

Клинико-нейрофизиологические корреляции у больных, перенесших Ковид-19, и обоснование патогенетической терапии

М. Г. Соколова^{1,3}, М. А. Привалова^{1,2}, В. А. Шавуров¹, О. Ю. Штакельберг¹,
Е. В. Лопатина^{3,4}, Н. А. Пасатетская⁴, Ю. И. Поляков^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

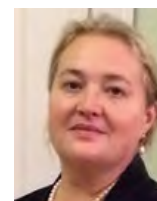
⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Клинико-неврологическое, нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование 50 пациентов в возрасте 50–65 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию Ковид-19, от 3 до 6 месяцев давности, выявило у больных патологические изменения со стороны ЦНС в виде церебрастенических и вегетативных нарушений, двигательных расстройств, симптомов вестибулопатии, которые встречались в разнообразных комбинациях, облигатным синдромом являлся астено-вегетативный. Когнитивные нарушения были выявлены у 26 % пациентов, показатель психической утомляемости – 1.055 ± 0.124 , отмечен высокий уровень ситуативной тревожности у 35 % пациентов и высокий уровень личностной тревожности у 50 % больных перенесших Ковид-19. Исследование биопотенциалов головного мозга выявило умеренные диффузные изменения (18 %) и ирритативные нарушения со стороны гипоталамических (69 %) и дисэнцефальных структур (20 %). Все вышеперечисленное может свидетельствовать, что, вне зависимости от того, в какой форме коронавирусная инфекция протекала у человека – скрытой, легкой, средней или тяжелой, одной из мишеней патологического влияния вируса Ковид-19 являются срединные структуры головного мозга, отвечающие за вегетативные и когнитивные функции. В то же время эти нарушения связаны, по нашему мнению, не с прямым патологическим воздействием, а опосредованы в основном нарушениями кровообращения в микроциркуляторном русле за счет поражения эндотелия и носят, скорее, функциональный характер расстройств со стороны ЦНС. Это дает основание для подбора патогенетической терапии, направленной на стабилизацию функционального состояния нейронов, и одним из препаратов выбора может быть цитиколин (Нооцил), действие которого связано с укреплением клеточной мембраны нейрона и нормализацией биоэлектрических процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ковид-19, осложнения, постковидный синдром, церебрастения, электроэнцефалограмма, ирритация срединных структур головного мозга, цитиколин (Нооцил).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



М. Г. Соколова



М. А. Привалова



В. А. Шавуров



О. Ю. Штакельберг



Е. В. Лопатина



Н. А. Пасатетская



Ю. И. Поляков

Clinical and neurophysiological correlations in post-Covid-19 patients and rationale for pathogenetic therapy

M. G. Sokolova^{1,3}, M. A. Privalova^{1,2}, V. A. Shavurov¹, O. Yu. Shtakelberg¹, E. V. Lopatina^{3,4},
N. A. Pasatetskaya⁴, Yu. I. Polyakov^{1,3}

¹North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Physiology n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Clinical and neurological, neurophysiological, and neuropsychological examination of 50 patients aged 50–65 y.o. with an experience of COVID-19 infection within the last 3 to 6 months, revealed pathological changes in the central nervous system in the form of cerebrastenic and autonomic disorders, motor disorders, vestibulopathy symptoms, which occurred in various combinations, with astheno-vegetative syndrome as obligate. Cognitive impairments were detected in 26 % of patients; the mental fatigability index was 1.055 ± 0.124 ; a high level of situational anxiety was noted in 35 % of patients, and a high level of personal anxiety in 50 % of patients with the experience of COVID-19. The study of brain biopotentials revealed moderate diffuse changes (18 %) and irritative disorders on the part of hypothalamic (69 %) and diencephalic structures (20 %). All of the above may indicate that, regardless of the form of coronavirus infection occurred in humans, i.e., latent, mild, moderate or severe, one of the targets of the pathological impact of COVID-19 virus is the median structures of the brain responsible for autonomic and cognitive functions. Nevertheless, in our opinion, these disorders are associated not with a direct pathological effect, but are mediated mainly by circulatory disorders in the microcirculatory bed due to endothelial damage and are rather functional disorders on the part of the central nervous system. This provides the grounds for the selection of pathogenetic therapy aimed at stabilizing the functional state of neurons, and one of the drugs of choice may be citicoline (Noocyl), the action of which is associated with reinforcing the cell membrane of the neuron and normalizing bioelectric processes.

