

Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Старчина Ю.А., Косивцова О.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Патогенез развития когнитивных нарушений (КН), ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2, сложен и включает прямое нейротоксическое влияние вируса, сосудистые, дисиммунные факторы, пребывание на искусственной вентиляции легких и неблагоприятные психологические последствия социальной изоляции. Связь между КН и инфекцией SARS-CoV-2, по-видимому, двусторонняя: пациенты с преморбидными КН имеют более высокий риск инфицирования, тяжелого течения заболевания и смерти; с другой стороны, перенесенная инфекция SARS-CoV-2 может стимулировать клинический дебют и прогрессирование КН, включая болезнь Альцгеймера. Для лечения выраженных КН после COVID-19 рекомендовано использовать мемантин (акатинол мемантин).

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; деменция; болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; мемантин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Косивцова ОВ. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-96-102

Cognitive impairment in patients with coronavirus infection

Starchina Yu.A, Kosivtsova O.V.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The pathogenesis of the development of cognitive impairment (CI) associated with the SARS-CoV-2 virus is complex and includes the direct neurotoxic effect of the virus, vascular, disimmune factors, artificial lung ventilation, and adverse psychological consequences of social isolation. The relationship between CI and SARS-CoV-2 infection appears to be two-way: patients with premorbid CI have a higher risk of infection, severe illness, and death; on the other hand, past infection with SARS-CoV-2 may stimulate the clinical onset and progression of CI, including Alzheimer's disease. For the treatment of severe CI after COVID-19, memantine (akatinol memantine) is recommended.

Keywords: coronavirus; COVID-19; dementia; Alzheimer's disease; cognitive impairment; memantine.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Kosivtsova OV. Cognitive impairment in patients with coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-96-102

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), начавшаяся в 2019 г. пандемия коронавирусной инфекции, вызванной штаммом SARS-CoV-2 (COVID-19), привела к более чем 540 млн случаев инфицирования и стала причиной свыше 6,3 млн смертей [1]. Большинство инфицированных людей имеют бессимптомное или малосимптомное течение инфекции, проявляющееся лихорадкой, сухим кашлем, утомляемостью. Примерно у 2% пациентов отмечается тяжелое заболевание, связанное с развитием респираторного дистресс-синдрома, выраженной гипоксией, что приводит к дыхательной недостаточности, полиорганному нарушениям и смерти [2]. Большинство умерших от COVID-19 – пожилые люди с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, ухудшавшими тяжесть течения инфекции (цереброваскулярные, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет) [3]. К примеру, у людей, страдающих деменцией, риск смерти от COVID-19 на 40% выше, чем у лиц без

деменции [3, 4]. Кроме того, COVID-19, по-видимому, становится причиной возникновения или ускоряет прогрессирование ряда неврологических заболеваний у людей, инфицированных SARS-CoV-2. Коронавирусы человека HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV и MERS-CoV являются нейротропными вирусами, способными вызывать нейротоксическое поражение нервной системы посредством развития процессов демиелинизации, нейровоспаления и гипоксического повреждения [5]. Когнитивные нарушения (КН) после заражения SARS-CoV-2 все чаще относят как к числу основных проявлений в остром периоде заболевания, так и к его долгосрочным последствиям.

Деменция как фактор риска COVID-19

Людей, страдающих деменцией, в мире более 55 млн, и риск инфицирования SARS-CoV-2 и последующей госпитализации у них выше, чем в популяции [4, 6–8]. Наи-

