

COVID-19 в структуре факторов риска когнитивных нарушений, способы коррекции

П. Р. Камчатнов¹, Р. А. Черемин², Л. А. Скипетрова², А. А. Никонова¹, Л. А. Пышкина¹

¹ФБГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Цереброваскулярные расстройства – одна из основных причин формирования когнитивных нарушений. Понимание причины сосудистого поражения головного мозга, установление имеющихся факторов риска позволяют выбрать оптимальную тактику лечения и замедление прогрессирования когнитивных нарушений. В статье рассматриваются сведения о факторах риска развития когнитивных нарушений: возраст, уровень образования, социальная изоляция и отсутствие физической активности, избыточное потребление алкоголя, курение, пребывание в условиях загрязненного воздуха, артериальная гипертензия, утрата слуха, черепно-мозговая травма, сахарный диабет, депрессия, цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, генетическая предрасположенность. Приведены сведения о возможном влиянии COVID-19 на развитие и прогрессирование когнитивных нарушений. Рассмотрены возможности нейрометаболических препаратов в лечении когнитивных нарушений. Приведены результаты анализа опыта применения препарата цитиколин (Нооцил) при лечении больных с когнитивными нарушениями, отмечены возможные преимущества назначения Нооцила в виде раствора для перорального применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные нарушения, факторы риска, COVID-19, постковидный синдром, лечение, приверженность, цитиколин, Нооцил

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 in structure of risk factors for cognitive impairment, methods of correction

P. R. Kamchatnov¹, R. A. Cheremin², L. A. Skipetrova², A. A. Nikonova¹, L. A. Pyskhina¹

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Centre of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

SUMMARY

Cerebrovascular disorders are one of the main causes of cognitive impairment. Understanding the cause of vascular brain damage, establishing the existing risk factors allow choosing the optimal treatment strategy and slowing the progression of cognitive impairment. The article discusses information about risk factors for cognitive impairment: age, level of education, social isolation and lack of physical activity, excessive alcohol consumption, smoking, exposure to polluted air, hypertension, hearing loss, traumatic brain injury, diabetes mellitus, depression, cerebrovascular diseases, Alzheimer's disease, genetic predisposition. Information is provided on the possible impact of COVID-19 on the development and progression of cognitive impairment. The possibilities of neurometabolic drugs in the treatment of cognitive disorders are considered. The results of the analysis of the experience of using the drug citicoline (Noocil) in the treatment of patients with cognitive impairment are presented, the possible advantages of prescribing Noocil in the form of a solution for oral administration are noted.

KEY WORDS: cognitive impairment, risk factors, COVID-19, postcovid syndrome, treatment, adherence, citicoline, Noocil.

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

Когнитивные нарушения (КН), как правило, имеющие прогрессирующее течение, зачастую приводящее к тяжелой деменции, представляют собой исключительно важную медико-социальную проблему. Во всем мире на протяжении последних десятилетий регистрируется бурный рост распространенности тяжелых КН, что позволило Всемирной организации здравоохранения объявить деменцию приоритетом общественного здравоохранения [1]. В этой связи представляется исключительно важной стойкая тенденция к старению населения планеты, что, несомненно, будет сопровождаться ростом числа пациентов с КН и деменцией [2]. Результаты исследований, проведенных с использованием методов математического моделирования, позволяют предполагать, что если в 2010 году в мире проживало 36,5 млн пациентов с деменцией, то к 2050-му их число составит уже 115,4 млн. Ожидается, что с увеличением числа больных пропорци-

онально увеличится нагрузка на лиц, осуществляющих уход, обеспечение повседневного ухода как в учреждениях постоянного проживания, так и в семейных условиях, что будет создавать исключительно высокую нагрузку на системы организации медицинской помощи и социальной защиты, а также на общество в целом [3]. КН связаны с колоссальными материальными затратами на лечение и обеспечение ухода за пациентами. Так, например, суммарная годовая стоимость лечения пациентов с деменцией в Великобритании в 2015 году составила 24,2 млрд фунтов стерлингов, из которых 42% (10,1 млрд) приходилось на неоплачиваемый уход. Оказалось, что расходы на социальное обеспечение (10,2 млрд фунтов стерлингов) в три раза превышают расходы на медицинскую помощь данной категории больных (3,8 млрд фунтов стерлингов) [4]. На сегодняшний день только в Великобритании проживают 676 тыс. пациентов с деменцией, суммарные

экономические затраты на лечение и обеспечение жизнедеятельности которых составляют примерно 26 млн фунтов стерлингов в год [5].