KEY WORDS: Covid-19, complications, post-covid syndrome, cerebral asthenia syndrome, electroencephalogram, irritation of the midline cerebral structures, citicoline (Noocyl).

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время система здравоохранения всего мира, продолжая бороться с новой коронавирусной инфекцией, в то же время должна оказывать медицинскую помощь больным, уже переболевшим Ковид-19. С одной стороны, постковидный синдром можно расценивать как постинфекционное осложнение, с другой – полиорганный характер патологического влияния вируса *SARS-CoV-2* на человека приводит к более стойким и длительным нарушениям функционирующих систем организма и требует более длительного наблюдения за больными и проведения патогенетической, обоснованной терапии. Неврологические симптомы появляются у 30–50% госпитализированных пациентов с Ковид-19 в остром периоде [1, 2, 3, 4]. Известно, что коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (*SARS-CoV-2*) вызывает заболевания центральной и периферической нервной систем [2, 5, 6]. По мнению многих ученых, вирус может проникнуть в ткани нервной системы несколькими путями: трансинаптический перенос через инфицированные нейроны, проникновение через структуры обонятельного нерва, инфицирование эндотелия сосудов или миграция лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер [2, 7]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является рецептором *SARS-CoV-2*, ответственным за коронавирусное заболевание, пришедшее в 2019 году [8]. АПФ2 выполняет множество физиологических функций, широко экспрессируется в легких, сердечно-сосудистой системе, кишечнике, почках, центральной нервной системе и жировой ткани. Это обуславливает тканевую тропизм и подтверждает повреждение нервной ткани с формированием неврологических расстройств. Ряд авторов указывают на возможность развития неврологических расстройств в отдаленном восстановительном периоде [9–13]. Однако актуальным остается вопрос механизма формирования отсроченных неврологических нарушений и поиска рациональных подходов их терапии.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе СЗГМУ имени И. И. Мечникова (Санкт-Петербург). Было обследовано 50 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст 57,5 лет), 17 мужчин и 33 женщин, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническое подразделение после перенесенного заболевания, связанного с новой коронавирусной инфекцией.

Критерии включения: возраст пациентов 50–65 лет; подтверждение диагноза «Ковид-19» (положительный тест ПЦР, выписки из лечебных учреждений Санкт-Петербурга); дата выздоровления, подтвержденная отрицательным результатом теста-ПЦР, более 3 месяцев; отсутствие у пациентов в анамнезе онкологических, аутоиммунных и психических заболеваний, тяжелых травм или инфекционных заболеваний головного мозга, наследственных заболеваний нервной системы. Группа контроля составила 30 человек, в возрасте от 50 до 65 лет, которые прошли комплексное обследование в рамках диспансеризации. Все пациенты были проинформированы о предстоящем исследовании и дали письменное согласие.

Было проведено клиничко-неврологическое, нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование. Клиничко-неврологическое исследование проводилось по общепринятому протоколу (А. А. Михайленко, 2017).

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе, наложение электродов проводилось по международной схеме «10–20» монополярно с референтным электродом. Помимо визуального анализа, осуществлялась компьютерная обработка данных ЭЭГ, которая включала спектральный и когерентный анализ. Анализировали и усредняли 24 свободные от артефактов 4-секундные эпохи ЭЭГ, которые подвергались компьютерной математической обработке методом быстрого преобразования Фурье и расчетом абсолютных и относительных значений спектральной мощности БЭА. Анализовались показатели спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в целом и в отдельных частотных диапазонах с традиционным делением на дельта (0,5–4,0 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (7–13 Гц), бета-1 (14–20 Гц) и бета-2 (20–25 Гц). Картировали мощность каждого ритма в условных единицах (мкВ²). Для оценки состояния когнитивных функций проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее стандартные и общепринятые тесты – методику заучивания 10 слов по А. Р. Лурия, краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), методику «таблицы Шульце», батарею лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов [14, 15]. Оценку личностной и ситуативной тревожности у пациентов осуществляли при помощи шкалы тревоги Спилбергера – Ханина.