большее значение приобретает болезнь Альцгеймера (БА) как самый распространенный тип деменции, на долю которого приходится более 60% случаев. Исследование крупного британского биобанка показало, что именно БА была основным фактором риска госпитализации по поводу COVID-19 (отношение шансов 2,29) [7]. Согласно американскому исследованию, БА увеличивала риск заражения COVID-19 в 7,7 раза [8] и риск смерти от COVID-19 на 40% [4, 7, 9, 10]. Наибольшее число подтвержденных случаев инфицирования и смерти было зарегистрировано в странах с высоким уровнем дохода, где распространены деменции выше и больше пациентов живут в учреждениях длительного ухода [11]. Интернациональное исследование с участием Великобритании, Испании, Ирландии, Италии, Австралия, США, Индия, Кении и Бразилии продемонстрировало, что 29–75% смертей пациентов с деменцией в домах престарелых были связаны с COVID-19 [12]. Роль в повышении риска инфицирования играют многочисленные факторы, например трудности с запоминанием процедур защиты (ношение масок, частое мытье рук или соблюдение социальной дистанции), а также более старший возраст, генотип, сопутствующие заболевания и проживание в домах престарелых [10, 13]. У пациентов с БА реже, чем в общей популяции, встречаются типичные симптомы заболевания — кашель или лихорадка, но чаще встречаются диарея, сонливость, развивается делирий, вызванный гипоксией, что может затруднить первичную диагностику инфекции. Кроме того, более высокую смертность среди пациентов с БА могут объяснить руководящие принципы больниц и этические причины; например, в случае нехватки аппаратов ИВЛ пожилым людям с деменцией отказывают в интенсивной терапии или ИВЛ [14], а в Великобритании пациентов с деменцией заставляли подписывать при госпитализации отказ от реанимационных мероприятий или вовсе отказывали в госпитализации [12]. Организация Alzheimer Europe публично заявила, что диагноз деменции никогда не должен быть причиной отказа пациенту в лечении, уходе и поддержке, поскольку это нарушает основные права человека [15].

Патогенез когнитивных нарушений при COVID-19

КН при тяжелом течении COVID-19 часто развиваются у пациентов с менингитом, энцефалитом, энцефалопатией и острыми цереброваскулярными осложнениями [16, 17]. Их спектр и тяжесть широко варьируют в разных исследованиях из-за различных причин, их вызывающих, разных сроков и инструментов оценки [17–19]. Большинство исследований сосредоточены на острых когнитивных синдромах, таких как делирий, в то время как лонгитюдных данных о динамике когнитивных функций (КФ) мало. Тем не менее представляется важным разграничение острого и стойкого снижения КФ при COVID-19. Исследование, охватившее данные электронных медицинских карт половины населения Дании, показало, что через 12 мес после заболевания COVID-19 относительный риск развития БА составил 3,4 (95% ДИ 2,3–5,1) по сравнению с пациентами того же возраста без COVID-19 [20]. Риск развития БА был выше среди стационарных пациентов по сравнению с амбулаторными.

Широко обсуждается вопрос, как вирус может изменить преморбидное клиническое течение заболевания [6], поскольку очевидно, что COVID-19 способен вызывать или ускорять развитие целого ряда неврологических заболеваний, включая БА. В патогенезе COVID-19 и БА есть несколько общих биохимических процессов. Подобно БА, SARS-CoV-2 может изменять гомеостаз гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вызывать гипоксию и активировать нейровоспаление. Примечательно, что рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) используется вирусом в качестве точки входа в клетки человека, и у пациентов с БА его экспрессия коррелирует с тяжестью заболевания и уровнем окислительного стресса [21, 22]. Поскольку anosmia является одним из характерных симптомов COVID-19, обонятельный эпителий, расположенный вблизи лобной коры, может представлять собой один из возможных путей проникновения SARS-CoV-2 в мозг [23, 24]. Обсуждаются также гематогенное распространение от инфицированных лейкоцитов через ГЭБ, прямая вирусная инвазия из инфицированных эндотелиальных клеток в глиальные клетки [24, 25], а также роль блуждающего и языкоглоточного нервов в нейроинвазии и мультиорганной диссеминации SARS-CoV-2 [26]. Тем не менее присутствие вируса в ткани мозга необязательно для того, чтобы вызвать повреждение нейронов, поскольку решающую роль в нейровоспалении могут играть другие механизмы, такие как цитокиновый шторм [27, 28]. Тяжелое течение COVID-19 ассоциируется с усилением высвобождения интерлейкина 6 (ИЛ6), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1 β и ИЛ8, что напоминает развитие синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell associated neurotoxicity, ICANS) [29]. Повышение уровня ИЛ6 вызывает массивную активацию макрофагов, моноцитов и нарушает целостность ГЭБ, что может индуцировать продуцирование астроцитами и глиальными клетками активных форм кислорода, которые в итоге приводят к повреждению центральной нервной системы [30]. Уровни маркеров нарушенного ГЭБ, таких как сывороточный уровень S100B и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), повышены у пациентов с энцефалопатией, связанной с COVID-19 [31–33]. Цитокиновый шторм также связан с повышением уровня ферритина, лактатдегидрогеназы и D-димера, что, в свою очередь, может привести к гиперкоагуляции и повышению риска цереброваскулярных событий [34]. Наконец, гипоксия вследствие дыхательной недостаточности должна рассматриваться в числе основных патогенетических механизмов как преходящих, так и, возможно, перманентных КН [35].

