

Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения

Хасанова Д.Р.^{1,2}, Житкова Ю.В.², Васкаева Г.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

В условиях пандемии COVID-19 медицина столкнулась с рядом новых проблем, одной из которых является постковидный синдром. У многих людей, перенесших COVID-19, симптомы могут сохраняться длительное время, значительно влияя на качество жизни и работоспособность. Это делает постковидный синдром социально значимым заболеванием, требует динамического наблюдения за больными и разработки реабилитационных программ. В настоящее время мы находимся на этапе накопления знаний о патоморфогенезе SARS-CoV-2 и его долгосрочных последствиях. Обсуждаются нейропсихиатрические аспекты постковидного синдрома: патогенетические гипотезы, клинические особенности и потенциально перспективные лечебные стратегии.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; нейропсихиатрические проявления; патогенез; лечебные стратегии.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Васкаева ГР. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):93–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98

Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives

Khasanova D.R.^{1,2}, Zhitkova Yu.V.², Vaskaeva G.R.¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan;

²Interregional Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²12a, Karbyshev St., Kazan 420101, Russia

In the context of the COVID-19 pandemic, healthcare is faced with several new problems, one of which is a post-covid syndrome. Symptoms in many COVID-19 survivors can persist for a long time, significantly affecting the quality of life and work performance. All of the above makes post-covid syndrome a socially significant disease, requires dynamic follow-up of such patients, and rehabilitation programs development. We are currently at the stage of accumulating knowledge about the SARS-CoV-2 pathophysiology and morphogenesis and its long-term consequences. This article discusses neuropsychiatric aspects of the post-covid syndrome: pathogenetic hypotheses, clinical features, and potentially promising treatment strategies.

Keywords: COVID-19; post-covid syndrome; neuropsychiatric manifestations; pathophysiology; treatment strategies.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Khasanova DR, Zhitkova YuV, Vaskaeva GR. Post-covid syndrome: a review of pathophysiology, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):93–98. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98

В декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), возбудителем которой стал новый вирус SARS-CoV-2. Масштабы этой инфекции приняли характер пандемии, и число случаев заражения COVID-19 во всем мире, а также летальных исходов продолжает расти. В связи с этим борьба с COVID-19 сегодня стала приоритетной задачей мирового здравоохранения. Вместе с числом зараженных SARS-CoV-2 растет и понимание особенностей этой новой инфекции, постоянно обновляются клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19. Тем не менее SARS-CoV-2 представляет собой проблему для нейробиологов и клиницистов ввиду недостаточно изученного патоморфогенеза.

Согласно имеющимся сегодня данным, комплекс патогенетических механизмов, вызванных вирусом SARS-CoV-2, приводит к развитию мультиорганной патологии различной степени тяжести: от бессимптомных до фатальных форм. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что время от начала заболевания до клинического выздоровления в легких случаях составляет приблизительно 2 нед, а выздоровление у пациентов с тяжелым или критическим заболеванием занимает от 3 до 6 нед. Однако со временем стало ясно, что ряд симптомов могут сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев, а у некоторых пациентов симптомы так и не исчезли. При этом затяжное поражение многих орга-

нов или систем, включая легкие, сердце, головной мозг, почки и сосудистую систему, было задокументировано даже у пациентов с легким течением COVID-19. Один из первых отчетов по этой теме был получен 9 июля 2020 г. и включал 143 пациента из Италии, которые находились под наблюдением в течение 2 мес после выписки [1]. У 87% пациентов в этом наблюдении был хотя бы один постоянный симптом (чаще всего – утомляемость и одышка), а снижение качества жизни наблюдалось в этом исследовании у 44,1% пациентов [1]. Два более поздних отчета дали аналогичные результаты: телефонный опрос, проводившийся с апреля по июнь 2020 г. в 13 штатах США, показал, что 35% пациентов с COVID-19 не вернулись к своему обычному состоянию здоровья [2]. В голландском трехмесячном наблюдении за 126 пациентами, стратифицированными по начальной тяжести COVID-19, даже у 27 пациентов с легкой формой заболевания и 51 пациента с инфекцией средней тяжести наблюдался набор симптомов такой же степени выраженности, как и у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19 [3]. Эти исследования, как и множество последующих, изучающих отдаленные проявления COVID-19, несмотря на малый размер выборки, отличаются крайней новизной и помогают решать острую медицинскую проблему на основе активно собираемых данных. Однако уже сегодня очевидно, что нам потребуются многолетний опыт наблюдения за выжившими после COVID-19, чтобы в полном объеме понять связанные с ним последствия.

