Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19

Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В.

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Неврологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, чрезвычайно многообразны. При этом в настоящее время имеется крайне мало данных о неврологических осложнениях перенесенного COVID-19. Появляется все больше публикаций о наличии такого осложнения, как когнитивные нарушения (КН). Анализируются КН у пациентов на фоне COVID-19 в период пребывания в стационаре и в дальнейшем. Обсуждаются возможные механизмы, которые могут играть роль в развитии КН у пациентов с COVID-19, в том числе гипервоспалительное состояние (цитокиновый шторм), коагулопатия, нейротропное действие вируса. Рассмотрена тактика ведения пациентов с КН в условиях коронавирусной инфекции и возможности их коррекции цитиколином (Нооцил®).

Ключевые слова: COVID-19; когнитивные нарушения; цитиколин.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Черноусов ПА, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130

Cognitive impairment in COVID-19 survivors

Ostroumova T.M., Chernousov P.A., Kuznetsov I.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119021, Russia*

The neurological manifestations of the novel coronavirus COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 are extremely diverse. At the same time, there is currently very little data on the neurological complications of COVID-19. There are more and more publications on the presence of a complication, such as cognitive impairment (CI). The latter is analyzed in patients with COVID-19 during their hospital stay and later on. The paper discusses possible mechanisms, including a hyperinflammatory state (cytokine storm), coagulopathy, and the neurotropic effect of the virus, which may play a role in the development of CI in patients with COVID-19. It considers management tactics for patients with CI in the presence of coronavirus infection and the possibility of their correction with citicoline (Noocil®).

Keywords: COVID-19, cognitive impairment, citicoline.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Chernousov PA, Kuznetsov IV. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130

Неврологические осложнения коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, крайне многообразны [1–3]. Так, при COVID-19 увеличивается риск развития инсульта, энцефалопатии, церебральных микрокровоизлияний и аутоиммунных заболеваний, например синдрома Гийена–Барре [1–4]. Учитывая, что на современном этапе все резервы здравоохранения были направлены на борьбу с пандемией и разработку вакцины, состояние пациентов, перенесших COVID-19, изучалось не так активно. Тем не менее в последнее время появляется все больше публикаций о таком грозном осложнении COVID-19, как когнитивные нарушения (КН). Факторы риска тяжелого течения COVID-19 и КН во многом сочетаются и включают в себя пожилой возраст, ожирение и наличие коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. Такие пациенты потенциально находятся в группе высокого риска развития КН во время и после различных воспалительных процессов [5], а также в свя-

зи с проводимой им анестезией [6]. Таким образом, люди, наиболее подверженные осложнениям COVID-19, потенциально также наиболее восприимчивы к развитию КН на фоне воспалительного процесса.

В опубликованной ранее работе [7] было показано, что КН у некоторых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) сохранялись в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Именно поэтому в настоящем обзоре нами было решено рассмотреть такое осложнение COVID-19, как КН.

КН у пациентов с COVID-19 в период госпитализации

Имеется ряд публикаций о развитии КН как манифестирующего симптома COVID-19, которое проявляется в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавшим госпитализации в отделение реанимации [7–11]. Так, по данным анализа базы данных [8] (153 паци-

ента с COVID-19, средний возраст — 71 год) у шести пациентов развились КН, описываемые авторами как «похожие на деменцию». По данным небольшого ретроспективного исследования [9] ($n=50$, средний возраст — $59,6 \pm 14,3$ года), у 26% пациентов развились эпилептические приступы, после которых у 24% обследованных отмечались нарушения краткосрочной памяти. Кроме того, длительное пребывание пациента в отделении реанимации, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), а также медикаментозная седация при ОРДС сами по себе являются факторами риска развития КН в дальнейшем [7]. Так, по данным французского исследования [10], у 15 (33%) из 45 пациентов с COVID-19 и ОРДС, выписанных из отделения реанимации, отмечались снижение концентрации внимания и зрительно-пространственные нарушения. Кроме того, в опубликованной серии клинических случаев [11] у четырех пациентов с COVID-19 тяжелого течения после выписки из отделения реанимации были выявлены нарушения памяти, у трех — нарушения функции лобных долей головного мозга, а у одного пациента — признаки нарушения управляющих функций. Отсутствие более точных данных о состоянии когнитивных функций (КФ) у госпитализированных пациентов можно объяснить тяжестью течения COVID-19, перегруженностью системы здравоохранения и отсутствием времени и возможности их оценки в условиях пандемии.