Деменция представляет собой клинический синдром, характеризующийся прогрессирующим нарушением когнитивных функций и поведенческих расстройств, которые приводят к трудностям в поддержании социальной и профессиональной активности [6]. Установлено более ста различных причин развития деменции, однако наиболее частыми среди них являются болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные и нейродегенеративные заболевания (деменция с тельцами Леви и лобно-височная деменция), при этом в основе большого числа случаев КН лежит сочетание нейродегенеративного, сосудистого и других факторов, что позволяет предполагать смешанную этиологию многих случаев деменции [7].

Факторы риска развития КН

На сегодняшний день установлена роль как минимум 12 модифицируемых факторов риска развития КН, коррекция которых путем соответствующих вмешательств способна предотвратить до 40% случаев деменции во всем мире [8, 9]. Считается, что максимальный эффект от такого вмешательства могут получить страны с низким и средним уровнем дохода, где, как считается, что распространенность деменции растет быстрее, чем в странах с более высоким уровнем дохода.

Уровень образования является потенциально модифицируемым фактором риска, который ассоциирован с высокой вероятностью развития деменции в позднем возрасте [10]. Обсуждаются различные механизмы протективного действия образования, в частности улучшение васкуляризации мозга, изменение структуры мозга (формирование новых межнейронных контактов, потенциация имеющихся синапсов, повышение пластичности мозга) формирование когнитивного резерва, приверженность рациональному поведению, способному снизить риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [11, 12]. Проведение расчетов, учитывающих причинно-следственную связь уровня образования и КН, показало, что повышение его уровня способно привести к снижению распространенности деменции на 7% [9].

Потенциально модифицируемыми ключевыми факторами риска развития КН и деменции в среднем возрасте являются артериальная гипертензия, утрата слуха, черепно-мозговая травма, избыточное потребление алкоголя (более 21 дозы в неделю) и избыточная масса тела [5, 9]. Действие указанных факторов может реализовываться посредством изменения структуры мозга в условиях сенсорного дефицита и ограничения социальных контактов при тугоухости, развитии синдрома хронического воспаления, окислительного стресса, снижения церебрального кровотока и ряда других факторов и их комбинаций при артериальной гипертензии, травматическом поражении головного мозга, сахарном диабете [13, 14]. Имеются основания полагать, что коррекция нарушений слуха способна снизить риск развития деменции на 8%, а нормализация массы тела и ограничение потребления алкоголя – на 1% [9].

У пожилых потенциально модифицируемыми факторами риска развития КН и деменции считаются сахарный диабет, курение, пребывание в условиях загрязненного воздуха, депрессия, социальная изоляция и отсутствие физической активности [7]. Патогенное воздействие сахарного диабета и гиподинамии реализуется за счет повышения сердечно-сосудистого риска [15, 16]. Вместе с тем нельзя исключить существование и других механизмов, обуславливающих повышение вероятности развития КН при воздействии указанных факторов [16]. В частности, хорошо установленным является факт инициации и поддержания хронического воспаления и окислительного стресса при сахарном диабете [17–20]. В значительной степени сходные эффекты оказывают курение и загрязнение воздуха, в частности при их воздействии резко возрастает образование активных форм кислорода, активируются воспалительные реакции [14, 17].

Считается, что депрессия и социальная изоляция связаны с более быстрыми темпами старения головного мозга и сердечно-сосудистой системы [21], а также отказом от приверженности здоровому образу жизни [22]. Результаты эпидемиологических популяционных исследований показали, что устранение или значительное уменьшение интенсивности влияния перечисленных факторов способно снизить распространенности деменции от 1% (при сахарном диабете) до 5% (при курении) [9].

