



Алексеев Ю.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Когнитивные нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 06.06.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: yuri654@gmail.com

Резюме

У многих пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, помимо характерного постинфекционного астенического синдрома, развивается комплекс когнитивных расстройств с преобладанием нарушений исполнительских функций и кратковременной памяти, иногда в виде ощущений «мозгового тумана». Эти нарушения встречаются у значительного числа переболевших, имеют неоднородную структуру, комплексный механизм и отличаются длительным персистирующим характером. Их особенность заключается в отсутствии четкой взаимосвязи с симптомами астенического круга, значительной распространенности по сравнению с другими постинфекционными нарушениями и требует разработки унифицированных подходов к их оценке с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Существует потребность в продолжении масштабных исследований, посвященных оптимизации комплексной нейрореабилитации пациентов с постковидными расстройствами, в оценке эффективности и безопасности потенциально эффективных средств восстановления и стимуляции когнитивных функций. Эти средства должны влиять на механизмы системного воспаления, гемореологические параметры и оказывать благоприятные нейропротекторные эффекты. Остается актуальным вопрос индивидуализированного прогноза и профилактики последствий коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, когнитивные нарушения, постковидный синдром, нейропротекторная терапия

Alekseenko Yu.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Cognitive Impairment after COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 06.06.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: yuri654@gmail.com

Abstract

Many patients after the COVID-19 infection, in addition to postinfectious asthenia, develop a complex of cognitive disorders with a predominance of impaired executive functions and short-term memory, sometimes in the form of "brain fog". Cognitive impairment occurs in a significant number of patients. They have a heterogeneous structure and a complex mechanism, usually characterized by long-term persistence. Their specific features are the lack of a clear relationship with the symptoms of asthenia, as well as a significant prevalence compared to other post-infectious disorders. All this requires the development of unified approaches to their assessment, considering the individual characteristics of patients. There is a need to continue large-scale studies to optimize the complex neurorehabilitation of patients with post-COVID-19 disorders, to evaluate the efficacy and safety of potentially effective therapeutic agents for the restoration and stimulation of cognitive functions. These pharmacological agents should control the mechanisms of systemic inflammation, hemorheological parameters and provide favorable neuroprotective effects. The individualized prognosis and prevention of the consequences of coronavirus infection remains an important problem.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, cognitive disorders, post-COVID syndrome, neuroprotection

После перенесенной коронавирусной инфекции у многих пациентов наблюдаются устойчивые астенические, эмоциональные, поведенческие, вегетативные и когнитивные нарушения (КН), совокупность которых предложено называть постковидным синдромом [1]. И, хотя их структура, взаимосвязь и распространенность продолжают уточняться, есть основания полагать, что этот сложный симптомокомплекс встречается значительно чаще, чем у пациентов, перенесших другие инфекционные заболевания. Он является причиной нарушения адаптации, ограничения продуктивности на работе и в конце концов приводит к существенному снижению качества жизни многих пациентов [2].

Повышенная утомляемость и чувство постоянной слабости – наиболее распространенные проявления как острого периода заболевания, так и его последствий. Астенический синдром также проявляется ограничением способности к продолжительному умственному и физическому напряжению, а также аффективными симптомами в виде раздражительности, эмоциональной лабильности [1]. Характерна повышенная возбудимость, которая быстро сменяется истощаемостью. Возможны депрессивные нарушения, чувство беспокойства, нарушения сна. Многие пациенты

жалуются на появление или учащение головных болей, головокружение, шум в голове. Почти всегда присутствуют разнообразные вегетативные нарушения: ощущение сердцебиения, учащение пульса и нестабильность артериального давления, орто- и клиностатические реакции, расстройства функций желудочно-кишечного тракта, кожные нарушения в виде локальной гиперемии, зуда, нарушений потоотделения и др. [3]. Характерные жалобы и соответствующая симптоматика возникают спустя некоторое время после начала заболевания и сохраняются в течение нескольких месяцев.

На фоне этой хорошо известной и достаточно распространенной картины постинфекционной астении и соматоформной дисфункции после перенесенной коронавирусной инфекции в структуре жалоб и поводов для обращения за помощью к специалистам совершенно особое место занимает симптомокомплекс КН, который нередко доминирует в изменениях самочувствия и ограничении дееспособности пациентов. КН после COVID-19 сложны и неоднородны. Известные закономерности патогенеза коронавирусной инфекции позволяют предполагать комплексный комбинированный характер поражения ЦНС с участием сразу нескольких прямых и опосредованных патологических механизмов [4, 5].