Результаты исследования обрабатывались при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Рассчитывались показатели стандартного отклонения (SD) и средней арифметической величины (M). Определение значимости различий между независимыми группами при нормальном распределении выполняли при помощи t-критерия Стьюдента, а в случае ненормального распределения с использованием непараметрического теста Манна – Уитни. Исследование корреляционной связи при нормальном распределении данных выполнялось при помощи коэффициента Пирсона, при ненормальном распределении – с использованием коэффициента Спирмена. Полученные данные признавались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анамнестические данные пациентов указывали на перенесенное заболевание Ковид-19: в 21% случаев пациенты лечились в стационарных условиях, 79% больных лечение проводилось на дому, 16 больным было проведено КТ легких: объем поражения 50% ($n = 1$), 30–40% ($n = 8$), 10–20% ($n = 7$). Сроки заболевания варьировали от 14 до 42 дней.

На момент неврологического обследования основными жалобами были: головная боль (65%), повышенная утомляемость (53%), быстрая истощаемость, снижение работоспособности (35%). Пациенты описывали свое состояние следующими высказываниями: «не могу восстановиться после Ковида», «нет сил», «трудно сосредоточиться на выполнении какой-либо работы», «сил хватает на полдня», «пропал интерес к жизни», «лежал бы целый день». В 16% случаев отмечались жалобы на головокружение и шум в ушах (12%), периодические боли в мышцах и суставах (15%), нарушение сна (35%), повышенное выпадение волос (33%), отсутствие аппетита (23%), повышение ар-

териального давления на 10–15 мм рт. ст. в 17% случаев, повышенная потливость (13%), желудочно-кишечные расстройства (метеоризм, запоры) (9%), ослабление обоняния (7%), дисгевзия (3%). У 26% пациентов отмечалась одышка при физической нагрузке и ощущение тяжести за грудиной.

Неврологическое обследование выявило наличие различной неврологической симптоматики. Двигательные расстройства выявлялись у 63% пациентов – проявлялись в виде синдрома легкой пирамидной недостаточности 36% и амиотрофического синдрома 27%. Синдром пирамидной недостаточности был представлен следующими симптомами: повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, анизорефлексия. Степень выраженности двигательных нарушений никогда не достигала парезов и ограничивалась лишь рефлекторными расстройствами. Амиотрофический синдром проявлялся в виде напряжения шейно-затылочных мышц, гипотрофии мышц плечевого пояса с феноменом «крыловидных» лопаток, мышечной гипотонии и легкой мышечной слабости в руках и ногах до 3,5–4,0 балла. У 43% пациентов были выявлены вестибуло-мозжечковый синдром в виде нарушения тонкой моторики в руках, отмечались элементы динамической атаксии, которые сочетались с симптомами вестибулопатии (неустойчивость в позе Ромберга, головокружение, нистагм). У 13% обследованных были выявлены умеренно выраженные проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома в виде приступообразной головной боли с тошнотой, головокружением, повышенной возбудимостью и нарушением сна. Доброкачественное течение гидроцефального синдрома подтверждалось отсутствием застойных изменений на глазном дне. В 67% случаев были выявлены симптомы нарушения регуляции вегетативных функций. При этом в 12% случаев пациентов отмечались симпатоадреналовые атаки. Неврозоподобные состояния были представлены тиками (13%), акцентуацией собственной болезни, неврозоподобными расстройствами сна (15%) и аппетита (12%). К вегетативным нарушениям в (37%) случаях присоединялись астено-невротические расстройства: общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, повышенная психическая истощаемость, метеозависимость.

По данным результатов нейропсихологического обследования, когнитивные нарушения отмечались у 26% пациентов. Средний балл шкалы MMSE в основной группе составил $28,4 \pm 1,3$, в контрольной группе – $14,8 \pm 1,2$. Признаки умеренной лобной дисфункции, по данным шкалы FAB, выявлены у 22% пациентов. Средний балл у больных основной группы составил $18,3 \pm 2,0$, контрольной группы – $11,4 \pm 1,0$.

Нарушения зрительно-конструктивной деятельности, по данным теста рисования часов, установлены у 17% пациентов. По данным методики заучивания 10 слов по А. Р. Лурия, нарушения слухоречевой памяти после четвертого прочтения выявлены у 45%, в 26,0% случаев у пациентов основной группы встречались литеральные и вербальные парафазии, а также инертные повторы.

