

Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии

Головачева В.А.¹, Табеева Г.Р.¹, Кузнецов И.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и ²Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

^{1,2}Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Когнитивные нарушения (КН) могут быть неврологическими симптомами или осложнениями коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Среди патогенетических механизмов рассматриваются нейротропность вируса SARS-CoV-2, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование, системная воспалительная реакция, последствия искусственной вентиляции легких и медикаментозной седации. Стратегии лечения пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, еще не разработаны. Целесообразна следующая тактика ведения пациентов: предупреждение повторного заражения, оценка и коррекция эмоционального состояния, лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются возможности винпоцетина в лечении КН после COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; когнитивные нарушения; лечение; винпоцетин.

Контакты: Вероника Александровна Головачева; xoxo.veronicka@gmail.com

Для ссылки: Головачева ВА, Табеева ГР, Кузнецов ИВ. Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129

Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions

Golovacheva V.A.¹, Tabeeva G.R.¹, Kuznetsov I.V.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute and ²University Hospital №3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

^{1,2}8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Cognitive impairment (CI) can be neurological symptoms or complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Among the pathogenetic mechanisms, the neurotropicity of the SARS-CoV-2 virus, endothelial dysfunction, coagulopathy, thrombus formation, systemic inflammatory reaction, the consequences of mechanical ventilation and drug sedation are considered. Treatment strategies for COVID-19 patients with CI have not yet been developed. The following tactics of patient management is advisable: prevention of re-infection, assessment and correction of the emotional state, treatment of cardiovascular diseases. The possibilities of vinpocetine in the treatment of CI after COVID-19 are discussed.

Keywords: COVID-19; cognitive impairment; treatment; vinpocetine.

Contacts: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Tabeeva GR, Kuznetsov IV. Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-123-129

В декабре 2019 г. Китай сообщил о серии случаев инфекционных пневмоний, вызванных новым коронавирусом. Вирус назвали «коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром» (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), а заболевание — «коронавирусная болезнь 2019» (coronavirus disease 2019, COVID-19) [1]. В связи с быстрым распространением инфекции и смертельными случаями заболевания Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила о пандемии [2]. SARS-CoV-2 поражает преимущественно дыхательную систему, самые частые симптомы заболевания — кашель и лихорадка [3]. У 20% пациентов развиваются тяжелые, угрожающие жизни осложнения со стороны дыхательной системы [4]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 — это системное заболевание, поражающее различные органы

и ткани, в частности центральную и периферическую нервную систему [5]. При COVID-19 часто наблюдаются головная боль, миалгия, гипосмия, гипогевзия, течение COVID-19 может осложняться развитием таких неврологических заболеваний и расстройств, как нейровоспалительный синдром, энцефалопатия, ишемический инсульт, когнитивные нарушения (КН), синдром Гийена–Барре [6]. Тяжелое течение COVID-19 повышает риск развития неврологических симптомов и осложнений [7]. Возраст пациентов старше 65 лет, мужской пол и наличие сочетанных заболеваний — факторы риска плохого восстановления и развития осложнений после COVID-19, а также смерти от COVID-19 [8, 9].

Пациенты старших возрастных групп подвержены не только риску тяжелого течения COVID-19, но и риску развития КН [10, 11]. КН — одна из распространенных при-

чин нетрудоспособности и инвалидизации людей старшего возраста [12]. В связи с этим возрастные пациенты, которые перенесли COVID-19 и выжили, нуждаются в медицинском наблюдении для своевременной диагностики и лечения КН.

КН и COVID-19:

наблюдаемые варианты взаимосвязей

Анализ информации из Биобанка Великобритании о 431 051 пациенте показал, что только один фактор риска инфицирования COVID-19 является статистически значимым — это сниженные когнитивные функции [13]. Однако причины и механизмы такой корреляции пока не ясны.