КН у пациентов, перенесших COVID-19

В настоящее время данных о когнитивных последствиях COVID-19 не так много, но, учитывая результаты изучения последствий предыдущих эпидемий, вызванных коронавирусами, можно предположить, что КН могут развиваться и сохраняться в течение года после перенесенной инфекции. Так, по данным метаанализа J.P. Rogers и соавт. [12], более 18% пациентов, перенесших коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) или тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV), имели снижение концентрации внимания и нарушения памяти на срок от 6 нед до 39 мес. Состояние КФ у пациентов, перенесших COVID-19, изучено крайне мало. В доступной литературе имеется лишь четыре публикации [13–16], в которых рассматривается данная проблема. Тем не менее КН могут развиваться не только у пожилых пациентов с тяжелым течением COVID-19 [10, 11], но и у более молодых пациентов, перенесших заболевание в легкой форме [13, 14].

Так, M.S. Woo и соавт. [13] провели кросс-секционное исследование, в котором сравнивались данные 18 пациентов, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести (10 женщин и 8 мужчин, средний возраст — 42,2 года) и 10 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев. КФ оценивали в среднем через 85 дней после выздоровления с помощью модифицированного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса (Modified Telephone Interview for Cognitive Status, TICS-M). Пациенты после перенесенного COVID-19, по сравнению с группой контроля, имели меньший средний балл по результатам телефонного интервью (38,83 и 45,8 балла соответственно; $p=0,0002$), в частности, в разделах, оценивавших внимание ($p=0,029$), беглость речи ($p=0,009$) и память ($p=0,004$). При этом не было выявлено статистически значимых взаи-

мосвязей с уровнем эмоциональных расстройств и/или усталости, длительностью заболевания и пребывания в стационаре, что потенциально может свидетельствовать о развитии КН именно как осложнения COVID-19.

В другой подобной работе [14] проводились более развернутое нейропсихологическое тестирование и анализ взаимосвязи различных маркеров воспаления и КН. В исследование были включены 29 пациентов, перенесших COVID-19 (18 мужчин и 11 женщин, средний возраст — $47,0 \pm 10,54$ года), и 29 здоровых добровольцев, составивших группу контроля (12 мужчин и 17 женщин, средний возраст — $42,48 \pm 6,94$ года). Для минимизации риска заражения нейропсихологическое обследование проводилось онлайн с использованием тестов построения маршрута, символично-числового кодирования, непрерывной производительности (Continuous Performance Test, CPT) и повторения чисел в прямом порядке. По сравнению с группой контроля пациенты, перенесшие COVID-19, хуже справлялись со 2-й и 3-й частями теста непрерывной производительности ($p<0,05$), который оценивает концентрацию внимания и импульсивность. Кроме того, авторами была выявлена ассоциация между уровнем С-реактивного белка и скоростью реакции в 1-й и 2-й частях теста непрерывной производительности ($p<0,05$).