Генотип *APOE4*, известный фактор риска поздней спорадической БА, признан в качестве возможного дополнительного предрасполагающего фактора инфицирования и большей тяжести течения COVID-19 [36, 37]. Исследование данных биобанка Великобритании показало, что, после поправки на деменцию, возраст, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет 2-го типа, гомозиготное носительство *APOE4* ассоциируется с увеличением риска заражения в 2,2 раза и летальности в 4,3 раза по сравнению с гомозиготами по *APOE3* [10, 13, 37]. Репликация этого вывода помогла бы раскрыть возмож-

ное влияние *APOE4* на индукцию нейровоспалительного ответа микроглии как при БА [38], так и при стимуляции нейродегенерации у пациентов с COVID-19 [39]. Исследование финского биобанка, основанное на 2611 случаях, показало, что носительство *APOE4* ассоциируется с более тяжелой формой COVID-19 у пациентов отделений интенсивной терапии, а гистопатологическое исследование аутопсийного материала 21 пациента с COVID-19 показало, что периваскулярные микрогеморрагии чаще встречаются у носителей *APOE4* [40]. Также проспективное наблюдение за 156 пациентами показало, что носительство *APOE4* независимо ассоциируется с более высокой умственной утомляемостью через 6 мес после заболевания [40]. Ученые предполагают, что часть подобного эффекта может быть опосредована более значительным повреждением сосудов головного мозга у носителей *APOE4* [40].

Другая возможная биологическая связь между инфекцией COVID-19 и БА может осуществляться посредством активации провоспалительного цитокинового профиля. ИЛ6 и ИЛ1 ассоциируются с повышенной смертностью при COVID-19, и в последние годы большое внимание уделяется нейровоспалению как движущей силе КН. Данные показывают, что воспалительные маркеры при БА демонстрируют разные паттерны: у некоторых пациентов пик концентрации цитокинов наблюдается в продромальной фазе и затем снижается, у других она увеличивается по мере прогрессирования заболевания [41]. Доклинические данные на животных моделях БА демонстрируют, что стратегия подавления воспаления приводит к улучшению КФ [42, 43], но данные о применении противовоспалительных препаратов у пациентов с БА неубедительны, учитывая малую проницаемость ГЭБ [44].

Интересно, что, несмотря на очевидную взаимосвязь инфекции SARS-CoV-2 и прогрессирования БА, существуют доказательства того, что вирус поражает преимущественно лобные, но не височные и теменные доли [45–48]. Лобный фенотип КН, характеризующийся дефицитом внимания, абулией, нарушением логического мышления, целенаправленного поведения и торможения, часто описывался у госпитализированных пациентов с COVID-19 [49–51]. На магнитно-резонансных томограммах часто обнаруживаются признаки гипоперфузии лобно-височных отделов мозга [49, 51] или даже атрофия серого вещества лобных долей, на электроэнцефалограммах в 30% случаев выявляются медленные волны или эпилептиформные разряды в лобной области [52], а при проведении позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой обнаружены признаки фронтального гипометаболизма как у пациентов с острыми поведенческими изменениями лобного типа [45, 46], так и у больных разного возраста с аносией и агевзией [53]. Лобная кора — область мозга, ответственная за процессы оперативной памяти, планирования и мышления, и эти функции повреждаются при прогрессировании БА на более поздних стадиях [54]. Вероятнее всего, повреждение именно этой области мозга обуславливает связь между инфекцией SARS-CoV-2 и прогрессированием БА. Также концентрация внимания, беглость речи, оперативная память и ряд показателей управляющих функций преимущественно нарушались у пациентов в возрасте от 35 до 64 лет без деменции, имеющих когнитивные жалобы после пере-