У возрастных пациентов с деменцией COVID-19 может дебютировать с нетипичных психопатологических симптомов — беспокойства, возбужденности, дезориентации, бреда, отказа от помощи, потери аппетита [14–16]. Атипичные симптомы у пациентов с деменцией могут замедлять процесс постановки правильного диагноза, а следовательно, увеличивать риск развития осложнений и смерти. Проведенное в Великобритании наблюдательное исследование, включившее 125 стационарных пациентов с COVID-19, продемонстрировало необычные симптомы инфекционного заболевания. У 6 пациентов после заражения COVID-19 развились неврологические симптомы в виде «когнитивного расстройства, сходного с деменцией» [17].

В Чикаго (США) было проведено ретроспективное исследование, включавшее 50 пациентов (средний возраст — $59,6 \pm 14,3$ года), госпитализированных с COVID-19 и неврологическими симптомами [18]. В 40% случаев были диагностированы цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ): ишемический инсульт (20%), внутримозговое кровоизлияние (8%), субарахноидальное кровоизлияние (8%), транзиторная ишемическая атака (4%). У 24% пациентов развивались эпилептические приступы, после чего появлялись головная боль и кратковременные нарушения памяти. Важно отметить, что среди пациентов, включенных в исследование, часто встречались такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ; 60% случаев), сахарный диабет 2-го типа (60%), ожирение (42%). Авторы сообщили, что неврологические симптомы у одних пациентов могут быть первыми проявлениями COVID-19, а у других — осложнениями COVID-19, развивающимися более чем через 24 ч после диагностирования инфекционного заболевания. По результатам исследования, проведенного в г. Ухане (Китай) и включившего 214 больных, неврологические симптомы наблюдались у 36,4% госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. В большинстве случаев неврологические симптомы были связаны с поражением центральной нервной системы (ЦНС). При тяжелой пневмонии неврологические симптомы и осложнения встречались чаще, чем при нетяжелой пневмонии (45,5% против 30,2%; $p=0,02$). По данным ряда исследований, у пациентов старшего возраста с COVID-19 поражение ЦНС встречалось чаще, чем у пациентов других возрастных групп [1]. Известно, что перенесенные инсульты могут быть причиной снижения когнитивных функций, фактором развития или ухудшения сосудистых, дегенеративных и смешанных КН [17].

Длительное пребывание пациентов в отделении реанимации, искусственная вентиляция легких, медикаментозная седация при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) являются факторами риска развития КН [20]. Так, во французском исследовании при выписке пациентов с COVID-19 из отделения реанимации в 15 из 45 случаев (33%) диагностировались КН в виде снижения концентрации внимания, зрительно-пространственных нарушений [21]. В серии клинических случаев тяжелого течения COVID-19 у четырех пациентов после выписки из реанимации были выявлены нарушения памяти, у трех — нарушения функций лобных долей, у одного — нарушение управляющих функций [22].

В качестве типичного проявления КН представляем собственное клиническое наблюдение пациента с COVID-19.

Пациент Н., 57 лет, заболел COVID-19, подтвержденным по результатам исследования посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из рта и носоглотки и компьютерной томографии (КТ) легких в декабре 2020 г. Симптомы заболевания — сухой кашель, температура тела до 39°C , боль в грудной клетке, выраженная общая слабость. Пациент был госпитализирован в отделение для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета. Общее состояние было средней тяжести, сатурация крови кислородом — 94–95%, кислородная поддержка не требовалась. В крови наблюдалось повышение уровня С-реактивного белка до $82,2\text{ мг/л}$ (при норме 0–5 мг/л), интерлейкина 6 — до $240,5\text{ пг/мл}$ (при норме 0–7 пг/мл), СОЭ — до 38 мм/ч . Коагулограмма — без существенных изменений. Пациент страдал АГ, однако не принимал антигипертензивную терапию на постоянной основе. В неврологическом статусе обнаружены хоботковый рефлекс, оживление нижнечелюстного рефлекса, оживление сухожильных рефлексов. На 12-й день заболевания по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) пациент набрал 24 балла (при норме ≥ 26 баллов). В тесте на запоминание пяти слов отсроченно пациент смог воспроизвести лишь два слова из пяти; в тесте на литеральные ассоциации смог назвать только семь слов за 1 мин (при норме ≥ 11 слов); в тесте на запоминание и воспроизведение предложений смог повторить только одно предложение из двух. В тестах прокладывания пути время выполнения задания было на верхней границе нормы. Выявлены легкая тревожность по тесту на генерализованное тревожное расстройство (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7) и легкая депрессия по тесту Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). По субъективной шкале оценки астении у пациента отмечалась выраженная астения (72 балла при норме < 20 баллов).