Наконец, недавно был опубликован ретроспективный анализ данных когнитивного тестирования 84 285 человек старше 16 лет, принимавших участие в исследовании Great British Intelligence Test [15]. Данное исследование было начато в декабре 2019 г. Участникам предлагалось пройти онлайн оценку состояния КФ с использованием 9 различных шкал. Авторы анализировали как результаты каждого теста в отдельности, так и усредненный балл по всем используемым шкалам. С мая 2020 г. в исследование был добавлен опросник о наличии у участников COVID-19. О наличии подтвержденного диагноза COVID-19 в анамнезе сообщил 361 человек, о проведении ИВЛ — 60, о факте госпитализации, но без ИВЛ, — 147; у 176 человек отмечались трудности с дыханием, потребовавшие амбулаторного лечения, 3466 имели трудности с дыханием, но не обращались за медицинской помощью, а 9201 участник отмечал повышение температуры тела, но без респираторных симптомов. Авторами было выявлено, что пациенты, перенесшие COVID-19, в дальнейшем имели более низкий общий средний балл, по сравнению с лицами без подтвержденного диагноза. Кроме того, эти участники хуже справлялись с тестами, оценивавшими зрительно-пространственные навыки и концентрацию внимания.

С другой стороны, B.C. Mccloughlin и соавт. [16] не выявили разницы среднего балла модифицированного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса через 4 нед после перенесенного COVID-19 между группами пациентов, у которых во время госпитализации развился делирий ($n=31$) или его не было ($n=40$). Однако авторы не анализировали состояние КФ на момент госпитализации пациентов.

Механизмы развития КН у пациентов на фоне COVID-19

Патогенетические аспекты развития КН у лиц, перенесших COVID-19, скорее всего, являются результатом множества причин, в частности, прямого повреждения ви-

русом коры головного мозга и прилегающих к ней подкорковых структур, тяжелой коагулопатии, ОРДС, а также использования ИВЛ и седации наряду с побочными эффектами препаратов, используемых для лечения COVID-19, а также с эмоциональными нарушениями.

Коронавирусы считаются потенциально нейротропными [17]. По опыту предыдущих эпидемий было замечено, что респираторные коронавирусы могут проникать в головной мозг и цереброспинальную жидкость, а затем длительно в ней сохраняться [18]. Однако результаты анализа цереброспинальной жидкости на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции у пациентов с COVID-19 и неврологическими проявлениями были отрицательными [10, 11]. В серии аутопсий после эпидемии 2003 г. геном SARS-CoV-1 выявлялся в коре головного мозга и гипоталамусе [19]. Кроме того, на фоне инфекции SARS-CoV-1 отмечалась гибель нейронов в гиппокампе [20], а у пациентов, инфицированных MERS-CoV, диффузные поражения были выявлены в белом веществе и лобной, и височной, и теменной долей [21]. COVID-19 также может проникать в головной мозг, что подтверждает серия вскрытий, проведенных в Германии, которая выявила вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в головном мозге, почках, печени, сердце и крови, хотя и на более низких уровнях, чем в дыхательной системе [22]. В систематическом обзоре 26 исследований (большинство составляли серии клинических случаев) [23], в которых проводилась нейровизуализация, у 34% пациентов с COVID-19 отмечалось диффузное повреждение белого вещества головного мозга, в основном в подкорковых зонах и глубинных отделах белого вещества.

При тяжелом течении COVID-19 также возможно развитие системного воспаления и так называемого «цитокинового шторма». У пациентов отмечаются резко повышенные уровни интерлейкинов 1 и 6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспаления, что, как предполагается, обуславливает высокую смертность и тяжесть заболевания [24]. Перенесенные тяжелые воспалительные инфекционные заболевания оказывают негативное влияние на состояние КФ [25]. Соответственно, можно предположить, что выжившие после COVID-19 могут страдать КН в последующие годы.

Еще одним потенциальным механизмом развития КН может являться коагулопатия, ассоциированная с COVID-19 [26]. Так, в серии аутопсий у шести из 67 пациентов отмечался тромбоз малых церебральных артерий [27], который также ассоциирован с развитием КН [28].