несенной инфекции, и эти изменения коррелировали с уровнем С-реактивного белка, указывая на связь с воспалительными изменениями [55, 56]. Ученые из Италии собрали из сводного хранилища экспрессии генов образцы мозга пациентов с БА, которые умерли от COVID-19 и от других причин (без инфекции), а также контрольных лиц и проверили транскриптомные и интерактомные профили, сравнив когорту COVID-19 с контрольной когортой и когорту с БА с когортой БА + COVID-19. Ученые обнаружили, что SARS-CoV-2 ухудшает течение БА за счет усиления нейротоксичности, стимулируя более высокие уровни выработки бета-амилоида, воспаления, окислительного стресса и апоптоза, причем изменения происходили в основном в лобной коре, что подтверждает данные других авторов [57]. Усиление продукции и потенцирование токсичности бета-амилоида подтверждаются данными аутопсийного исследования, при котором в мозге относительно молодых пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, обнаруживалось неожиданно большое количество бета-амилоида [58].

Психосоциальные факторы и снижение уровня физической активности как факторы риска прогрессирования когнитивных нарушений

Социальная изоляция и одиночество — значимые факторы прогрессирования КН. Пожилые люди и вне пандемии часто страдают от одиночества, даже когда проживают независимо. Ограничительные мероприятия при COVID-19 потенциально еще больше изолируют людей, что приводит к негативным психологическим последствиям, включая симптомы посттравматического стресса, чувство растерянности и гнева. Более половины респондентов оценили психологическое воздействие чрезвычайной ситуации, связанной с COVID-19, как «умеренное» или «тяжелое» [59]. Пациенты, уже имеющие КН и проживающие одни, подвергаются более высокому риску психологической декомпенсации из-за постоянного пребывания дома и ограничения социальных контактов и связи со своими близкими. Примерно 15–20% людей в возрасте 65 лет и старше имеют умеренные КН, и около трети из них живут в одиночестве [60].

Огромную роль в прогрессировании КН играет вынужденное снижение уровня физической активности, связанное с ограничительными эпидемиологическими мероприятиями. Исследование DiADEM (“Dance against dementia” — «Танцы против деменции») показало, что изоляция в течение 4 нед вызвала полный регресс достигнутых за 8 нед комбинированных тренировок (танцы и фитнес) показателей улучшения КФ и кардиореспираторной тренированности [61], при этом ВОЗ определяет низкий уровень физической активности как четвертый по значимости ведущий фактор риска глобальной смертности, ответственный за 6% всех смертей в мире [62]. Результаты опроса 12 107 участников проведенного в Китае исследования показали, что почти 60% пожилых людей не выполняли необходимый объем физической активности, рекомендуемый ВОЗ для улучшения здоровья в период пандемии, по сравнению с 14% вне пандемии [63].

В целом ряде исследований показано, что в период изоляции значительно нарастают когнитивные и эмоцио-

нальные симптомы (в основном апатия, тревога, возбуждение и аберрантное двигательное поведение) [64, 65]. Больной, страдающий деменцией, при отсутствии медикаментозного лечения может ежегодно терять около трех баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [65]. В исследовании L. Vernuccio и соавт. [66] ученые наблюдали значительную потерю (3,4 балла) за более ограниченный период, что в целом указывает на ускорение снижения КФ в период изоляции, особенно при более легких формах деменции – 1–2 балла по Клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR). В этой когорте особенно важен рутинный скрининг на одиночество и психологический стресс при посещении медицинских учреждений [67].