Помимо модифицируемых факторов риска развития КН и деменции, исключительно важную роль играет генетическая предрасположенность. В максимальной степени ее влияние реализуется при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера, однако сочетание неблагоприятного генетического фона и других факторов риска способно значительно повысить вероятность развития деменции другого типа (сосудистая, смешанная и пр.) [23]. На сегодняшний день установлены 34 генетических варианта, связанных с возникновением БА [24]. Наиболее частой генетической причиной развития БА является мутация гена апополипротеина (*APOE* $\epsilon 4$). Так, у носителей *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ заболевание развивается в 51–95% случаев и у 22–90% носителей *APOE* $\epsilon 4$ - [25, 26]. При этом средний возраст формирования тяжелой деменции составляет 73–74 года у носителей генотипа *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ и 75–82 – *APOE* $\epsilon 4$ - [27, 28]. Убедительно показано, что мутации генов *PSEN1*, *PSEN2* и *APP* связаны с развитием БА и деменции практически у 100% носителей (аутосомно-доминантная форма БА) [29]. Заболевание при этом характеризуется ранним началом, возраст дебюта КН оставляет 35–65 лет [30], длительность течения заболевания – около 10 лет [31]. Хотя распространенные варианты часто оказывают очень незначительное влияние на риск развития БА у человека, в совокупности они могут значительно изменить риск и возраст начала болезни Альцгеймера и деменции [24].

Когнитивные нарушения и COVID-19

Вследствие различных механизмов COVID-19 оказывает неблагоприятное воздействие на мозг, приводя к изменению течения имеющихся заболеваний цент-

ральной нервной системы или возникновению новых нейропсихических и неврологических синдромов [32, 33]. Показано, что больные с КН различного генеза более уязвимы к заражению COVID-19 вследствие имеющихся нарушений памяти и способности точно понимать инструкции по предупреждению заболевания (соблюдение противоэпидемического режима, в частности физического дистанцирования, проведение гигиенических мероприятий и пр.), верного выполнения врачебных рекомендаций [33, 34]. Также нельзя исключить, что имеющиеся метаболические и иные нарушения (отсутствие адекватного контроля гликемии и липидного состава крови, недостаточная эффективность контроля уровня артериального давления, нарушение обеспеченности организма витаминами и пр.) у пациентов с КН различного генеза способны приводить к большей восприимчивости пациентов к инфицированию вирусом *SAR-CoV-2* и более тяжелому течению заболевания.

Вероятность более тяжелого течения различных заболеваний, в том числе КН и COVID-19, значительно выше у пациентов пожилого и старческого возраста, у лиц, имеющих иные инвалидизирующие заболевания, представляющие собой категорию больных, повседневное существование которых в значительной степени зависит от посторонней помощи, недостаточность которой в условиях пандемии ассоциирована с тяжелыми последствиями для состояния их здоровья [35]. У данного контингента пациентов наличие тяжелых КН и деменции связано с повышенным риском инфицирования COVID-19 и наступления летального исхода как от инфекции COVID-19 непосредственно, так и присоединяющихся инфекционных и соматических (дыхательная недостаточность и гипоксия, нарушения системного кровообращения заболеваний интеркуррентные инфекции и пр.). В целом существует целый ряд факторов, объясняющих более тяжелое течение COVID-19 у пожилых пациентов, имеющих предшествующих КН. Помимо самого возраста, различные сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические респираторные заболевания, онкологические заболевания обуславливают более тяжелое течение заболевания, потребность в длительной госпитализации и кислородной поддержке [36]. Течение COVID-19 часто осложняется острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком, острой почечной недостаточностью, тромбоэмболическими явлениями. Большинство пациентов достаточно длительное время проводят в отделениях интенсивной терапии [37]. При этом как факторами риска более тяжелого течения COVID-19, так и формирования и прогрессирования КН являются пожилой возраст, мужской пол, избыточная масса тела и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [37]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 в критическом состоянии и пожилых пациентов после COVID-19 может развиваться цитокиновый шторм, связанный с нарушением регуляции иммунной системы и чрезмерной реакцией на вирусную инфекцию, что в еще большей степени усиливает процессы воспаления и приводит к поражению различных систем организма, в том числе головного мозга [38].