Таким образом, появился новый термин – «постковидный синдром» (ПКС; син.: long COVID, post-COVID-19 syndrome и post-acute COVID-19 syndrome), описывающий признаки и симптомы, которые развиваются в течение или после заболевания COVID-19, продолжают более 12 нед (а в 2,3% случаев – дольше), возникают волнообразно или на постоянной основе и не имеют альтернативного диагноза (консенсусное определение пока отсутствует). ПКС получил официальный статус болезни и появился в новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где он обозначен как «post-COVID-19 condition» под кодом U09.9.

Патогенез ПКС

Имеется много патогенетических гипотез ПКС, однако в настоящее время нет единой патогенетической теории. Все гипотезы не противоречат друг другу, и рассматриваемые в них факторы могут вносить свой вклад в формирование ПКС. Несомненно, что патогенез ПКС связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19. В качестве возможных механизмов патогенетического влияния SARS-CoV-2 на нервную систему рассматриваются следующие:

1. Нейротропность и нейровирулентность – способность напрямую проникать в нервные клетки и вызывать заболевание нервной системы. Тропизм SARS-CoV-2 к клеткам человека обеспечивают рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессируются нейронами, глиальными клетками, эндотелиоцитами, дыхательным эпителием, паренхимой легких, почками, тонким кишечником. Нейроинвазия SARS-CoV-2, вероятно, происходит двумя путями: а) нейрональным; б) гематоэнцефалическим.

Нейрональный путь заключается в том, что при интраназальном инфицировании вирус проникает непосредственно в обонятельный нерв и затем распространяется в центральной нервной системе (ЦНС), достигая продолговатого мозга. В исследовании P. Kumaḡi и соавт. [4] при интраназальном заражении мышей линии K18-hACE2 антиген вируса SARS-CoV-2 был обнаружен во всех отделах головного мозга, включая кору, мозжечок и гиппокамп. Пиковые титры вируса в головном мозге были примерно в 1000 раз выше, чем пиковые титры в легких, что свидетельствует о высоком репликативном потенциале SARS-CoV-2 в головном мозге. Эти данные дают основание предположить, что головной мозг является основной мишенью инфекции SARS-CoV-2.

Гематоэнцефалический путь нейроинвазии SARS-CoV-2 осуществляется через поврежденный эндотелий церебральных сосудов и посредством миграции лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Несмотря на то что вирусная РНК при аутопсии пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19 не всегда обнаруживалась в мозговой ткани и ликворе, нейротропность SARS-CoV-2 находит все больше и больше подтверждений. Вероятно, имели место ложноотрицательные результаты или недостаточная вирусная нагрузка цереброспинальной жидкости, пригодная для выявления вируса методом полимеразной цепной реакции [5]. Длительная персистенция вируса и стойкая виремия при слабом иммунном ответе рассматриваются в качестве одной из патогенетических гипотез ПКС.

2. «Цитокиновый шторм» – системная гипервоспалительная реакция иммунной системы, связанная с активацией макрофагов, тучных клеток, лейкоцитов, эндотелиальных клеток с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов. Избыточная продукция медиаторов воспаления приводит к повреждению или разрушению ГЭБ, изменению перфузии мозга, активации микроглии и астроцитов, дисбалансу нейротрансмиттеров и нейропластическим изменениям. Фактор повреждения ГЭБ представляется крайне важным в плане нейропсихиатрических последствий COVID-19, поскольку повышенная проницаемость ГЭБ в эксперименте ассоциировалась с некоторыми тяжелыми психическими расстройствами, такими как расстройства шизофренического спектра, большая депрессия, биполярное расстройство [6]. Ключевую роль в альтерации нервной ткани играют воспалительные изменения в астроцитах – основной популяции глиальных клеток, принимающих участие в синаптогенезе, контроле высвобождения и поглощения нейротрансмиттеров, производстве трофических факторов, необходимых для дифференцировки и выживания нейронов, формировании и функционировании нейроваскулярной единицы и ГЭБ, а также лимфатической системы, элиминирующей токсичные продукты, в том числе частицы вируса. Индуцированные SARS-CoV-2 астроглиальные реакции могут способствовать появлению нейропсихиатрических симптомов, манифестации или усугублению симптомов нейродегенеративных заболеваний.