Лечение когнитивных нарушений после COVID-19

В настоящий момент не существует рекомендаций по лечению КН после COVID-19, поэтому врачи придерживаются общепринятых принципов ведения пациентов с КН с учетом выраженного влияния ишемически-гипоксического фактора в патогенезе их развития. Основную роль в лечении и профилактике прогрессирования КН играют контроль факторов сердечно-сосудистого риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения, фибрилляции предсердий), отказ от курения и коррекция малоподвижного образа жизни. Умеренная физическая активность является доступным и эффективным способом улучшить КФ, кардиореспираторную тренированность и поструральную устойчивость [68–71]. Исследования показали, что у пожилых пациентов с умеренными КН физические нагрузки средней интенсивности улучшают производительность в различных когнитивных доменах (память, управляющие функции, концентрация внимания и скорость обработки информации) [68–71]. Занятия танцами или аэробными упражнениями в течение 6 мес способствуют увеличению объема гиппокампа и уровня нейротрофического мозгового фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в плазме крови, а также улучшение вербальной памяти и внимания [72]. В условиях изоляции при COVID-19 пожилые люди могут быть лишены возможности заниматься физическими упражнениями, что может усугубляться депрессией и постоянным чувством тревоги и очень быстро привести к значительному снижению КФ. Поэтому очень важно оказывать психосоциальную поддержку одиноким пожилым людям, например поощрять выполнение домашних программ физических тренировок с контролем в виде еженедельных посещений или телефонных звонков куратора [73].

При развитии деменции в качестве симптоматического лечения следует рекомендовать прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) и модулятора рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) мемантина. Активация глутамат-опосредованной эксайтотоксичности – универсальный механизм повреждения мозга при дементирующих заболеваниях различного генеза. Мемантин (акатинол мемантин, Merz, Германия) – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, наиболее широко используемый в лечении деменции различного генеза [74, 75]. Активация глутамата-

том NMDA-рецепторов вызывает увеличение содержания глутамата, сопровождающееся эксайтотоксичностью и накоплением кальция в клетке, приводящим к апоптозу и даже некрозу [75]. Таким образом, блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетической терапии при БА и других типах деменции [76], включая ассоциированные с коронавирусной инфекцией выраженные КН.

Эффективность мемантина была изучена на большом количестве экспериментальных моделей повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, травматическом повреждении, сосудистой деменции; отмечены изменения в виде уменьшения нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволяет предполагать нейропротективные свойства мемантина [77–79]. Длительный клинический опыт применения препарата и большое число проведенных рандомизированных клинических исследований по оценке его эффективности в лечении деменции умеренной и выраженной степени демонстрируют его несомненную эффективность в уменьшении степени выраженности КН [77–79]. Ряд работ продемонстрировали эффективность мемантина при лечении недементных форм КН и легкой деменции [80, 81]. Пациенты с более выраженными КН лучше реагировали на лечение, демонстрируя большее увеличение балла по шкале MMSE на 3-й и 6-й месяц лечения, но пациенты с умеренными КН демонстрировали лучшие показатели динамики нарушений памяти и беглости речи [81].