Наблюдение за пациентами, которые перенесли другие коронавирусные инфекции, показало, что КН могут сохраняться длительное время [23]. У 20% пациентов, перенесших острый респираторный дистресс-синдром, КН сохранялись даже через 5 лет после выздоровления от коронавирусного заболевания. M.S. Woo и соавт. [24] провели исследование, в котором сравнили когнитивные функции группы пациентов, перенесших COVID-19 легкой или средней степени тяжести, с контрольной группой добро-

вольцев (n=10), не болевших COVID-19 и сопоставимых по полу и возрасту. По сравнению с контрольной группой у пациентов, перенесших COVID-19, средний показатель когнитивных функций был ниже (38,83 против 45,8; $p=0,0002$); в частности, были хуже показатели памяти, беглости речи и внимания. Между снижением когнитивных функций и такими факторами, как эмоциональные расстройства, утомляемость, длительность заболевания, длительность пребывания в стационаре, не было установлено взаимосвязи. Отсутствие статистической корреляции позволяет предположить, что КН развиваются после COVID-19 как неврологическое осложнение заболевания. Н. Zhou и соавт. [25] также показали, что у пациентов, перенесших COVID-19, когнитивные функции (особенно внимание) хуже, чем у людей, не болевших COVID-19. А. Hampshire и соавт. [26] получили похожие результаты. Особое внимание авторы обратили на снижение концентрации внимания и зрительно-пространственных функций у пациентов с COVID-19 в анамнезе.

Патогенетические механизмы КН, связанных с COVID-19

На сегодняшний день патогенез КН, связанных с COVID-19, неясен. Предполагают, что в развитии или ухудшении КН у пациентов, перенесших COVID-19, принимают участие множество факторов. К таким факторам относят прямое воздействие вирусной инфекции на нервную систему, системную воспалительную реакцию организма человека на вирус, цереброваскулярную ишемию вследствие эндотелиальной дисфункции или выраженной коагулопатии, ОРДС при тяжелом течении COVID-19, использование искусственной вентиляции легких, медикаментозную седацию при ОРДС, дисфункцию внутренних органов [20, 27].

Вирус SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, имеет тропность к нервной ткани. Предполагают, что существует два пути проникновения вируса: прямой гематогенный путь и ретроградный восходящий путь через периферические нервные волокна, идущие от верхних отделов дыхательных путей [28]. Вирус SARS-CoV-2 с помощью специальных spike-белков прикрепляется к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), расположенных на клетках млекопитающих и человека [29]. Рецепторы АПФ2 имеют нейроны и клетки глии. Действие SARS-CoV-2 на нервную ткань продолжает изучаться, но уже доказано, что другой коронавирус, SARS-CoV-1, способен проникать через обонятельный нерв к головному мозгу и вызывать гибель нейронов [30]. Пока нет данных, что COVID-19 может напрямую вызывать инфекционное поражение головного мозга. С помощью ПЦР с обратной транскрипцией проводили исследование цереброспинальной жидкости у нескольких пациентов с неврологическими симптомами, связанными с COVID-19, и SARS-CoV-2 не был обнаружен [22].

Описано несколько клинических случаев COVID-19, когда у пациентов были обнаружены гипоксические повреждения и очаги демиелинизации в головном мозге [31]. У 22 пациентов, умерших от COVID-19, SARS-CoV-2 был обнаружен в органах дыхания (в большом количестве), а также в других органах (в меньшем количестве) — в головном мозге, почках, печени, сердце и крови. Авторы