3. Патогенный иммунный ответ с аутоагрессией в результате гиперактивации и истощения микроглии с нарушением системного противовирусного ответа Т-клеток, индуцирующим повреждение нейронов и демиелинизацию.

4. **Непрямое действие вируса**, связанное с поражением органов по типу энцефалопатии, миопатии, невропатии критических состояний.

5. **Тромбообразование** (артериальные и венозные тромбозы, микро- и макро-) у пациентов с COVID-19 может быть вызвано эндотелиальной дисфункцией и эндотелиитом, «цитокиновым штормом», гипоксическим повреждением, гиперкоагуляцией и/или повышенной активностью тромбоцитов. Было сформировано особое понятие микро-тромбозов *in situ*. На сегодняшний день роль хронического воспаления (в первую очередь, эндотелиита – васкулита с микротромбозами и микроциркуляторными нарушениями) и других иммунных реакций считается главной теорией патогенеза ПКС. Подчеркивается, что даже так называемая «тихая» гипоксия при бессимптомной ковид-пневмонии и, безусловно, в сочетании с «цитокиновым штормом» может запускать агрессивный аутоиммунный процесс и являться прекурсором для последующего развития нейродегенеративных заболеваний мозга. С повышенным тромбообразованием связана высокая частота тромботических церебральных осложнений ковидной инфекции, обусловленных повышением факторов прокоагуляции, таких как фибриноген, D-димер, протромбиновое время [7]. С другой стороны, повреждение ГЭБ в сочетании с повышением уровня ангиотензина 2 и артериальной гипертензией приводит к геморрагическим осложнениям [7]. Все это определяет сложность подбора медикаментозной патогенетической терапии данной вирусной инфекции, в частности применения антикоагулянтов, вследствие риска церебральных геморрагических осложнений, как в остром периоде заболевания, так и после – в форме отсроченных ишемических и геморрагических инсультов.

Белое вещество головного мозга особенно чувствительно к ишемическому повреждению при COVID-19. Подтверждением долгосрочных изменений в веществе головного мозга у лиц с неврологическими последствиями SARS-CoV-2 являются нейрорадиологические доказательства микроструктурного повреждения и нарушения функциональной целостности головного мозга через 3 мес наблюдения у выздоровевших пациентов с COVID-19 [8]. Есть данные о том, что гипоперфузия головного мозга ускоряет накопление бета-амилоида и связана с патологией тау-протеина, TDP-43 и альфа-синуклеина [9]. В связи с этим долгосрочными последствиями COVID-19 названы ускоренное старение, цереброваскулярные заболевания и возрастные нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Таким образом, прямое влияние SARS-CoV-2 на функцию и выживаемость нейронов, глиальную реактивность, чрезмерный цитокиновый ответ, антинейрональные антитела и последствия цереброваскулярных нарушений могут вносить свой вклад в патофизиологию ПКС. Однако актуальным остается вопрос: является ли ПКС осложнением COVID-19 или продолжающимся патологическим процессом?

Нейропсихиатрические проявления ПКС

Пациенты с ПКС имеют ряд длительных мультисистемных симптомов без доказанного поражения органов и при нормальных физических и лабораторных показателях. ПКС может клинически манифестировать через 3 мес

и более после «выздоровления» и чаще встречается у женщин (соотношение 4:1). Исследования, в которых изучался ПКС, включали в том числе пациентов молодого и среднего возраста, у которых отмечалось снижение работоспособности разной степени выраженности, вплоть до полной утраты. Причиной нарушения работоспособности и способности к выполнению повседневных дел нередко становились когнитивные нарушения (КН), которые были одинаково представлены во всех возрастных группах [10, 11]. Большинство исследований поначалу показывали преимущественно регуляторный характер КН, ассоциированных с ПКС [7, 9]. Например, в исследовании V. Beaud и соавт. [12] были оценены когнитивные функции пациентов (средний возраст – 64,8 года), выздоровевших после острого респираторного дистресс-синдрома на фоне COVID-19. Авторы выявили два профиля КН: 1) пациенты, имеющие нормальный балл по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCa), но с тенденцией к снижению исполнительных функций по сравнению с другими когнитивными доменами; 2) пациенты с дефицитом по MoCa и тесту «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery, FAB) от легкого до тяжелого с преимущественным страданием исполнительных функций, внимания, памяти, зрительно-пространственными нарушениями, при относительной сохранности ориентировки и речевых функций. При этом у всех пациентов КН сочетались с тревогой и депрессией и не коррелировали с длительностью искусственной вентиляции легких и продолжительностью пребывания в отделении реанимации, т. е. с тяжестью течения инфекции в остром периоде, за исключением делирия, который жестко ассоциировался с тяжелым когнитивным дефицитом [12]. Однако в исследованиях, проведенных на значительно более молодой популяции пациентов с применением специализированных шкал для оценки кратковременной памяти, чувствительных к умеренным (додементным) КН, выявлялся дефицит первичной памяти у молодых людей (средний возраст – 42,2 года), перенесших легкую и среднетяжелую форму COVID-19, в сравнении с контрольной группой того же возраста (средний возраст – 38,4 года) [9]. Подобные результаты были получены в работе J.P. Rogers и соавт. [13]: у 19,9% пациентов имелось нарушение внимания и у 18,9% – нарушение памяти. Таким образом, возникает необходимость в разработке стандартизированных инструментов когнитивного скрининга, чувствительных к субклиническим и умеренным КН, в том числе у молодых.