Кроме влияния на КФ при деменции, мемантин уменьшает поведенческие нарушения, включая симптомы возбуждения и агрессивности [82], что особенно важно для пациентов с КН и коронавирусной инфекцией, принимая во внимание существенное нарастание поведенческих и эмоциональных нарушений в период пандемии [64, 65]. Учитывая способность препарата проникать через ГЭБ и уменьшать глутамат-опосредованную эксайтотоксичность, обсуждается использование мемантина для непосредственного лечения коронавирусной инфекции, в частности для предупреждения и лечения поражения продолговатого мозга, приводящего к дыхательной недостаточности [83]. Подобные работы проведены с коронавирусом OC43, вирусом японского энцефалита и вирусом Зика [83]. При лечении COVID-19 у пациентов, страдающих деменцией, следует принимать во внимание, что из всех противодемментных препаратов мемантин обладает наиболее низким риском фармакокинетических взаимодействий и может быть более безопасной альтернативой при использовании препаратов для лечения COVID-19 [84].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что между коронавирусной инфекцией и КН существует двунаправленная связь. Пациенты с КН, особенно с БА, подвергаются большему риску заражения, развитию более тяжелых форм заболевания и смерти; с другой стороны, перенесенная коронавирусная инфекция может стимулировать посредством целого ряда общих механизмов клиническую реализацию генетической предрасположенности к БА. В лечении КН, связанных с COVID-19, не только в стадии деменции, но и в стадии умеренных КН, с успехом может использоваться мемантин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Available from: <https://covid19.who.int/> (accessed 01.07.2022).
2. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. Epub 2020 Apr 28.
3. Thakur B, Dubey P, Benitez J, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep.* 2021 Apr 20;11(1):8562. doi: 10.1038/s41598-021-88130-w
4. 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
5. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30.
6. Toniolo S, Scarioni M, Di Lorenzo F, et al; Management Group of the EAN Dementia and Cognitive Disorders Scientific Panel. Dementia and COVID-19, a Bidirectional Liaison: Risk Factors, Biomarkers, and Optimal Health Care. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(3):883-98. doi: 10.3233/JAD-210335
7. Zhou J, Liu C, Sun Y, et al. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. *Brain Behav Immun.* 2021 Jan;91:383-92. doi: 10.1016/j.bbi.2020.10.019. Epub 2020 Oct 24.
8. Chang TS, Ding Y, Freund MK, et al; UCLA Health Data Mart Working Group. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System. *medRxiv* [Preprint]. 2020 Jul 9:2020.07.03.20145581. doi: 10.1101/2020.07.03.20145581
9. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology.* 2020 Jul 14;95(2):77-84. doi: 10.1212/WNL.0000000000009673. Epub 2020 Apr 28.
10. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2224-30. doi: 10.1093/gerona/glaa183
11. Azarpazhooh MR, Amiri A, Morovatdar N, et al. Correlations between COVID-19 and burden of dementia: An ecological study and review of literature. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:117013. doi: 10.1016/j.jns.2020.117013. Epub 2020 Jul 4.
12. Suarez-Gonzalez A et al. Impact and mortality of COVID-19 on people living with dementia: Cross-country report. 2020. Available from: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/08/International-report-on-the-impact-of-COVID-19-on-people-living-with-dementia-19-August-2020.pdf>
13. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. ApoE e4e4 Genotype and Mortality With COVID-19 in UK Biobank. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Sep 16;75(9):1801-3. doi: 10.1093/gerona/glaa169
14. Cesari M, Proietti M. COVID-19 in Italy: Ageism and Decision Making in a Pandemic. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 May;21(5):576-7. doi: 10.1016/j.jamda.2020.03.025. Epub 2020 Apr 1.
15. Alzheimer Europe. Alzheimer Europe position regarding the allocation of scarce medical resources for intensive care services during the COVID-19 pandemic. 2020. Available from: <https://www.ceafa.es/files/2020/04/2020-intensive-care-services-during-covid-19-1.pdf>
16. 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.
17. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al; CoroNerve Study Group. 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. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul 14.
18. 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
19. 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.
20. Zarifkar P, Peinkhofer C, Benros ME, Kondziella D. Frequency of Neurological Diseases After COVID-19, Influenza A/B and Bacterial Pneumonia. *Front Neurol.* 2022 Jun 23;13:904796. doi: 10.3389/fneur.2022.904796
21. Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2021 Mar;58(3):1017-23. doi: 10.1007/s12035-020-02177-w. Epub 2020 Oct 19.
22. Ding Q, Shults NV, Gychka SG, et al. Protein Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is Upregulated in Brains with Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 8;22(4):1687. doi: 10.3390/ijms22041687
23. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):1028-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
24. 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
25. Park MD. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):351. doi: 10.1038/s41577-020-0317-2
26. Fenrich M, Mrdenovic S, Balog M, et al. SARS-CoV-2 Dissemination Through Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020 Aug 5;14:229. doi: 10.3389/fncel.2020.00229
27. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020 Nov;16(11):636-44. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3. Epub 2020 Aug 24.
28. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-29. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2. Epub 2020 Oct 5.
29. Pensato U, Muccioli L, Cani I, et al. Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Apr;8(4):968-79. doi: 10.1002/acn3.51348. Epub 2021 Mar 29.
30. Meneses G, Cardenas G, Espinosa A, et al. Sepsis: developing new alternatives to reduce neuroinflammation and attenuate brain injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Feb;1437(1):43-56. doi: 10.1111/nyas.13985. Epub 2018 Nov 29.
31. Perrin P, Collongues N, Baloglu S, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021 Jan;28(1):248-58. doi: 10.1111/ene.14491. Epub 2020 Oct 5.
32. Aceti A, Margarucci LM, Scaramucci E, et al. Serum S100B protein as a marker of severity in COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2020 Oct 29;10(1):18665. doi: 10.1038/s41598-020-75618-0
33. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences From Cerebrospinal Fluid Analyses. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):e3019-e3026. doi: 10.1093/cid/ciaa1933
34. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27.

35. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
36. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013 Feb;9(2):106-18. doi: 10.1038/nrneuro.2012.263. Epub 2013 Jan 8. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2013. doi: 10.1038/nrneuro.2013.32
37. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE ε4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2231-2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
38. Motta C, Finardi A, Toniolo S, et al. Protective Role of Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokines in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease Carrying Apolipoprotein E4 Genotype. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(2):681-9. doi: 10.3233/JAD-191250
39. Li J, Long X, Huang H, et al. Resilience of Alzheimer's Disease to COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(1):67-73. doi: 10.3233/JAD-200649
40. Kurki SN, Kantonen J, Kaivola K, et al. APOE ε4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: a Finnish biobank, autopsy and clinical study. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Dec 23;9(1):199. doi: 10.1186/s40478-021-01302-7
41. Brosseron F, Krauthausen M, Kummer M, Heneka MT. Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview. *Mol Neurobiol.* 2014 Oct;50(2):534-44. doi: 10.1007/s12035-014-8657-1. Epub 2014 Feb 25.
42. Rachal Pugh C, Fleshner M, Watkins LR, et al. The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1β. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001 Jan;25(1):29-41. doi: 10.1016/s0149-7634(00)00048-8
43. Sheng JG, Ito K, Skinner RD, et al. *In vivo* and *in vitro* evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 1996 Sep-Oct;17(5):761-6. doi: 10.1016/0197-4580(96)00104-2
44. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD006378. doi: 10.1002/14651858.CD006378.pub2
45. Cani I, Barone V, D'Angelo R, et al. Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J Neurol.* 2021 Jan;268(1):16-9. doi: 10.1007/s00415-020-10057-5. Epub 2020 Jul 11.
46. Delorme C, Paccoud O, Kas A, et al; CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol.* 2020 Dec;27(12):2651-7. doi: 10.1111/ene.14478. Epub 2020 Sep 22.
47. Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, et al; on the behalf of CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jul;48(8):2543-57. doi: 10.1007/s00259-020-05178-y. Epub 2021 Jan 15. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jul;49(9):3304.
48. Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, et al. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis.* 2021;81(1):75-81. doi: 10.3233/JAD-210008
49. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. 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.
50. Muccioli L, Pensato U, Cani I, et al. COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. *Ann Neurol.* 2020 Oct;88(4):860-1. doi: 10.1002/ana.25855. Epub 2020 Aug 14.
51. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 May;92(5):567-8. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173. Epub 2020 Nov 20.
52. Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure.* 2020 Dec;83:234-41. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.014. Epub 2020 Oct 19.
53. Karimi-Galoughi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, et al. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol.* 2020 Jul;27(7):1042-3. doi: 10.1016/j.acra.2020.04.030. Epub 2020 May 3.
54. O'Reilly RC. The What and How of prefrontal cortical organization. *Trends Neurosci.* 2010 Aug;33(8):355-61. doi: 10.1016/j.tins.2010.05.002. Epub 2010 Jun 22.
55. 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.
56. 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 May;98(19):e15605. doi: 10.1097/MD.00000000000015605
57. Chiricosta L, Gugliandolo A, Mazzon E. SARS-CoV-2 Exacerbates Beta-Amyloid Neurotoxicity, Inflammation and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 19;22(24):13603. doi: 10.3390/ijms222413603
58. Harker RC, Priemer DS. Beta-Amyloid Deposits in Young COVID Patients. Available from: <https://ssrn.com/abstract=4003213> (accessed 25.04.2022).
59. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 6;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729
60. Amjad H, Roth DL, Samus QM, et al. Potentially Unsafe Activities and Living Conditions of Older Adults with Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jun;64(6):1223-32. doi: 10.1111/jgs.14164. Epub 2016 Jun 2.
61. Ammar A, Boukhris O, Haltpaap N, et al. Four Weeks of Detraining Induced by COVID-19 Reverse Cardiac Improvements from Eight Weeks of Fitness-Dance Training in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 31;18(11):5930. doi: 10.3390/ijerph18115930
62. World Health Organization et al. World Health Organization Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: WHO; 2010. International Journal of Movement Science and Rehabilitation. ISSN-2674-9181
63. Qin F, Song Y, Nassiss GP, et al. Prevalence of insufficient physical activity, sedentary screen time and emotional well-being during the early days of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak in China: a national cross-sectional study. *SSRN Electron J.* Jan 2020. doi: 10.2139/ssrn.3566176
64. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1744-7. doi: 10.1111/ene.14339. Epub 25 May 2020.
65. Canevelli M, Valletta M, Toccaceli Blasi M, et al. Facing Dementia During the COVID-19 Outbreak. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Aug;68(8):1673-6. doi: 10.1111/jgs.16644. Epub 2020 Jun 9.
66. Vernuccio L, Sara D, Inzerillo F, et al. Effect of COVID-19 quarantine on cognitive, functional and neuropsychiatric symptoms in patients with mild cognitive impairment and dementia. *Aging Clin Exp Res.* 2022 May;34(5):1187-94. doi: 10.1007/s40520-022-02113-z. Epub 2022 Mar 24.
67. Cudjoe TKM, Kotwal AA. "Social Distancing" Amid a Crisis in Social Isolation and Loneliness. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Jun;68(6):E27-E29. doi: 10.1111/jgs.16527. Epub 2020 May 15.

68. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Sep 3;300(9):1027-37. doi: 10.1001/jama.300.9.1027. Erratum in: *JAMA*. 2009 Jan 21;301(3):276.
69. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, et al. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Arch Intern Med*. 2012 Apr 23;172(8):666-8. doi: 10.1001/archinternmed.2012.379. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2013 Aug 12;173(15):1477.
70. Varela S, Ayan C, Cancela JM, Martin V. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study. *Clin Rehabil*. 2012 May;26(5):442-50. doi: 10.1177/0269215511425835. Epub 2011 Nov 24.
71. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483
72. Rehfeld K, Lüders A, Hökelmann A, et al. Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. *PLoS One*. 2018 Jul 11;13(7):e0196636. doi: 10.1371/journal.pone.0196636
73. Chaabene H, Prieske O, Herz M, et al. Home-based exercise programmes improve physical fitness of healthy older adults: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis with relevance for COVID-19. *Ageing Res Rev*. 2021 May;67:101265. doi: 10.1016/j.arr.2021.101265. Epub 2021 Feb 8.
74. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demensii: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: a guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. (In Russ.)].
75. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 319 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeymera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 319 p. (In Russ.)].
76. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug 1;92(16):7162-6. doi: 10.1073/pnas.92.16.7162
77. Ambrozi L, Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine — results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry*. 1988 May;21(3):144-6. doi: 10.1055/s-2007-1014666
78. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
79. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;14(5):428-37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38
80. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):49-54. [Uspenskaya OV, Yakhno NN. The effect of memantine on the cognitive functions of patients with the amnesic variant of the syndrome of moderate cognitive impairment (clinical-psychological and neurochemical study). *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2009;14(3):49-54 (In Russ.)].
81. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Efficacy of Akatinol Memantine in patients with non-dementia cognitive disorders. Results of multicenter clinical observation. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010;15(2):52-8 (In Russ.)].
82. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8. doi: 10.4088/jcp.v69n0302
83. Brenner SR. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2341-2. doi: 10.1002/jmv.26030. Epub 2020 Jun 2.
84. Balli N, Kara E, Demirkan K. The another side of COVID-19 in Alzheimer's disease patients: Drug-drug interactions. *Int J Clin Pract*. 2020 Oct;74(10):e13596. doi: 10.1111/ijcp.13596

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.04.2022/18.07.2022/19.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц Фарма». 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 Merz Pharma. 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.

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>
Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>