Кроме того, вследствие перечисленных факторов таким пациентам приходится более длительное время пребывать в условиях изоляции в восстановительном периоде инфекционного заболевания и предупреждения повторного инфицирования [32, 39]. Соответственно длительный период изоляции, нарушение привычного образа жизни и сформировавшихся социальных контактов, резкое ограничение притока сенсорных стимулов способствуют формированию более грубых нейрокогнитивных нарушений и, как следствие, усугублению когнитивных и поведенческих нарушений [39]. В целом влияние COVID-19 на течение КН и поведенческих и аффективных нарушений представляет исключительно сложную, интересную и недостаточно изученную проблему. На сегодняшний день вместе с тем установлено, что пациенты с КН, обладающие ограниченным доступом к интернет-технологиям и удаленному получению информации, в особенности проживающие в одиночестве, подвержены высокому риску тяжелого течения заболевания [40]. Показано также, что последствия COVID-19 персистируют на протяжении более длительного времени, проявляются более выраженными нейропсихическими нарушениями у пациентов, изначально имеющих КН [41]. Также убедительно показан риск быстрого распространения инфекционного заболевания в замкнутых коллективах – учреждениях для постоянного пребывания лиц с тяжелыми КН. Так, по данным ряда исследований, уровень смертности увеличился практически на 100 % в интернатах для пациентов с БА [42]. Авторы этого исследования также обратили внимание, что во многих небольших городах на юге Италии вспышки COVID-19 были очень редкими, тогда как наличие на их территории дома престарелых или интерната для пациентов с БА было основным фактором массового инфицирования проживающих на данной территории жителей. Сообщалось также, что необходимость длительного пребывания в условиях изоляции во время пандемии влияет на нейропсихические функции у пациентов с КН различного генеза, в том числе с БА, в особенности с изначально выраженным их снижением. Физические меры, принятые во время изоляции, особенно характерны для пациентов с БА, поскольку социальное дистанцирование усилило одиночество и повлияло на психическое здоровье пациентов с БА, которые месяцами были прикованы к своим домам. Эти социальные и физические ограничения повлияли на их психическое здоровье, и у пациентов с БА возникло больше психических и неврологических нарушений. Такого рода нарушения включают тревогу, депрессию, в ряде случаев – спутанность сознания и галлюцинации. Сообщалось о положительной корреляции между продолжительностью заключения и ухудшением симптомов БА, поскольку чем дольше заключение, тем выше уровень дистресса [43].

Таким образом, пациенты с тяжелыми когнитивными нарушениями при БА и цереброваскулярных заболеваниях составляют одну из групп населения, подверженных наибольшему риску негативных последствий изоляции. Снижение когнитивных функций и влияние патологии на качество жизни серьезно сказываются на семье и на человеке, который помогает больному на дому. Постоянная

потребность в посторонней помощи, высокая степень зависимости от нее были связаны со значительным снижением показателей качества жизни и повышенным риском наступления летального исхода вследствие различных причин [44].

Серьезную проблему представляет собой течение цереброваскулярных заболеваний, в частности КН сосудистого генеза у пациентов с COVID-19. Принимая во внимание, что, с одной стороны, у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и КН чаще наблюдаются соматические заболевания, широко представлены факторы сердечно-сосудистого риска, а с другой – соматическая коморбидности делает более сложным течение инфекционного заболевания, вызванного вирусом *SARS-CoV-2*, вполне ожидаемо более тяжелое течение КН сосудистого генеза у пациентов с COVID-19. Само по себе острое тяжелое инфекционное заболевание, развитие гипоксии, окислительного стресса, системной воспалительной реакции, обусловленные ими эндотелиальная дисфункция, активация нейродегенеративных процессов и прочие факторы способны резко ухудшать течение цереброваскулярной патологии [45, 46]. У таких больных, как правило, имеет место нарастание выраженности нейрокогнитивных нарушений как в остром периоде заболевания, так и в восстановительном. Длительность таких расстройств обусловлена рядом факторов, включая исходное состояние, тяжесть перенесенной инфекции, характер и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска.

Подходы к лечению и предупреждению КН сосудистого генеза

Несмотря на необходимость максимально полного сокращения социальных контактов пациентов с КН в условиях пандемии, считается, что достаточный уровень общения с близкими (опекунами, медицинским персоналом и пр.), а также все доступные формы социальной активности, включая общение посредством электронных устройств, и повседневная деятельность способны у определенной части пациентов с КН, а также у лиц из группы риска их развития снизить вероятность прогрессирования КН на протяжении определенного периода времени [47].

На сегодняшний день предложены основные принципы восстановительного лечения у пациентов, перенесших COVID-19 [48]. Разработаны алгоритмы оказания помощи таким пациентам с учетом, в том числе характера и выраженности неврологического дефицита, степени нарушения когнитивных функций, предшествующего состояния и сопутствующих заболеваний. Показана необходимость сочетания как немедикаментозных методов воздействия, так и адекватно подобранной лекарственной терапии с учетом основного клинического синдрома заболевания. Исключительно важными являются коррекция известных факторов риска, обеспечение должного уровня физических, интеллектуальных и эмоциональных нагрузок. Механизмы, за счет которых реализуется защитное и лечебное действие немедикаментозных методов лечения, обусловлены как непосредственным воздействием на вещество головного мозга с повышением эффективности его функционирования, так и с повышением уровня сердечно-сосудистого

здоровья, уменьшением образования свободных радикалов, нормализацией липидного и углеводного обмена, другими факторами [49].