Средняя продолжительность работы над каждой таблицей пробы Шульце в группе пациентов, перенесших Ковид-19 – $46,4 \pm 12,2$ с, в контрольной группе – $27,8 \pm 8,2$ с. Степень вработываемости в основной группе составила $1,012 \pm 0,111$, в контрольной – $0,784 \pm 0,084$. Показатель

психической утомляемости в группе больных составил $1,055 \pm 0,124$, в контрольной группе – $0,788 \pm 0,138$. При оценке уровня тревоги, по данным шкалы Ч. Д. Спилбергера, установлено, что у больных, перенесших Ковид-19, имеет место высокий уровень ситуативной тревожности у 35% пациентов, а в контрольной группе – у 5%. Высокий уровень личностной тревожности наблюдался у половины больных, перенесших Ковид-19.

При анализе ЭЭГ обследованных пациентов оценивали наличие и степень выраженности диффузных, локальных и стволовых нарушений биопотенциалов головного мозга. У 33% пациентов диффузные изменения были незначительными и проявлялись в виде легкой деформации α -ритма и регистрации заостренных частых форм ритмов. У 48% обследованных диффузные изменения на ЭЭГ были легкими и характеризовались деформацией основного ритма и периодическим заострением α -ритма с регистрацией единичных деформированных θ -волн. Умеренные диффузные изменения на ЭЭГ отмечались у 18% и характеризовались не только деформацией α -ритма, но и более выраженными заостренными биопотенциалами и появлением высокоамплитудных θ -волн, реже единичных δ -волн. В 17% наблюдений имела место легкая межполушарная асимметрия биопотенциалов, что соответствовало выявленной в неврологическом статусе асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов.

Со стороны стволовых структур у 17% больных отмечалось усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга, что проявлялось на ЭЭГ десинхронизированной кривой. У остальных 89% больных на ЭЭГ отмечалось преобладание влияния синхронизирующих систем ствола мозга. При этом у 69% пациентов выявлялась ирритация гипоталамических структур (ИГС), а у 20% – ирритация диэнцефальных структур (ИДС).

Анализ спектральной мощности ЭЭГ позволяет определить соотношение различных ритмических составляющих в сложной ЭЭГ и показать их индивидуальную выраженность. Количественный анализ ЭЭГ (КАЭЭГ) обнаружил, что имеет место увеличение абсолютных показателей спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в диапазоне α -ритма у больных, перенесших Ковид-19, с признаками ирритации гипоталамических структур. В диапазоне θ -ритма имеет место увеличение абсолютных показателей СПМ ЭЭГ у больных с ирритацией диэнцефальных структур по сравнению с контрольной группой. На основании данных топографического картирования СП ЭЭГ был рассчитан процентный вклад каждого ритма из общей составляющей ЭЭГ, что позволило определить и сравнить соотношение ритмов коры головного мозга у больных основной и контрольной группы. Нормальная ЭЭГ может содержать θ - и δ -волны, не превышающие по амплитуде α -ритм в количестве 15–25% общего времени регистрации. У больных, перенесших Ковид-19, вклад θ - и δ -волн диапазона составлял при ИГС 37%, при ИДС – 46%.

Обсуждение

Анализ жалоб и данных клинико-неврологического осмотра больных, перенесших Ковид-19, выявил патологические изменения со стороны ЦНС в виде церебрастенических и вегетативных нарушений, двигательных расстройств, симп-

томов вестибулопатии, которые встречались в разнообразных комбинациях. При этом облигатным синдромом являлся астеновегетативный синдром. Оценка биопотенциалов головного мозга выявила у больных, перенесших Ковид-19, усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга, что проявлялось на ЭЭГ десинхронизированной кривой и раздражение стволовых структур: 69% – раздражение гипоталамических структур (ИГС), у 20% – раздражение диэнцефальных структур (ИДС).