предполагают, что тропность вируса к различным органам влияет на течение COVID-19 и, возможно, является причиной ухудшения сопутствующих заболеваний [32]. Данные нейровизуализации головного мозга изучались у 361 пациента с неврологическими симптомами в острой и подострой стадиях COVID-19 [33]. У 124 (34%) пациентов были обнаружены повреждения головного мозга, которые предположительно были связаны с COVID-19. В 76% случаев определялось диффузное повреждение субкортикального и глубокого белого вещества головного мозга по данным КТ или магнитно-резонансной томографии, в 13% случаев — микрокровоизлияния, в 10% случаев — инфаркт, в 6% случаев — внутримозговое кровоизлияние. По результатам исследования других коронавирусов было установлено, что повреждения головного мозга могут возникать не только за счет прямого действия вируса на нервную ткань, но и за счет нейровоспалительного ответа организма на тяжелую системную инфекцию [1]. При тяжелом течении инфекционного заболевания вирус может провоцировать развитие усиленной и нерегулируемой иммунной реакции, называемой цитокиновым штормом, при котором вырабатывается чрезмерное количество провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, интерлейкина 6 и др. Если такая реакция в организме стабильно продолжается, то возникает системное воспаление, нарушается гематоэнцефалический барьер, повреждаются нейроны и глиальные клетки головного мозга. У выживших пациентов сохраняются осложнения заболевания со стороны ЦНС. При тяжелом течении COVID-19 также наблюдается чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов [34, 35].

Как было показано в экспериментах с животными, гиппокамп особенно чувствителен к респираторным вирусным инфекциям. После заражения гриппом наблюдалось длительное ухудшение пространственной памяти [36]. Провоспалительные цитокины нарушают способность микроглиальных клеток фагоцитировать β -амилоид, при накоплении которого формируются амилоидные бляшки и развивается болезнь Альцгеймера [37].

К патогенетическим механизмам развития КН вследствие COVID-19 относятся и сосудистые факторы — эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование [38, 39]. Предполагают, что сосудистые факторы могут ухудшать течение имеющихся ЦВЗ, что приведет к развитию или усилению КН [40].

Терапия КН у пациентов, перенесших COVID-19

Рациональное лечение пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, включает предупреждение повторного инфицирования, коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний, негативно влияющих на когнитивные функции, профилактику инсульта. У пациентов, перенесших COVID-19, часто развиваются такие психические заболевания, как депрессия, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство [1]. Наличие психических заболеваний отрицательно влияет на когнитивные функции пациентов, замедляет процесс восстановления организма после COVID-19.

Пациентам, страдавшим деменцией до заражения COVID-19, нужно продолжить прием противодементных

препаратов. Стратегии назначения фармакотерапии для лечения субъектных и умеренных КН у пациентов, перенесших COVID-19, пока не разработаны. Потенциально для данной категории пациентов целесообразно назначение препаратов, обладающих нейропротективным действием, улучшающих реологические свойства крови и уменьшающих повреждения эндотелия сосудов головного мозга. К препаратам с перечисленными свойствами относится винпоцетин (Кавинтон®). Данный препарат широко используется в российской и зарубежной неврологической практике для лечения КН при ЦВЗ.

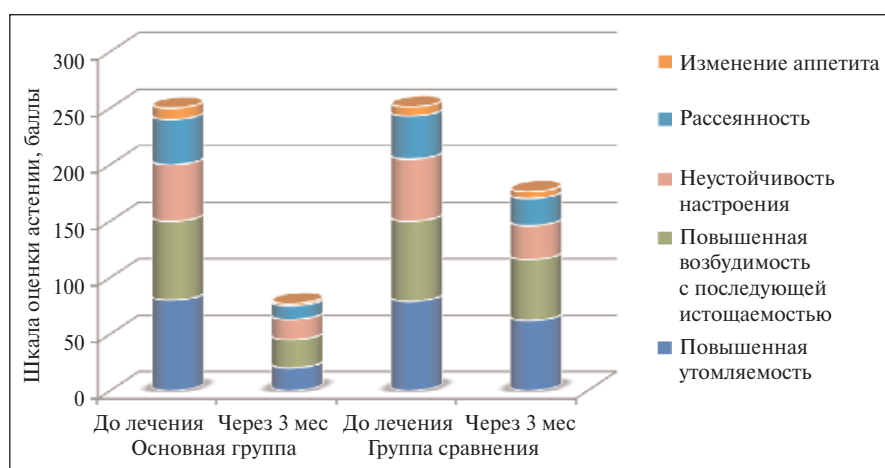
Авторы Кокрейновского обзора, опубликованного в 2003 г., сообщают о положительном влиянии винпоцетина (в дозах 30 и 60 мг/сут) на когнитивные функции у пациентов с сосудистой и дегенеративной деменцией [41]. Проведены крупные российские исследования, подтверждающие эффективность и безопасность винпоцетина в лечении КН у пациентов с ЦВЗ и АГ [42–44].