Значительный интерес представляет возможность применения нейрометаболических препаратов, оказывающих нейропротективное и нейротрофическое действие, стимулирующих репаративные процессы в ткани головного мозга, в частности восполняющих дефицит ряда важных для его нормального функционирования нейротрансмиттеров. Одним из таких препаратов является цитиколин (Нооцил), который представляет собой естественный клеточный метаболит, промежуточную субстанцию для синтеза фосфатидилхолина, включенный в формирование клеточных мембран [50]. Цитиколин также является источником холина, который участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, играющего исключительно важную роль в поддержании когнитивных функций, в частности памяти. Кроме того, препарат стимулирует активность тирозингидроксилазы и образование дофамина. Как было неоднократно продемонстрировано в экспериментальных условиях и в ходе клинических исследований, цитиколин оказывает антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты, поддерживает процесс образования в нейронах энергии, восстанавливая сниженный в условиях ишемии уровень АТФ, улучшает функционирование Na^+/K^+ -АТФазы [50, 51]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препарат обладает мощными нейропротективными свойствами.

На сегодняшний день проведено большое количество клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения цитиколина при различных заболеваниях нервной системы, включая острую и хроническую ишемию головного мозга, его травматическое поражение, нейродегенеративные заболевания (БА и болезнь Паркинсона), когнитивные нарушения различного генеза, в том числе амнестического типа и пр., в которых в общей сложности приняли участие более 11 тысяч пациентов [52]. Результаты большинства исследований продемонстрировали его высокую эффективность при лечении пациентов с острым ишемическим инсультом [53]. Несмотря на то что не все исследования подтвердили высокую эффективность препарата при остром инсульте, цитиколин широко и с большим успехом применяется в ургентной неврологии.

Принимая во внимание хорошую переносимость препарата, возможность применения на протяжении длительного времени, значительный интерес привлекает вопрос его применения у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией и КН. Результаты исследований подтвердили его эффективность у больных с КН различного генеза (БА, сосудистые, смешанные) [55, 55]. Назначение цитиколина оказывало статистически значимый эффект в виде уменьшения выраженности мнестических расстройств у пациентов различного возраста [56, 57]. При проведении лечения улучшались ориентация, память, способность к усвоению новой информации, одновременно отмечалось повышение показателей качества жизни. Показан антиастенический эффект цитиколина у пациентов с синдромом утомляемости

после органического поражения головного мозга, в частности перенесших острый инсульт [58]. При исследовании, проведенном в российской популяции, также было установлено положительное действие цитиколина, обеспечивающего нормализацию эмоционального состояния у лиц, пребывавших в состоянии длительного стресса [59]. Актуальными в настоящее время являются недавно опубликованные результаты исследования, продемонстрировавшего значительное положительное воздействие цитиколина на состояние когнитивных функций у больных, перенесших COVID-19 [60]. Наряду с улучшением памяти и внимания авторы отметили выраженный антиастенический эффект препарата, который назначался в составе комплексной терапии.

Результаты большинства исследований, посвященных изучению результатов применения цитиколина, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. Нежелательные эффекты при его назначении отмечались крайне редко и не носили выраженного характера. Наиболее частыми оказались диспептические нарушения, ощущение дискомфорта со стороны пищеварительного тракта и повышенная возбудимость. Развитие указанных побочных эффектов носит транзиторный характер, как правило, не требует прерывания или полного прекращения проводимой терапии. Представляется ценной возможность одновременного назначения цитиколина и других лекарственных препаратов, так как риск развития лекарственных взаимодействий при его применении крайне низкий.

Несмотря на убедительно доказанные в ходе рандомизированных клинических исследований положительные эффекты применения различных фармакологических препаратов, в том числе цитиколина, серьезной проблемой является низкая приверженность больных проводимой терапии. Нередко именно отсутствие у пациента понимания необходимости проведения лечения, неверная оценка возможного риска развития побочных эффектов являются причиной отказа от приема препаратов, применения их в неадекватных суточных дозировках или необоснованно короткими курсами. У ряда пациентов снижение приверженности лечению обусловлено неудобством назначенной лекарственной формы. В этой связи интерес представляет возможность назначения препаратов в виде растворов для перорального применения. На сегодняшний день имеется цитиколлин для приема внутрь (Нооцил), один флакон которого содержит 240 мл раствора препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг цитиколина, рекомендуемый режим приема – 500–1000 мг два раза в сутки (5–10 мл раствора), разделенные на два приема. Принимая во внимание, что упаковки Нооцила хватает на 3 недели терапии, четыре упаковки достаточно для проведения 3-месячного курса лечения, который при необходимости может быть продолжен.