Тактика ведения пациентов с КН после COVID-19

Учитывая опыт предыдущих эпидемий и наличие в литературе публикаций о когнитивных последствиях COVID-19, необходим тщательный мониторинг подобных пациентов. Чтобы избежать риска повторного инфицирования, целесообразно использование различных методов телемедицины для оценки состояния КФ. Подход к ведению пациентов с COVID-19 и КН должен включать в себя, при наличии показаний, коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска и профилактику инсульта (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, антигипер-

тензивная терапия, лечение сахарного диабета, статины). Кроме того, пациентам с уже имевшимися до COVID-19 КН необходимо продолжить прием противодementных препаратов. Также возможно применение различных социальных и психологических методов коррекции КН. Хорошо известно, что тревожные и депрессивные расстройства могут как проявляться сами, так и усиливать имеющиеся КН [28]. Так, по данным итальянского исследования [29], у 56% пациентов, перенесших COVID-19, через месяц после выписки наблюдался хотя бы один симптом тревожно-депрессивного и посттравматического стрессового расстройства. Соответственно, необходимо уделить особое внимание оценке и, при необходимости, коррекции эмоционального состояния пациентов после COVID-19.

Для коррекции легких и умеренных КН после COVID-19 потенциально могут быть использованы различные нейрометаболические препараты. При выборе определенного лекарственного средства в первую очередь следует ориентироваться на наличие рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые подтверждали бы его эффективность и безопасность. Одним из таких препаратов является цитиколлин (Нооцил®). Цитиколлин (цитидин 5'-дифосфат холин) является предшественником фосфолипидов, входящих в состав мембран нейронов. По своей химической структуре цитиколлин состоит из рибозы, пиррофосфата, цитозина и холина, который необходим для синтеза фосфатидилхолина. При различных патологических процессах происходит разрушение фосфатидилхолина с образованием свободных радикалов, что повреждает вещество головного мозга [30]. За счет своей химической структуры цитиколлин защищает мембраны нейронов от повреждения, что крайне важно в профилактике КН, учитывая потенциально нейротропное действие COVID-19. К тому же цитиколлин стимулирует ангиогенез малых церебральных артерий [31] и ингибирует апоптоз нейронов, что также может являться причиной КН после COVID-19.

Кроме нейропротективного эффекта цитиколлина, также имеются данные о его положительном влиянии на КФ, которые были продемонстрированы в 14 РКИ, в том числе и у пациентов с КН [32]. Все эти РКИ также были включены в Кокрейновский систематический обзор [32], который показал статистически значимое положительное влияние цитиколлина на память [95% доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,68]. Помимо этого отмечалась тенденция к улучшению внимания (95% ДИ от -0,23 до 0,06), но не статистически значимая. Однако подобные результаты могут быть связаны с методологическими аспектами оценки КФ: в большинстве РКИ использовались шкалы, в которых не оценивалась концентрация внимания. При этом крайне важно длительное курсовое применение препарата. Так, в открытом рандомизированном исследовании [30] прием цитиколлина в дозе 1000 мг/сут в после перенесенного ишемического инсульта был связан со статистически значимым улучшением КФ через 6 и 12 мес после начала терапии. Также в этой работе было показано положительное влияние цитиколлина именно на те КФ, которые потенциально могут быть нарушены у пациентов, перенесших COVID-19. По данным авторов, у пациентов, получавших цитиколлин, по сравнению с группой лиц, не получавших цитиколлин, статистически значимо улучшились концент-

рация внимания и управляющие функции [отношение шансов (ОШ) 1,721; 95% ДИ 1,065–2,781; $p=0,027$ на 6-м месяце терапии; ОШ 2,379; 95% ДИ 1,269–4,462; $p=0,007$ на 12-м месяце терапии] и зрительно-пространственные навыки (ОШ 1,780; 95% ДИ 1,020–3,104; $p=0,042$ на 6-м месяце терапии; ОШ 2,155; 95% ДИ 1,017–4,566; $p=0,045$ на 12-м месяце терапии).