В исследовании Н.В. Вахниной и О.В. Миловановой [44] показано положительное влияние винпоцетина (Кавинтон®) не только на когнитивные функции, но и на астению. Исследование включало 80 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и АГ, средний возраст – $63 \pm 12,3$ года. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа получала базисную терапию сердечно-сосудистых заболеваний, а вторая группа в дополнение к базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний получала винпоцетин в дозе 10 мг 3 раза в день в течение 3 мес. Через 3 мес была оценена эффективность лечения пациентов в обеих группах. Было показано, что повышение когнитивных функций (по результатам Краткой шкалы оценки когнитивного статуса, Батарей лобной дисфункции, МоСА-теста, Теста 12 слов, Теста Бентона и Струпа) и уменьшение астении (по данным Шкалы апатии и астении) наблюдалось в обеих группах, но в группе комбинированного лечения (винпоцетин и базисная терапия) средние показатели по улучшению состояния превосходили группу базисной терапии и были статистически значимыми. По Шкале апатии и астении в группе комбинированного лечения в сравнении с группой базисной терапии наблюдалось значимо большее уменьшение выраженности таких симптомов астении, как изменение аппетита, рассеянность, неустойчивость настроения, повышенная возбудимость с последующей истощаемостью, повышенная утомляемость (см. рисунок). У большинства пациентов среднего и пожилого возраста, перенесших COVID-19, наблюдается выраженная астения [1, 7]. Потенциально для лечения симптомов астении у данной категории пациентов может быть эффективно назначение винпоцетина.

Винпоцетин – препарат, который обладает нейропротективным действием, улучшает церебральную микроциркуляцию, реологические

свойства крови и препятствует повреждению эндотелия сосудов, поэтому он потенциально может быть эффективен у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН. Винпоцетин воздействует на вазоконстрикцию за счет торможения Ca^{2+} -кальмодулинзависимой фосфодиэстеразы 1-го типа [45], что приводит к релаксации сосудов головного мозга, снижает агрегацию тромбоцитов [46] и уменьшает патологически увеличенную вязкость крови [47]. За счет ингибирования натрийзависимых кальциевых каналов на мембранах эритроцитов нормализуется деформируемость эритроцитов, улучшается их проходимость через микроциркуляторное русло, уменьшаются их хрупкость и высвобождение из них аденозиндифосфата (АДФ), снижается АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов [48, 49]. Винпоцетин избирательно повышает церебральный кровоток [50–52], снижает сопротивление церебральных сосудов без воздействия на системное кровообращение (не влияет на артериальное давление, минутный объем, частоту сердечных сокращений) [53, 54]. Он не вызывает феномен «обкрадывания», улучшает кровоснабжение поврежденного участка, при этом кровоток в интактном участке головного мозга остается неизменным [54–56]. Показано, что у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженными КН на фоне терапии винпоцетином (в течение 3 нед в дозе 15–30 мг/сут) увеличивается концентрация аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах и повышаются сродство гемоглобина к кислороду и способность гемоглобина отдавать кислород [57]. Препарат улучшает метаболизм в головном мозге за счет активации процессов утилизации глюкозы, кислорода и синтеза АТФ. С помощью позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировано увеличение доставки глюкозы (захвата и высвобождения) через гематоэнцефалический барьер [58, 59].