Данная лекарственная форма имеет несомненные преимущества в виде удобства дозирования, соответствия объема флакона и курсовой дозы, возможности назначения пациентам с нарушениями глотания (бульбарный или псевдобульбарный синдром), нежеланием (опасением) приема препарата в таблетированной форме. Механизмы развития фармакологических эффектов, удобство применения делают возможным применение Нооцила в составе

комплексной терапии у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения, в том числе с КН сосудистого генеза, и после перенесенного COVID-19.

Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO) and Alzheimer disease international. Dementia: A Public Health Priority; 2012.
2. Brookmeyer R., Evans D. A., Hebert L., et al. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.11.00.
3. Prince M, Knapp M, Guerchet M, et al. Dementia UK: update. Alzheimer's Society. 2014.
4. Wittenberg R, Knapp M, Hu B, et al. The costs of dementia in England. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019; 34 (7): 1095–1103. DOI: 10.1002/gps.5113.
5. Alzheimer's Society. Dementia UK Update. 2014.
6. McGilton K.S., Davis A. M., Naglie G., et al. Evaluation of patient-centered rehabilitation model targeting older persons with a hip fracture, including those with cognitive impairment. *BMC Geriatr.* 2013; 13 (1): 1–8. DOI: 10.1186/1471-2318-13-136.
7. Draper B. Understanding Alzheimer's disease and other dementias: Jessica Kingsley Publishers; 2013.
8. Altomare D., Molinuevo J.L., Ritchie C., et al. Brain Health Services: Organization, structure and challenges for implementation. A user manual for Brain Health Services – Part 1 of 6. *Alzheimers Res Ther.* 2021.
9. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017; 390 (10113): 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
10. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396 (10248): 413–446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
11. Камчатнов П. Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. *Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова.* 2014; 4: 52–56.
Kamchatnov P. R. Cognitive reserve, cognitive disorders and the possibility of their drug correction. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2014; 4: 52–56. (In Russ.).
12. Arenaza-Urquijo E.M., Wirth M., Chételat G. Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 1134. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00134.
13. Peele J. E., Traiani V., Grossman M., Wingfield A. Hearing loss in older adults affects neural systems supporting speech comprehension. *J Neurosci.* 2011; 31(35): 12638–12643. DOI: 10.1523/jneurosci.2559-11.2011.
14. Hughes T. F., Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatry Rev.* 2009; 5 (2): 73–92. DOI: 10.2174/157340009788167347.
15. Leon B. M., Maddox T. M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015; 6: 1246–1258. DOI: 10.4239/wjd. v6.i13.1246.
16. Kivimäki M., Singh-Manoux A., Pentti J., et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ.* 2019; 365: 1495. DOI: 10.1136/bmj.j1495.
17. Shalev D., Arbuckle M. R. Metabolism and memory: obesity, diabetes, and dementia. *Biol Psychiatry.* 2017; 82 (11): e81–e83. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.09.025.
18. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Аleshkin V. A., и др. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина.* 2008. Т. 86. № 1. С. 27–30.
Chukaeva I. I., Orlova N. V., Aleshkin V. A., i dr. Vospalitel'nye reakcii u bol'nyh ishemicheskoy boleznyu serdca s soputstvuyushchimi ozhireniem i saharnym diabetom 2-go tipa. *Klinicheskaya medicina.* 2008. T. 86. No. 1. P. 27–30.
19. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Хавка Н. Н., Клепикова М. В. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом. *Лечебное дело.* 2010. № 4. С. 50–56.
Chukaeva I. I., Orlova N. V., Havka N. N., Klepikova M. V. Izuchenie faktorov vospaleniya u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. *Lechebnoe delo.* 2010. No. 4. P. 50–56.
20. Peters R., Ee N., Peters J., et al. Air pollution and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2019; 70 (s1): P. 145–163. DOI: 10.3233/JAD-180631.
21. Cacioppo J. T., Hawley L. C., Norman G. J., Bertson G. G. Social isolation. *Ann NY Acad Sci.* 2011; 1231 (1): 17–22. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06028.x.
22. Kobayashi L. C., Steptoe A. Social isolation, loneliness, and health behaviors at older ages: longitudinal cohort study. *Ann Behav Med.* 2018; 52 (7): 582–593. DOI: 10.1093/abm/kax033.
23. Kunkle B. W., Grenier-Boley B., Sims R., et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019; 51 (3): 414–430. DOI: 10.1038/s41588-019-0358-2.
24. van der Lee S. J., Wolters F. J., Ikram M. K., et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 434–444. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30053-X.
25. Reiman E. M., Arboleda-Velasquez J. F., Quiroz Y. T., et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 667. DOI: 10.1038/s41467-019-14279-8.
26. Genin E., Hannequin D., Wallon D., et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry.* 2011; 16 (9): 903–907. DOI: 10.1038/mp.2011.52.
27. Myers R. H., Schaefer E. J., Wilson P. W., et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology.* 1996; 46 (3): 673–677. DOI: 10.1212/WNL.46.3.673.
28. Slooter A. J., Cruts M., Kalmijn S., et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol.* 1998; 55 (7): 964–968. DOI: 10.1001/archneur.55.7.964.