Нейротропные свойства вируса не исключают прямое повреждение элементов вещества мозга, эффекты избыточной активации провоспалительных цитокинов, развитие дисфункции эндотелия, включение механизмов гиперкоагуляции и иммуннопатологических механизмов, системных изменений в результате сепсиса, полиорганной недостаточности, дисметаболических нарушений и гипоксии [6].

С учетом разнообразия клинических форм, патогенетических вариантов и стадий патологического процесса можно полагать, что причинами нарушения когнитивной сферы могут быть как локализованные, так и диффузные повреждения ЦНС [7]. Развитие КН после некоторых COVID-19-ассоциированных поражений нервной системы (нарушения мозгового кровообращения, менингоэнцефалит, церебральный васкулит, острая некротизирующая энцефалопатия, энцефалопатия критических состояний, гипоксия и др.) может быть вполне объяснимо. Однако КН также достаточно часто возникают и у пациентов после относительно легкого течения коронавирусной инфекции.

Анализ особенностей развития КН при различных клинических вариантах COVID-19-ассоциированных поражений нервной системы позволяет выделить несколько наиболее типичных клинико-патогенетических и радиологических вариантов развития этого симптомокомплекса. Во-первых, КН могут быть следствием перенесенного нарушения мозгового кровообращения, что и определяет его особенности. Другой вариант связан с симметричным поражением глубинных отделов височных долей и структур лимбической системы, что, например, характерно для острой некротизирующей энцефалопатии и неизбежно приводит к развитию поведенческих и эмоциональных нарушений, расстройствам памяти. Несколько реже наблюдается когнитивная дисфункция, обусловленная многоочаговым поражением вещества полушарий головного мозга вследствие васкулопатий (васкулита). Существует также значительная группа пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в условиях отделения интенсивной терапии, респираторной поддержкой и развитием токсической, дисметаболической и постгипоксической энцефалопатии. Наконец, довольно распространенный вариант наблюдается у пациентов после нетяжелого течения инфекции без признаков очагового поражения нервной системы.

Таким образом, корректная оценка и интерпретация достаточно неоднородного феномена КН после перенесенной коронавирусной инфекции требует учета тяжести заболевания, распространенности и специфики поражения ЦНС в острой стадии болезни. Большое значение, безусловно, также имеют возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний и преморбидное состояние нейропсихологической сферы.

Комплекс субъективных психосоматических нарушений, которые часто возникают после перенесенной коронавирусной инфекции, не является полностью уникальным и принципиально отличным от других вариантов постинфекционных расстройств. Так называемый мозговой туман, или туман в голове, описывают как совокупность преимущественно КН в виде затруднения концентрации внимания, ухудшения памяти, сонливости, общей слабости и других неспецифических симптомов [8]. Эти жалобы часто сочетаются с изменениями настроения, эмоциональной лабильностью, раздражительностью, тревогой, дисфорией. Субъективное восприятие возникающих затруднений фиксации событий и переработки информации существенно зависит от выраженности тревоги и других проявлений заболевания.

Для оценки спектра и протяженности КН в различных исследованиях были использованы разнообразные нейропсихологические тесты как в режиме непосредственного обследования пациентов, так и в режиме опроса удаленно по телефону [1, 9]. При этом общие итоги нескольких десятков уже проведенных исследований говорят о необходимости стандартизации инструментов контроля нейропсихологической сферы, особенно в отношении длительного наблюдения и оценки динамики возникших нарушений, необходимости сопоставления объективных данных и субъективного восприятия изменения самочувствия пациентов. Нелишне при этом отметить трудоемкость и значительные временные затраты выполнения большинства вариантов тестирования, что ограничивает их использование в широкой медицинской практике и подчеркивает необходимость применения других практически удобных ориентиров.

Большинство исследований отмечают наличие у переболевших COVID-19 доминирования ухудшения исполнительских функций и краткосрочной памяти, а также трудности концентрации внимания, снижение скорости переработки информации, ухудшение ориентации и зрительно-пространственной координации, восприятия устной и письменной речи и др. [1, 10]. Отмечен также более высокий риск психиатрических последствий перенесенной инфекции, особенно у пожилых людей.