В последние годы возник особый интерес к изучению влияния винпоцетина на реологические свойства крови



Уменьшение выраженности симптомов астении на фоне лечения [44]
Комбинированное лечение (винпоцетин и базисная терапия) превосходит применение только базисной терапии в лечении астенического синдрома ($p < 0,05$)
Reduction of the fatigue severity during treatment [44].
Combination therapy (vinpocetine and baseline therapy) is superior to the baseline treatment in fatigue therapy ($p < 0.05$)

Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

и эндотелиальную дисфункцию церебральных сосудов у пациентов с ЦВЗ. Учитывая, что COVID-19 может провоцировать развитие и усиление эндотелиальной дисфункции, коагулопатии и тромбообразования, влияние винпоцетина на данные факторы представляется особенно актуальным в лечении пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН. В клиническом исследовании, включавшем 20 пациентов (средний возраст — 60 ± 7 лет) с ЦВЗ, продемонстрировано, что на фоне парентеральной терапии винпоцетином статистически значимо снижаются уровень фактора фон Виллебранда (показатель эндотелиальной дисфункции) и индуцированная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов [60]. Данные эффекты наблюдались уже на 7-й день терапии и сохранялись через 30 дней после проведенного лечения. Через 30 дней наблюдалось статистически значимое улучшение деформируемости эритроцитов.

Известны и другие значимые механизмы действия винпоцетина на стенки артерий [61]. На моделях атеро-

склероза у животных показано, что винпоцетин уменьшает атеросклеротическое повреждение артериальных стенок за счет регулирования процессов накопления липидов в макрофагах, адипогенеза и липолиза в жировых клетках, остеобластной дифференцировки гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. Винпоцетин препятствует патологическому ремоделированию сосудистой стенки за счет подавления пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.

Заключение

Таким образом, патогенез КН, ассоциированных с COVID-19, является мультифакторным. Лечение пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, включает профилактику повторного заражения, коррекцию эмоционального состояния, терапию сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциально винпоцетин может применяться в лечении пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alonso-Lana S, Marquie M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020 Oct 26;12:588872. doi: 10.3389/fnagi.2020.588872
- World Health Organization (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-190. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6 (accessed Sep 28, 2020).
- Boutoleau-Bretonniere C, Pouclet-Courtemanche H, Gillet A, et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):41-7. doi: 10.3233/JAD-200604
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020 May 19;11:498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498
- 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
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, et al. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020 May 29;11:565. doi: 10.3389/fneur.2020.00565
- Martin-Sanchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med.* 2020 Oct;11(5):829-41. doi: 10.1007/s41999-020-00359-2. Epub 2020 Jul 16.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
- Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 2009 Dec 14;169(22):2142-7. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384
- Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. *Asian J Psychiatr.* 2020 Oct;53:102188. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102188
- Barberger-Gateau P, Fabrigoule C. Disability and cognitive impairment in the elderly. *Disabil Rehabil.* 1997 May;19(5):175-93. doi: 10.3109/09638289709166525
- Batty GD, Deary IJ, Luciano M, et al. Psychosocial factors and hospitalisations for COVID-19: Prospective cohort study based on a community sample. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:569-78. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.021
- Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(6):560-2. doi: 10.1007/s12603-020-1389-1
- Isaia G, Marinello R, Tibaldi V, et al. Atypical Presentation of Covid-19 in an Older Adult With Severe Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Jul;28(7):790-1. doi: 10.1016/j.jagp.2020.04.018
- Ward CF, Figiel GS, McDonald WM. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Aug;28(8):808-11. doi: 10.1016/j.jagp.2020.05.013
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistyye kognitivnyye rasstroystva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders.]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.)].
- 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.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Sasanejad 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 Nov 12;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z
- 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.
- 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.