Были предприняты попытки выявления факторов риска постковидных КН в остром периоде COVID-19. В частности, в исследовании M. Almeria и соавт. [14] наличие неврологических симптомов, таких как головная боль, anosmia и дисгевзия, в течение острого периода инфекции, а также потребность в кислородной поддержке и диарея были ассоциированы с появлением устойчивых КН после выздоровления. Получены данные о роли сахарного диабета как предиктора постковидной деменции, особенно в определенных этнических группах (афроамериканцы, латиноамериканцы) [15], у которых, по-видимому, в целом высок риск неврологических осложнений COVID-19 [16]. Изучалась взаимосвязь между воспалительным профилем (например, уровнем С-реактивного белка) и постковидными КН, которые положительно коррелировали [17]. Кроме

того, было установлено, что ApoE4-генотип создает предрасположенность к развитию КН в структуре ПКС за счет его связи с повышенной проницаемостью ГЭБ и дегенерацией периктиотов, болезнью мелких сосудов и церебральным амилоидозом [18]. Также индивидуумы с ApoE4 имеют низкую активность АПФ2 [19], и распространенность COVID-19 в целом выше среди носителей данного генотипа [20]. Таким образом, по последним данным, деменция и COVID-19, вероятно, имеют общие факторы риска, такие как пожилой возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, повышенный уровень С-реактивного белка и ApoE4-генотип [9]. Полученные данные приобретают важное прогностическое значение, особенно для пожилых людей, которые более подвержены тяжелым когнитивным исходам COVID-19.

Не менее часто в структуре ПКС развиваются аффективные нарушения. Риск впервые выявленного психического расстройства в США в течение 14–90 дней после манифестации COVID-19 вырос примерно вдвое [21], а среди госпитализированных пациентов с COVID-19 зарегистрирован высокий процент тяжелых тревожно-депрессивных состояний [22]. Это было ожидаемо в условиях пугающей неопределенности, масштабных карантинных мер и изоляции, страха за жизнь, здоровье и экономические последствия пандемии. Однако в последние два десятилетия накапливаются данные, поддерживающие гипотезу о том, что нейровоспаление способствует возникновению депрессии и что иммунная система в целом играет значительную роль в патофизиологии расстройств настроения [23]. Согласно современным данным литературы, впервые возникшая депрессия может быть инициирована выбросом цитокинов (например, интерлейкина 6) во время активной фазы COVID-19 и уменьшается по мере нормализации уровня цитокинов независимо от применения антидепрессантов [24]. Это говорит о том, что применение лекарств, снижающих активность цитокинов, может уменьшить вероятность аффективных проявлений ПКС, но для лучшего понимания этого процесса требуются дальнейшие исследования [24].

Растущее количество свидетельств воздействия SARS-CoV-2 на ЦНС поднимает ключевые вопросы о выявлении факторов, определяющих риски последующего снижения когнитивных функций, развития болезни Альцгеймера и других видов деменций, а также аффективных нарушений. Научное сообщество 30 стран совместно с Alzheimer's Association и руководством ВОЗ сформировали международный мультидисциплинарный консорциум для сбора и оценки краткосрочных и долгосрочных последствий SARS-CoV-2 для ЦНС. Эта программа будет включать 22 млн клинических случаев, объединит исследовательские группы со всего мира и будет направлена на лучшее понимание отсроченного влияния COVID-19 на познавательные функции и когнитивное функционирование, включая биологию инфекции, способствующую манифестации болезни Альцгеймера и других деменций [25]. Кроме того, Всемирная федерация неврологии (World Federation of Neurology, WFN) создает международный регистр неврологических проявлений COVID-19. Также начаты масштабные исследования по изучению распространенности депрессии, тревоги, делирия и посттравматического стрессового расстройства у пациентов с COVID-19 [26].