В целом изменение уровня известных маркеров поражения нейрональных и глиальных элементов мозговой ткани зависит от тяжести течения коронавирусной инфекции. Вместе с тем оценка динамики этих индикаторов патологического процесса не позволяет в полной мере объяснить закономерности формирования постковидных нарушений и прогнозировать развитие КН [1]. Методы нейровизуализации во многих случаях позволяют соотнести имеющиеся нейропсихиатрические последствия с тяжестью и конкретным клиническим вариантом поражения ЦНС острого периода коронавирусной инфекции. Они обнаруживают как диффузные изменения свойств вещества полушарий головного мозга, так и локализованные изменения в перивентрикулярном белом веществе, области таламуса, расширение периваскулярных пространств в области гиппокампа и базальных ганглиев [1]. Эти находки согласуются с предположением о том, что при коронавирусной инфекции

происходит поражение мелких сосудов головного мозга, эти поражения достаточно неоднородны, имеют длительный характер и пока неопределенный прогноз [11]. Структуру и динамику, отдаленные последствия этих COVID-19-ассоциированных поражений мелких сосудов головного мозга еще предстоит уточнить. Методы функциональной нейровизуализации обнаруживают у пациентов с коронавирусной инфекцией признаки гипометаболизма в области гиппокампа, других лимбических структурах, мозжечке, стволе мозга и лобно-теменных областях полушарий головного мозга [12].

Примерно у 80% пациентов коронавирусная инфекция протекает асимптомно или проявляется только гриппоподобными симптомами, что, однако, не исключает развития у них когнитивной дисфункции.

Сообщается о персистирующих нарушениях исполнительских функций и, в меньшей степени, ухудшениях памяти в течение по крайней мере трех месяцев после перенесенной инфекции у лиц молодого возраста с мягким течением заболевания при отсутствии других патологических состояний [13]. В некоторых исследованиях указывают на то, что постковидный синдром, по сравнению с другими постинфекционными состояниями, характеризуется более стойкой и длительной когнитивной дисфункцией в сравнении с сопутствующими признаками астении – аффективными нарушениями и чувством слабости [14]. Более 85% пациентов молодого и среднего возраста, половина которых перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме, отмечали ощущение «тумана в голове» начиная с первой недели заболевания с усилением к третьему месяцу. Признаки КН могут присутствовать около 7 месяцев более чем у 55% пациентов [9]. В целом, в отличие от других постинфекционных синдромов, КН после перенесенной коронавирусной инфекции в мягкой форме встречаются более часто, имеют определенные закономерности развития, могут персистировать длительное время и оказывают негативное влияние на функциональные возможности и работоспособность пациентов [15].

У 70–100% пациентов с тяжелым течением инфекции, особенно с респираторным дистрессом, отмечаются более серьезные и длительные КН [1, 5]. Действие гипоксии в таких случаях усугубляется другими патологическими эффектами – циркуляторными, дисметаболическими, токсическими, а также обездвиженностью, изоляцией и проч. Высокий уровень тревожности и депрессивные расстройства могут иметь существенное негативное влияние на восстановление когнитивной сферы, особенно у лиц старших возрастных групп.

Рекомендации по коррекции КН после перенесенной коронавирусной инфекции по понятным причинам основываются пока на преимущественно эмпирических данных [1]. Идет накопление опыта длительного ведения таких пациентов; оценка отдаленных последствий заболевания и эффективности применяемых мер коррекции потребует времени. Предполагают, что наиболее оптимальным и результативным является междисциплинарный подход с балансом в сторону преимущественно немедикаментозных и фармакологических воздействий, нацеленных на конкретный индивидуальный профиль КН. Наряду с возможностями психотерапии, дыхательной гимнастики, средствами физиотерапии и лечебной физкультуры, используется ряд средств фармакотерапии, которые уже зарекомендовали себя в восстановительной терапии нарушений функций нервной системы другого происхождения.

Традиционно в этих целях применяется нейропротекторная и вазоактивная терапия, которая обеспечивает комплексный многоуровневый эффект на разных этапах

нейрореабилитации [1, 6, 7]. Кроме того, продолжается поиск новых средств, которые могут быть полезны с учетом противовоспалительного и нейропротекторного эффектов [1, 2, 16]. Обнадёживающие данные получены и в отношении достаточно известного средства, синтезированного на основе алкалоида барвинка малого, с ранее установленными вазоактивным, нейропротекторным и противовоспалительным эффектами – винпоцетина – при лечении постковидного синдрома у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [17]. Использование винпоцетина (Кавинтона) в таких обстоятельствах является вполне обоснованным, поскольку он оказывает комплексное плейотропное действие на многие патофизиологические звенья и механизмы развития постковидного синдрома (улучшение церебральной микроциркуляции, предотвращение патологического ремоделирования сосудов головного мозга, улучшение метаболической активности нейронов и стимуляция нейропластичности) [6, 17, 18]. Он может оказаться особенно удобным и эффективным у лиц старшего возраста, а также пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, учитывая особенности его сосудистых и гемореологических эффектов [19].