29. Bateman R.J., Aisen P.S., De Strooper B., et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2011; 3 (1): 1–11. DOI: 10.1186/alzrt59
30. Rossor M.N., Fox N.C., Mummery C.J., et al. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (8): 793–806. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70159-9.
31. Ryman D.C., Acosta-Baena N., Aisen P.S., et al. And the Dominantly Inherited Alzheimer Network Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2014; 83 (3): 253–260. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000596.
32. Pérez-Rodríguez P., Ganz F., Torralba R., et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J. Nutr. Health Aging.* 2020; 24: 938–947. DOI: 10.1007/s12603-020-1469-2.
33. Méndez-Giménez A. COVID-19, Psychological Well-being and Physical Activity Levels in Older Adults During the Nationwide Lockdown in Spain. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020; 28: 1146–1155. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.08.007.
34. Hordan L., Filichev D., Kassem R., et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 25; 57 (11): 1159. DOI: 10.3390/medicina57111159.
35. Mok V.C., Pendlebury S., Wong A., et al. Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16: 1571–1581. DOI: 10.1002/alz.12143.
36. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 28: 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
37. Yang X., Yu Y., Xu Y., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
38. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020; 80: 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
39. Numbers K., Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17: 69–70. DOI: 10.1038/s41582-020-00450-z.
40. Wang H., Li T., Barbarino P., et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1190–1191. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30755-8.
41. Palmer K., Monaco A., Kivipetto M., et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: Consequences for healthy ageing. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020; 32: 1189–1194. DOI: 10.1007/s40520-020-01601-4.
42. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C., et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; 75: 1796–1800. DOI: 10.1093/geronola/glaa146.
43. Bouleau-Brettonnière C., Poulet-Courtemanche H., Gillet A., et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. *J. Alzheimer's Dis.* 2020; 76: 41–47. DOI: 10.3233/JAD-200604.
44. Chiao C.-Y., Wu H.-S., Hsiao C.-Y. Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *Int. Nurs. Rev.* 2015; 62: 340–350. DOI: 10.1111/inr.12194.
45. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога. *Поведенческая неврология.* 2021; 2: 14–22.
46. Zakharov V.V. Postcovid syndrome through the eyes of a neurologist. *Behavioral neurology.* 2021; 2: 14–22. (In Russ.). https://doi.org/10.46393/2712-9675.2021_2_14_22
47. Kamchatnov P.P., Solov'eva E. Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry.* 2021; 5 (10): 636–641. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>
48. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
49. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С. и др. Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020; 120 (8–2): 81–87.
50. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Levin O.S., et al. Current issues in the rehabilitation of stroke patients against the background of a new coronavirus infection (COVID-19). *Resolution of the Council of Experts. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2020; 120 (8–2): 81–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008281>
51. Стариков П.В., Камчатнов П.Р., Леушин Е.К. Открытое сравнительное исследование применения препарата Эврин при тревожных и когнитивных нарушениях у стационарных больных COVID-19. *Эффективная фармако-терапия.* 2021; 17: 29: 6–13.
52. Starikov P.V., Kamchatnov P.R., Leushin E.K. An open comparative study of the use of the drug Evrin in anxiety and cognitive disorders in inpatient patients with COVID-19. *Effective pharmacotherapy.* 2021; 17: 29: 6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-29-6-13>
53. Adibhatla R.M. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J. Neurochem.* 2002; 80: 12–23.
54. Одинков М.М., Вознюк И.А. Роль экзогенного холина в защите и восстановлении мозгового вещества при инсульте. *Качество жизни. Медицина.* 2007; 4 (21): 2–9.
55. Odink M.M., Voznyuk I.A. The role of exogenous choline in the protection and restoration of brain matter in stroke. *Quality of life. Medicine.* 2007; 4 (21): 2–9. (In Russ.).
56. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res.* 2005; 30: 15–23.
57. Гусев Е.И., Батышева Т.Т., Бойко А.Н. и др. Результаты применения цераксона (цитиколин) у больных с острым инсультом. *Медицина критических состояний.* 2010; 1: 45–51.
58. Gusev E.I., Batysheva T.T., Boyko A.N., et al. Results of the use of ceraxone (citicoline) in patients with acute stroke. *Critical Condition Medicine.* 2010; 1: 45–51. (In Russ.).
59. Murphy E.J., Horrocks L.A. CDP-choline, CDP-ethanolamine, lipid metabolism and disorders of the central nervous system. *Phospholipids and Signal Transduction.* Berlin: Springer-Verlag. 1993: 353–72.
60. Gareri P., Castagna A., Coltroneo A.M., et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015 Sep 3; 10: 1421–9. DOI: 10.2147/CIA.S87886.
61. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G., et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol.* 1996; 53: 441–48.
62. Белова Д.А., Машин В.В., Дудиков К.М. и др. Наблюдательная программа по оценке эффективности комплексной терапии препаратами кортексин и рекоган (цитиколин) когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (2): 35–38.
63. Belova D.A., Mashin V.V., Dudikov E.M., et al. A multicenter observation study of the efficacy of cortexin and recognan (citicoline) in the treatment of cognitive impairments in chronic cerebrovascular pathology. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2019; 119 (2): 35–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902135>
64. Wu S., Kufubaev M.A., Chun H.Y., et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 2; 2015 (7): CD007030. DOI: 10.1002/14651858.CD007030.pub3
65. Немкова С.А., Семенов Д.В., Логинова Е.М. и др. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у учащихся и преподавателей вузов: возможности коррекции с помощью препарата рекоган (цитиколин). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (12): 11–18.
66. Nemkova S.A., Semenov D.V., Petrova E.A., et al. Cognitive and emotional disorders in university students and teachers: the possibility of treatment with recognan (citicoline). *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2018; 118 (12): 11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181211>
67. Ивонова Н.А., Петров К.Б. Применение нейротропной терапии у молодых пациентов с постковидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (3): 1–5.
68. Ivonina N.A., Petrov K.B. The use of neurotropic therapy in young patients with postcovid syndrome. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2022; 122 (3): 1–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220311>