Отечественным препаратом цитиколина является Нооцил®, представленный в виде раствора для приема внутрь и выпускаемый в упаковке по 10 флаконов по 10 мл в дозировке 100 мг/мл (один флакон на одно применение). По данным ряда исследований, при КН рекомендуемая длительность приема Нооцила® составляет не менее 3 мес [32, 33].

Заключение

На настоящий момент накоплено крайне мало данных о таком грозном последствии пандемии COVID-19, как КН. Требуется больше наблюдений и тщательно спланированных исследований, которые позволили бы выявить факторы риска, механизмы развития КН и тактику ведения подобных пациентов. Наиболее вероятно, что патогенез их развития мультифакторный и включает в себя не только воздействие самого вируса SARS-CoV-2, но и последствия ОРДС и реанимационных мероприятий. Необходимы тщательное наблюдение за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию, и коррекция имеющихся у них эмоциональных нарушений. Для коррекции КН потенциально может использоваться цитиколин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7–16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):7–16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 (In Russ.)].
2. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767–83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2.
3. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3104–20. doi: 10.1093/brain/awaa240
4. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574–6. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17.
5. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment – a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2013 Sep;12(4):840–51. doi: 10.1016/j.arr.2013.06.004. Epub 2013 Jul 4.
6. Safavynia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 17;9:752. doi: 10.3389/fpsy.2018.00752. eCollection 2018.
7. Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*. 2019;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z
8. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875–82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25.
9. Pinna P, Grewal P, Hall JP, et al. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci*. 2020 Aug 15;415:116969. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969. Epub 2020 Jun 3.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268–70. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
11. Chaumont H, San-Galli A, Martino F, et al. Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3121–7. doi: 10.1007/s00415-020-09986-y. Epub 2020 Jun 12.
12. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611–27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
13. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa205. eCollection 2020.
14. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct;129:98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022. Epub 2020 Jun 30.
15. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. *medRxiv* 2020;10.20.20215863. doi: 10.1101/2020.10.20.20215863
16. McLoughlin BC, Miles A, Webb TE, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020 Oct;11(5):857–62. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8. Epub 2020 Jul 14.
17. DosSantos MF, Devalle E, Aran V, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat*. 2020 Jun 16;14:37. doi: 10.3389/fnana.2020.00037. eCollection 2020.
18. Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018 Oct 26;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386. eCollection 2018.
19. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005 Aug 1;202(3):415–24. doi: 10.1084/jem.20050828. Epub 2005 Jul 25.
20. Jacomy H, Fragos G, Almazan G, et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology*. 2006 Jun 5;349(2):335–46. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.049. Epub 2006 Mar 9.
21. Arbi YM, Harthi A, Hussein J. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015 Aug;43(4):495–501. doi: 10.1007/s15010-015-0720-y. Epub 2015 Jan 20.
22. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590–2. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13.
23. Egbert AR, Cankurtaran S, Karpiak S. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:543–54. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.014. Epub 2020 Jul 17.

24. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
25. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787-94. doi: 10.1001/jama.2010.1553
26. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):889-91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586. Epub 2020 Apr 30.
27. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: Targeting of endothelial cells renders a complex Disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. 2020: 05.18.20099960. doi: 10.1101/2020.05.18.2009996
28. Парфенов ВА. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 (In Russ.)].
29. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
30. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. Epub 2013 Feb 7.
31. Krupinski J, Abudawood M, Matou-Nasri S, et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell*. 2012;4(1):20. doi: 10.1186/2045-824X-4-20
32. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
33. Головачева ВА. Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124 [Golovacheva VA. The role of citicoline in the treatment of dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.12.2020/14.01.2021/17.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «OZON Фармацевтика». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Ozonpharm. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Черноусов П.А. <https://orcid.org/0000-0003-2143-1806>

Кузнецов И.В. <https://orcid.org/0000-0001-7915-3226>