Особенностью действия винпоцетина является его положительное влияние не только на когнитивные функции, но также на симптомы астенического круга. Собственный опыт использования винпоцетина у пациентов с постковидным синдромом и КН свидетельствует об улучшении самочувствия большинства пациентов и безопасности длительного приема (1–3 месяца) малых или умеренных доз препарата (15–30 мг/сут).

Существуют и другие нейропротекторные средства, применение которых может иметь обоснование при постковидном синдроме и результативность которых в настоящее время изучается: пирацетам, глицин, холина альфосцерат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метилэтилпиридинола гидрохлорид и др. [4–6]. Группа нейротропных витаминов (B_1 , B_6 , B_{12}) может быть также рекомендована для использования в рамках курса нейрореабилитации, поскольку они участвуют во многих механизмах регуляции функционального состояния ЦНС, процессах аксонального транспорта, передачи нервных импульсов по двигательным и чувствительным волокнам, регулируют баланс ноцицептивной и антиноцицептивной систем и проч.

■ ВЫВОДЫ

У многих пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, помимо характерного постинфекционного астенического синдрома, развивается комплекс КН с преобладанием нарушений исполнительских функций и кратковременной памяти, иногда в виде комплекса ощущений «мозгового тумана». Эти нарушения встречаются у значительного числа переболевших, имеют неоднородную структуру, комплексный механизм и отличаются длительным персистирующим характером. Когнитивная дисфункция после COVID-19 имеет определенную специфику и требует разработки унифицированных подходов к ее оценке с учетом различий в возрасте, тяжести заболевания и преморбидного состояния пациентов. С другой стороны, существует потребность в продолжении масштабных исследований, посвященных оптимизации программ комплексной нейрореабилитации пациентов с постковидными расстройствами, в оценке эффективности и безопасности потенциально эффектив-

ных средств восстановления и стимуляции когнитивных функций. Остается актуальным вопрос индивидуализированного прогноза и профилактики последствий коронавирусной инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kamchatnov P.R., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(10):636–641. Available at: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>. (in Russian)
2. Altuna M., Sánchez-Saudinós M.B., Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurology Perspectives*. 2021;1(Suppl. 1):16–24. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.005>
3. Larsen N.W., Stiles L.E., Miglis M.G. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci*. 2021;235:102841. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102841>
4. Martynov M.Yu., Bogolepova A.N., Yasamanova A.N. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):93–99. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193>. (in Russian)
5. Ostroumova T.M., Chernousov P.A., Kuznetsov I.V. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):126–130. Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-126-130>. (in Russian)
6. Golovacheva V.A., Tabeeva G.R., Kuznetsov I.V. Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):123–129. Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-123-129>. (in Russian)
7. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):11–21. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>. (in Russian)
8. Stefano G.B., Ptaček R., Ptackova H. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce "brain fog" and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit: Int Med J Exp Clin Res*. 2021;27:e930886. Available at: <https://doi.org/10.12659/MSM.930886>
9. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;101019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
10. Daroische R., Hemminghyth M.S., Eilertsen T.H. Cognitive Impairment After COVID-19 – A Review on Objective Test Data. *Front. Neurol*. 2021;12:699582. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.699582>
11. Lee M.-H., Perl D.P., Nair G. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;384(5):481–483. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>
12. Guedj E., Million M., Dudouet P. F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):592–595. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x>
13. Hellmuth J., Barnett T.A., Asken B.M. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021;27(1):191–195. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00954-4>
14. Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa205. Available at: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>
15. Hampshire A., Trendera W., Chamberlain S.R. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101044. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
16. Theoharides T.C., Cholevas C., Polyzoidis K. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021;47(2):232–241. Available at: <https://doi.org/10.1002/biof.1726>
17. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Butakova J.S. The open observational study of aceclofenac and vinpocetine effectiveness and tolerability in treatment of patients with chronic cerebrovascular disease after COVID-19 (AQUA study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):1–8. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111s1>. (in Russian)
18. Zhanga Yi., Lib J., Yana Ch. An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *European Journal of Pharmacology*. 2018;819:30–34. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.11.041>
19. Kozlovsky V.I. Vinpocetine (Cavinton forte) in the complex therapy of post-COVID syndrome in patients with grade II arterial hypertension. *Meditsinskie novosti*. 2021;11:46–50. (in Russian)