. Crit. Care. 2020. 24(1). P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.

37. Hopkins R.O., Gale S.D., Weaver L.K. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. Brain Inj. 2006. 20(3). P. 263-71. doi: 10.1080/02699050500488199.

38. Maydych V. The Interplay Between Stress, Inflammation, and Emotional Attention: Relevance for Depression. Front Neurosci. 2019. 13. P. 384. doi: 10.3389/fnins.2019.00384.

39. Pfoh E.R., Chan K.S., Dinglas V.D. et al. NIH NHLBI ARDS Network. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination. Crit. Care. 2015. 19(1). 220. doi: 10.1186/s13054-015-0934-5.

40. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S. et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. Neuropsychopharmacology. 2021. 15. 1-6. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.

41. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020. 324(6). P. 603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.

42. 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. e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.

43. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. BMJ. 2020. 371. m3981. doi: 10.1136/bmj.m3981.

44. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. Eur. Neuropsychopharmacol. 2021. 46. P. 39-48. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019.

45. Duggan M.C., Wang L., Wilson J.E. et al. The relationship between executive dysfunction, depression, and mental health-related quality of life in survivors of critical illness: Results from the BRAIN-ICU investigation. J. Crit. Care. 2017. 37. P. 72-79. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.023.

46. Vinkers C.H., van Amelsvoort T., Bisson J.I. et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. Eur. Neuropsychopharmacol. 2020. 35. P. 12-16. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.05.003.

47. Афанасьев В.В. Восстановление сознания и когнитивной функции — фармакологическое обоснование эффектов Глиатилина. Укр. неврол. журн. 2011. № 3. С. 98-100.

48. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? J. Neurol. Sci. 2007. 15. 257(1—2). P. 264-9. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.043.

49. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin. Ther. 2003. 25(1). P. 178-93. doi: 10.1016/s0149-2918(03)90023-3.

50. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Rea R., Traini E. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. J. Alzheimers Dis. 2014. 42(3). P. S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150.

51. Бачинская Н.Ю., Копчак О.О. Холинергическая стратегия в терапии когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. Міжнародний неврологічний журнал. 2014. № 2. С. 84-92. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2014_2_12.

52. Мексидол® в клинике и эксперименте: по итогам III Научно-практической олимпиады для практикующих специалистов по ЛС Мексидол®: Сб. статей. Под ред. В.С. Задионченко. ООО Бионика Медиа, 2019. 566 с.

Отримано/Received 09.04.2021
Рецензовано/Revised 20.04.2021
Прийнято до друку/Accepted 26.04.2021

O.O. Kopchak
PHEE "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Features of cognitive disorders in COVID-19

Abstract. The article details the pathogenetic mechanisms of cognitive impairment in patients with COVID-19, describes the features of cognitive dysfunction depending on the period and severity of the disease, the severity of hypoxia, the use of artificial lung ventilation. It is noted that understanding the pathogenetic aspects underlying the development of cognitive impairment in patients with COVID-19 is extremely important for their adequate management. The paper outlines the necessity of using sensitive cognitive testing tools for the dynamic surveillance and monitoring the results of functional recovery of patients with COVID-19; the need to assess the long-term impact of SARS-CoV-2 on cognitive function in patients with COVID-19. The place and pathogenetic substantiation of expediency of drugs with membrane-stabilizing, neuroprotective, and antioxidant properties for the treatment of cognitive disturbances at COVID-19 are considered.

Key words: cognitive impairment; COVID-19; pathogenesis; clinical picture; diagnosis; treatment