Результаты электроэнцефалографического исследования объективизируют функциональное состояние структур ЦНС и подтверждают нарушения у больных, перенесших Ковид-19, срединных структур головного мозга. Сопоставление данных клиничко-неврологического и ЭЭГ-обследования выявило, что у пациентов, перенесших Ковид-19 с симптомами гипертензионно-гидроцефального синдрома, преобладали более выраженные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга ($p < 0,05$) по сравнению с больными, имеющими ведущий астено-вегетативный симптомокомплекс, у которых преобладали более выраженные изменения дисфункции стволовых структур. Раздражение гипоталамических и диэнцефальных образований у 73% больных сочеталось с клиническими симптомами дисфункции вегетативной нервной системы. Чувствительность гиппокампа и гипоталамических образований к коронавирусной инфекции подтверждается работами К. Ritchie (2020), это обстоятельство увеличивает вероятность постковидных нарушений памяти и даже развития нейродегенеративных расстройств [16]. Известно, что в гиппокампе и гипоталамических образованиях заложены холинергические нейроны, играющие важную роль в поддержании функциональной активности коры головного мозга и регуляции памяти, обучения, внимания [17, 18]. По нашим данным, у пациентов, перенесших Ковид-19 и имеющих когнитивные расстройства, на ЭЭГ выявляются выраженные раздражительные изменения со стороны гипоталамических структур на фоне диффузных изменений биопотенциалов головного мозга. Ряд ученых считают, что неврологические расстройства могут быть следствием как прямого вирусного поражения нервной ткани, так и результатом метаболических и системных осложнений [19, 20]. Известно, что спайковые белки коронавируса, имея тканевую тропизм, используют рецептор АПФ2 для связывания и внедрения в клетки человека [21, 22]. Рецепторы АПФ2 имеют высокую экспрессию в тканях нервной системы и эндотелиальных клетках [23–25]. Учитывая, что глубокие структуры головного мозга имеют наиболее высокую степень капилляризации, а следовательно, большую площадь в эндотелиальной выстилке, то и объем повреждения эндотелиоцитов в этой области головного мозга значительно выше и развитие эндотелиальной дисфункции с формированием эндотелиита с нарушением микроциркуляции, приводящей к гипоксии нервной ткани. G. C. Román с соавт. (2020) установили, что в основе цереброваскулярных нарушений в остром периоде инфекции Ковид-19 лежат тромботические нарушения (артериальные и венозные тромбозы) [26]. Присоединение вируса к рецепторам АПФ2 в эндотелии сосудов приводит к развитию распространенного эндотелиита и коагулопатии [27]. А. Маури с соавт. (2020), изучившие данные 2533 госпитализированных пациентов с Ковид-19, отметили

в 73% случаев различные неврологические расстройства, в основе которых лежат постинфекционные механизмы (септические энцефалопатии, коагулопатии и эндотелиит), в то же время ученые не выявили никаких определенных доказательств, подтверждающих прямую нейротропность *SARS-CoV-2* [28]. Существует мнение, что развитие когнитивных нарушений у пациентов, выздоровевших после Ковид-19, может быть связано с воспалительными процессами в сосудистой стенке [29]. Данные нашего исследования показывают, что неврологические расстройства, выявляемые у больных, перенесших Ковид-19, в основе имеют явления раздражения (раздражения) нервной ткани. Таким образом, учитывая собственные данные и опираясь на литературные источники, мы расцениваем неврологические нарушения у больных, перенесших Ковид-19, как результат микроангиопатии, которая сохраняется на протяжении нескольких месяцев после острой фазы заболевания и приводит к функциональным нарушениям срединных структур головного мозга, ответственных за вегетативную регуляцию организма и организацию процессов памяти и внимания. Лечение, по нашему мнению, должно быть направлено на восстановление поврежденных мембран нервных клеток, тем самым будут стабилизироваться процессы формирования и проведения биопотенциалов и гармонизироваться биоэлектрические взаимодействия между структурами головного мозга. Препарат Нооцил, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия на нервную ткань и может быть препаратом выбора для лечения неврологических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию Ковид-19. Очень важно, что Нооцил, по данным многих исследований, эффективен при лечении когнитивных расстройств, возникающих на фоне хронической гипоксии головного мозга [30, 31]. Применяется Нооцил и при комплексной терапии чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии [32]. Учитывая, что Нооцил улучшает холинергическую передачу [33], его применение у больных с постковидным синдромом будет способствовать сокращению продолжительности восстановительного периода.