23. 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 Jul;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18.
24. 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.
25. 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.
26. 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
27. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
28. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):1018-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
29. 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 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
30. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008 Aug;82(15):7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08. Epub 2008 May 21.
31. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020 Jul;140(1):1-6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2. Epub 2020 May 24.
32. Puelles VG, Lütgehetmann 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
33. 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.
34. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):119-127.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.027. Epub 2020 Apr 29.
35. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-9. doi: 10.1172/JCI137244
36. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, et al. Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function. *J Neurosci*. 2018 Mar 21;38(12):3060-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018. Epub 2018 Feb 27.
37. Koenigsknecht-Talboo J, Landreth GE. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci*. 2005 Sep 7;25(36):8240-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1808-05.2005
38. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846-7. doi: 10.1111/bjh.16727. Epub 2020 May 4.
39. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15;22(2):95-7. Online ahead of print.
40. Ковальчук ВВ. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии — залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66
41. Kovalchuk VV. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (In Russ.).
42. Чуканова ЕИ. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2011-132
43. Табеева ГР, Азимова ЮЭ. Мультиомальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы СОКОЛ (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечение пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(12):20-30. [Tabeyeva GR, Azimova YuE. The multimodal strategy for the neuroprotection in stroke: results of the Russian multicenter clinical-epidemiological program SOKOL. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(12):20-30 (In Russ.).]
44. Вахнина НВ, Милованова ОВ. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):32-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37
45. Vakhnina NV, Milovanova OV. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32-7. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37 (In Russ.).]
46. Kim D, Rybalkin SD, Pi X, et al. Upregulation of phosphodiesterase 1A1 expression is associated with the development of nitrate tolerance. *Circulation*. 2001 Nov 6;104(19):2338-43. doi: 10.1161/hc4401.098432
47. Chiu PJ, Tetzloff G, Ahn HS, Sybertz EJ. Comparative effects of vinpocetine and 8-Br-cyclic GMP on the contraction and 45Ca-fluxes in the rabbit aorta. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1(3 Pt 1):262-8. doi: 10.1093/ajh/1.3.262
48. Osawa M, Maruyama S. Effects of TCV-3B (vinpocetine) on blood viscosity in ischemic cerebrovascular diseases. *Ther Hung*. 1985;33(1):7-12.
49. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneimittelforschung*. 1992 Apr;42(4):425-7.
50. Kuzuya F. Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Ther Hung*. 1985;33(1):22-34.
51. Imamoto T, Tanabe M, Shimamoto N, et al. Cerebral circulatory and cardiac effects of vinpocetine and its metabolite, apovincaminic acid, in anesthetized dogs. *Arzneimittelforschung*. 1984;34(2):161-9.

51. Miyazaki M. The effect of a cerebral vasodilator, vinpocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases. *Angiology*. 1995 Jan;46(1):53-8. doi: 10.1177/000331979504600107
52. Shibota M, Kakihana M, Nagaoka A. [The effect of vinpocetine on brain glucose uptake in mice]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1982 Sep;80(3):221-4 (In Japan.).
53. Solti F. Cavinton, a new cerebral vasodilator. *Ther Hung*. 1979;27(1):15-6.
54. Solti F, Iskum M, Czako E. Effect of ethyl apovincamine on the cerebral circulation. Studies in patients with obliterative cerebral arterial disease. *Arzneimittelforschung*. 1976;26(10a):1945-7.
55. Vora S, Gujar K. Vinpocetine: Hype, Hope and Hurdles towards Neuroprotection. *Asian J Pharm Res Devel*. 2013;1(4):17-23. Available from: <http://ajprd.com/index.php/journal/article/view/71>
56. Tamaki N, Kusunoki T, Matsumoto S. The effect of vinpocetine on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders. *Ther Hung*. 1985;33(1):13-21.
57. Tohgi H, Sasaki K, Chiba K, Nozaki Y. Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Arzneimittelforschung*. 1990 Jun;40(6):640-3.
58. Szakall S, Boros I, Balkay L, et al. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *J Neuroimaging*. 1998 Oct;8(4):197-204. doi: 10.1111/jon199884197
59. Szilagyi G, Nagy Z, Balkay L, et al. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study. *J Neurol Sci*. 2005 Mar 15;229-30:275-84. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.053. Epub 2005 Jan 8.
60. Feher G, Csecsei P, Papp J, et al. The Role of Adjuvant Vinpocetine Therapy in Aspirin-Treated Cerebrovascular Patients. *J Cardiol Ther*. 2020;7(1):942-5. Available from: <http://www.ghr-net.org/index.php/jct/article/view/3000>
61. Zhang C, Yan C. Updates of Recent Vinpocetine Research in Treating Cardiovascular Diseases. *J Cell Immunol*. 2020;2(5):211-219. doi: 10.33696/immunology.2.045

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2021/13.03.2021/15.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Головачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

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