Общие принципы ведения пациентов и перспективы лечения

В настоящее время протоколы ведения пациентов с COVID-19 находятся на стадии разработки. Безусловно, имеется острая потребность в едином руководстве по реабилитации, тем не менее основные принципы, основанные на опыте реабилитации пациентов после инфекций, инсульта и других заболеваний, применяются на практике. Уже в остром периоде инфекции начинается респираторная реабилитация, направленная на уменьшение симптомов одышки и психологическую поддержку. После стабилизации состояния пациента на основании клинической оценки (физикальное обследование, визуализация, лабораторные данные, функция легких, сопутствующие заболевания и т. д.) и оценки реабилитационного потенциала разрабатывается персонифицированная реабилитационная программа, включающая дыхательную, сердечно-сосудистую, физическую, когнитивную и психологическую реабилитацию, а также мероприятия по улучшению бытовой и профессиональной адаптации пациента [27, 28]. В ходе выполнения реабилитационных мероприятий проводится мониторинг деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, температуры тела и сатурации.

Доказанные лекарственные методы лечения ПКС на сегодняшний день также отсутствуют. Подходы к лечению ПКС являются симптоматическими и основываются на имеющихся доказательствах и рекомендациях по лечению синдромов, составляющих клиническую картину заболевания. На основе понимания патогенеза ПКС и механизма действия препаратов можно предполагать, что определенные лекарства могут быть полезны. Одним из препаратов, перспективных в лечении больных в постковидном периоде, особенно в комбинации с инсультом, является церебролизин, основной мультимодальный эффект действия которого направлен на ведущие патогенетические механизмы развития дегенеративных процессов и процессов восстановления после повреждения. Показано, что церебролизин защищает нервные клетки от нейродегенерации, вызванной гипоксией, ишемией, токсическим эффектом глутамата и бета-амилоида [29], оказывает выраженное нейроиммунотрофическое действие и тем самым снижает развитие воспалительных явлений («цитокинового шторма») в ткани, препятствует гибели нейрональных структур и защищает ГЭБ [30, 31]. Церебролизин защищает клетки от структурной дегенерации при ишемическом повреждении мозга за счет увеличения пула нейронального цитоскелетного белка (microtubule associated protein 2, MAP2), который рассматривается как индикатор первичной стадии повреждения нейронов [32]. Антиоксидантный системный эффект церебролизина был представлен в исследованиях [33, 34]. Препарат может стимулировать процесс нейрогенеза и замедлять апоптоз, что показано в экспериментальных исследованиях японских и американских ученых [13, 35]. Имеется большая доказательная база клинических исследований по восстановлению нарушенных функций (исследования CARS, ECOMPASS) после инсульта и уменьшению явлений астении [36–38], а также улучшению когнитивных функций [39], что позволило внести церебролизин в клинические рекомендации ряда

стран по реабилитации после инсульта. Таким образом, несмотря на то что, разумеется, потребуются целевые клинические исследования, такие механизмы церебролизина, как нейротекторное действие, уменьшение нейровоспаления, проницаемости ГЭБ, активации ней-