Заключение

Все вышеперечисленное может свидетельствовать, что, вне зависимости от того, в какой форме коронавирус протекал у человека – скрытой, легкой, средней или тяжелой, одной из мишеней патологического влияния вируса *SARS-CoV-2* являются срединные структуры головного мозга, отвечающие за вегетативные и когнитивные функции. В то же время эти нарушения, по нашему мнению, являются следствием нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле за счет поражения эндотелия и носят, скорее, функциональный характер расстройств со стороны ЦНС. Это дает основание для подбора патогенетической терапии, направленной на стабилизацию функционального состояния нейронов, и одним из препаратов выбора может быть цитиколин (Нооцил), действие которого связано с укреплением клеточной мембраны нейрона и нормализацией биоэлектрических процессов.

Список литературы / References

- Bereczki D., Stang R., Böjti P., Kovács T. Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Ideggyogy Sz.* 2020; (73): 171–175. DOI: 10.18071/isz.73.0171.
- Zubair A., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease. 2019. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1018–1027. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
- Yachou Y., Idri A.E., Belapasov V., Benali S.A. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neural Sci.* 2020; 41 (10): 2657–2669. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3.
- Jarrah A., Ahluwalia M., Khodadadi H., Salles E. da S.L., Kolhe R., Hess D.C. Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here? *J Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 286. DOI: 10.1186/s12974-020-01957-4.
- Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 194: 105921. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
- Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses. A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.
- Joseph R., Berger. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020 Apr; 26 (2): 143–148. DOI: 10.1007/s13365-020-00840-5.
- Kaushik P., Kaushik M., Parveen S., Tabassum H., Parvez S. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol Neurobiol.* 2020; 57 (12): 4921–4928. DOI: 10.1007/s12035-020-02072-4.
- Баринов А.Н., Мохомоева Л.С., Пархоменко Е.В., Эмих Е.В., Ястребтсева И.П. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. Медицинский алфавит. 2021; (3): 14–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
- Barinov A.N., Moshkova L.S., Parkhomenko E.V., Emikh E.V., Yastrebtseva I.P. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. *Medical Alphabet.* 2021; (3): 14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
- Mendelson M., Nel J., Blumberg L., Madhi S.A., Dryden M., Stevens W., Venter F.W.D. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 2020; 111 (1): 10–12. DOI: 10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433.
- Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM.* 2021; 114 (2): 95–98. DOI: 10.1093/qjmed/hcab007.
- Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Affiliations expand. Alzheimers Res Ther.* 2020; 12 (1): 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w.
- Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020; 129: 98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
- Ахметзянова А.И. Практикум по клинической психологии. Учебно-методическое пособие. – М.: Школьная пресса, 2013.
- Akhmetzyanova A.I. Clinical Psychology Workshop. Study guide. M.: Shkolnaya pressa, 2013. (In Russ.)
- Макина-Пых И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. М.: Эксмо, 2005.
- Malkina-Pykh I.G. Psychosomatics: A Handbook of Practical Psychologist. M.: Eksmo, 2005. (In Russ.)
- Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa069. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069.
- Лобзин С.В., Соколова М.Г., Налькин С.А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017; 9 (4): 53–58.
- Lobzin S.V., Sokolova M.G., Nalkin S.A. Influence of dysfunction of the cholinergic system of the brain on the state of cognitive functions. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2017; 9 (4): 53–58. (In Russ.)
- Вартанов А.В., Козловский С.А., Скворцова В.Б. Память человека и анатомические особенности гиппокампа. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2009; 4: 3–16.
- Vartanov A.V., Kozlovskiy S.A., Skvortsova V.B., et al. Human memory and anatomic features of the hippocampus. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psihologiya.* 2009; (4): 3–16. (In Russ.)
- Ramage Amy E. Potential for Cognitive Communication Impairment in COVID-19 Survivors: A Call to Action for Speech-Language Pathologists. *Am J Speech Lang Pathol.* 2020; 29 (4): 1821–1832. DOI: 10.1044/2020_AJSLP-20-00147.
- Bodro M., Compta Y., Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 8 (1): e923. DOI: 10.1012/NX1.0000000000000923.
- Stefano G.B., Placcek R., Plackova H., Martin A., Kream R.M. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e930886. DOI: 10.12659/MSM.930886.
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126 (10): 1456–1474. DOI: 10.1161/circresaha.120.317015.
- Hamming I., Timens W., Bultuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203: 631–7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Divani A.A., Andilab S., Napoli M. Di., et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (8): 104941. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
- Cheng H., Wang Y., Wang G.-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 726–730. DOI: 10.1002/jmv.25785.
- Román G.C., Spencer P.S., Reis J. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020; 414: 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884.
- Ashtosh Kumar, Ravi K Narayan, Chiman Kumari, Muneeb A Faiz, Maheswari Kulandhasamy, Kamla Kant, Vikas Pareek. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses.* 2020; 145: 110320. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110320.
- Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.
- Lanzoni G., Linetsky E., Correa D., Alvarez R.A., Martos A. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol Neurobiol.* 2020; 57 (12): 4921–4928. DOI: 10.1007/s12035-020-02072-4.
- Головачева В.А. Нейрометаболическая терапия восстановительного периода инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16: 28–34.
- V.A. Golovacheva Neurometabolic therapy for the recovery period of stroke. *Effective pharmacotherapy.* 2020; 16: 28–34.
- Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Головина О.В. Инсульт и COVID-19. Медицинский алфавит. 2021; 9: 5–10.
- Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Golovina O.V. Stroke and COVID-19. *Medical Alphabet.* 2021; 9: 5–10.
- Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (1): 126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130
- Ostroumova T.M., Chernousov P.A., Kuznetsov I.V. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics).* 2021; 13 (1): 126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130.
- Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Головина О.В. Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина. Медицинский алфавит. 2020; 19: 34–38.
- Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Golovina O.V. Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline. *Medical Alphabet.* 2020; 19: 34–38.