Статья поступила / Received 28.02.22
Получена после рецензирования / Revised 09.03.22
Принята в печать / Accepted 28.03.22

Сведения об авторах

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹.
E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6747-3476

Черемин Роман Авинович, к.м.н., гл. врач². ORCID: 0000-0001-6018-6327
Скипетрова Людмила Александровна, зам. гл. врача². ORCID: 0000-0002-6019-4981

Никонова Анастасия Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹.
ORCID: 0000-0002-5221-0478

Пышкина Людмила Ильинична, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹.
ORCID: 0000-0001-6418-8063

¹ФБГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²БУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы», Москва

Автор для переписки: Камчатнов Павел Рудольфович. E-mail: pavkam7@gmail.com

About authors

Kamchatnov Pavel R., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine¹.
E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6747-3476

Cheremin Roman A., PhD Med, chief physician². ORCID: 0000-0001-6018-6327
Skipetrova Lyudmila A., deputy chief physician². ORCID: 0000-0002-6019-4981

Nikonova Anastasia A., PhD Med, assistant at Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0002-5221-0478

Pyshkina Lyudmila I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0001-6418-8063

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Centre of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

Corresponding author: Kamchatnov Pavel R. E-mail: pavkam7@gmail.com

For citation: Kamchatnov P.R., Cheremin R.A., Skipetrova L.A., Nikonova A.A., Pyshkina I. A. COVID-19 in structure of risk factors for cognitive impairment, methods of correction. *Medical alphabet.* 2022; (3): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-3-23-28>.