рогенеза и нейропластичности, формируют патогенетическое обоснование и определяют прогностическую эффективность его применения в лечении пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19, в том числе осложненными инсультом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 31;69(30):993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
- Van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 21;ciaa1750. doi: 10.1093/cid/ciaa1750. Online ahead of print.
- Kumari P, Rothan HA, Natekar JP, et al. Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice. *Viruses*. 2021 Jan 19;13(1):132. doi: 10.3390/v13010132
- Алексеева НТ, Соколов ДА, Никитюк ДБ и др. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(3):72-85. [Alekseyeva NT, Sokolov DA, Nikityuk DB, et al. Molecular and cellular mechanisms of damage to the central nervous system in COVID-19. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2020;9(3):72-85 (In Russ.)].
- Futtrup J, Margolinsky R, Benros ME, et al. Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Nov;90:364-80. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.028. Epub 2020 Sep 3.
- Wang Z, Yang Y, Liang X. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front Neurol*. 2020 Oct 27;11:571996. doi: 10.3389/fneur.2020.571996. eCollection 2020.
- Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484. Epub 2020 Aug 3.
- Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's Res Ther*. 2020 Dec 30;12(1):170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):258-63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052. Epub 2020 Oct 5.
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029. Epub 2020 Aug 25.
- 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.
- 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.
- Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163. Epub 2020 Oct 22.
- Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):21-5. doi: 10.3233/JAD-200537
- 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.
- Magoon R. Pulmonary vasculature in COVID-19: mechanism to monitoring! *Korean J Anesthesiol*. 2021 Apr;74(2):186-7. doi: 10.4097/kja.20536. Epub 2020 Oct 5.
- Love S, Chalmers K, Ince P, et al. Development, appraisal, validation and implementation of a consensus protocol for the assessment of cerebral amyloid angiopathy in post-mortem brain tissue. *Am J Neurodegener Dis*. 2014 Mar 28;3(1):19-32. eCollection 2014.
- Kehoe PG, Wong S, Mulhim NAL, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid-beta and tau pathology. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Nov 25;8(1):50. doi: 10.1186/s13195-016-0217-7
- Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 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
- Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):130-40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4. Epub 2020 Nov 9.
- 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.
- Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, et al. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Nov 19;8(12):337-48. doi: 10.1177/2045125318791944. eCollection 2018 Dec.
- Alpert O, Begun L, Garren P, et al. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines – two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100173. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100173. Epub 2020 Nov 3.
- De Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimer's Dement*. 2021 Jan 5. doi: 10.1002/alz.12255. Online ahead of print.
- Shi J, Gao Y, Zhao L, et al. Prevalence of delirium, depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder among COVID-19 patients: protocol for a living systematic review. *Syst Rev*. 2020 Nov 6;9(1):258. doi: 10.1186/s13643-020-01507-2
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratneet KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020 Aug;54(16):949-59. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596. Epub 2020 May 31.

28. Demeco A, Marotta N, Barletta M, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Intern Med Res.* 2020 Aug;48(8):300060520948382. doi: 10.1177/0300060520948382
29. Deigner HP, Haberkorn U, Kinscherf R. Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000 Apr;9(4):747-64. doi: 10.1517/13543784.9.4.747
30. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernandez-Novoa L, et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl.* 2000;59:281-92. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6-30
31. Domzal T, Zaleska B. Cerebrolysin in treatment of acute ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol.* May-Jun 1995;29(3):325-31.
32. Schwab M, Antonow-Schlorke I, Zwiener U, et al. Brain-derived peptides reduce the size of cerebral infarction and loss of MAP2 immunoreactivity after focal ischemia in rats. *J Neural Transm Suppl.* 1998;53:299-311. doi: 10.1007/978-3-7091-6467-9-26
33. Бабенкова ИВ, Теселкин ОЮ, Макашова НВ, Гусева МР. Антиоксидантная активность гистохрома и некоторых лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологии. *Вестник офтальмологии.* 1999;115(4):22-4. [Babenkova IV, Teselkin OYu, Makashova NV, Guseva MR. Antioxidative activity of histochochrome and some other drugs used in ophthalmology. *Vestnik oftalmologii.* 1999;115:22-4 (In Russ.)].
34. Cruz R, Francis L, Diaz-Suarez CM, et al. Short-term effects of septohippocampal pathway transection and cerebrolysin effects on glutathione-related enzymes in the rat brain. *Rev Neurol.* 1998 Apr;26(152):551-4.
35. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2003 Mar;105(3):225-32. doi: 10.1007/s00401-002-0636-3. Epub 2002 Nov 19.
36. Chang WH, Park CH, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol.* 2016 Mar 2;16:31. doi: 10.1186/s12883-016-0553-z
37. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature.* 2020 May;581(7806):71-6. doi: 10.1038/s41586-020-2247-3. Epub 2020 Apr 29.
38. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke.* 2016 Jan;47(1):151-9. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.009416. Epub 2015 Nov 12.
39. Guekht A, Moessler H, Novak PH, Gusev EI; Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: Improvement of clinical outcome in a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Jul-Aug 2011;20(4):310-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012. Epub 2010 Jul 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.03.2021/2.05.2021/11.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Ever Neuro Pharma. 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 Ever Neuro 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.

Хасанова Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Житкова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>

Васкаева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0001-6565-7642>