Статья поступила / Received 14.10.21

Получена после рецензирования / Revised 18.10.21

Принята к публикации / Accepted 21.10.21

Сведения об авторах

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова¹. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Привалова Мария Андреевна, к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с ОНМК². E-mail: privamariya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Шавуров Вадим Александрович, аспирант кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова¹. E-mail: shavurov@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-9520-3227

Штакельберг Ольга Юрьевна, д.м.н., проф. кафедры психиатрии¹. E-mail: ostackelberg@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4499-0873

Лопатина Екатерина Валентиновна, д.б.н., в.н.с. лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы и лимфологии³. E-mail: evlopatina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0729-5852

Пасатetskaya Наталья Анатольевна, доцент кафедры нормальной физиологии⁴. E-mail: 79046449523@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8979-6460

Поляков Юрий Израилевич, д.м.н., проф. кафедры психиатрии³. E-mail: yu.poliakov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1664-2107

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войны», Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соколова Мария Георгиевна. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

About authors

Sokolova Maria G., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Privalova Maria A., PhD Med, head of Neurological Dept for Patients with Stroke². E-mail: privamariya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Shavurov Vadim A., postgraduate student of Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. E-mail: shavurov@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-9520-3227

Shtakelberg Olga Yu., DM Sci (habil.), professor at Dept of Psychiatry¹. E-mail: ostackelberg@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4499-0873

Lopatina Ekaterina V., Doctor Bio Sci (habil.), leading researcher at Laboratories of Physiology of Cardiovascular System and Lymphology³. E-mail: evlopatina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0729-5852

Pasatetskaya Natalya A., associate professor at Dept of Normal Physiology⁴. E-mail: 79046449523@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8979-6460

Polyakov Yuri I., PhD Med, professor at Dept of Psychiatry³. E-mail: yu.poliakov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1664-2107

¹North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Physiology n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Sokolova Maria G. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

Для цитирования: Соколова М.Г., Привалова М.А., Шавуров В.А., Штакельберг О.Ю., Лопатина Е.В., Пасатetskaya Н.А., Поляков Ю.И. Клинико-нейрофизиологические корреляции у больных перенесших Ковид-19, и обоснование патогенетической терапии. Медицинский алфавит. 2021; (36): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-7-11>

For citation: Sokolova M.G., Privalova M.A., Shavurov V.A., Shtakelberg O. Yu., Lopatina E.V., Pasatetskaya N.A., Polyakov Yu.I. Clinical and neurophysiological correlations in post-Covid-19 patients and rationale for pathogenetic therapy. *Medical alphabet.* 2021; (36): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-7-11>