

Постковидные когнитивные нарушения, факторы риска их развития и диагностические биомаркеры

А. Г. Михеева, Т. М. Алексеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Когнитивные нарушения (КН) являются важным проявлением как острого периода COVID-19, так и постковидного синдрома, характеризуются снижением памяти, внимания и расстройством исполнительных функций, которые могут сохраняться или усиливаться спустя месяцы после перенесенной инфекции. Факторы риска развития постковидных КН (ПКН) включают пожилой возраст, женский пол, низкий образовательный и социально-экономический статус, длительную социальную изоляцию, тяжелое течение COVID-19, применение некоторых лекарственных препаратов и сопутствующие заболевания, включая деменцию и патологию сердечно-сосудистой системы. Вакцинация от COVID-19 рассматривается как эффективный способ предотвращения ПКН. Диагностика ПКН основывается на изучении биомаркеров в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), нейровизуализации и нейрофизиологических данных. При наличии ПКН в крови и ЦСЖ могут обнаруживаться антинейронные антитела, выявляются структурные изменения мозга (уменьшение толщины серого вещества и повреждение тканей в областях памяти и внимания), снижение метаболизма глюкозы в ключевых зонах мозга (по данным ПЭТ-сканирования) и изменения электрической активности мозга (по данным ЭЭГ). КН представляют серьезную проблему для мирового здравоохранения, усугубленную пандемией COVID-19, что требует комплексного подхода к совершенствованию методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, когнитивные нарушения, память, внимание.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postcovid cognitive decline, its risk factors and diagnostic biomarkers

A. G. Mikheeva, T. M. Alekseeva

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Cognitive impairment (CI) is one of the main symptoms of both the acute period of COVID-19 and post-COVID syndrome, manifested by memory, attention and executive functions decline, which may persist or worsen months after infection. Risk factors for developing postcovid CI (PCI) include old age, female gender, low educational and socio-economic status, prolonged social isolation, severe COVID-19, use of certain medications, and concomitant diseases such as dementia and cardiovascular diseases. Vaccination against COVID-19 is considered as an effective way to prevent PCI. Diagnosis of PCI is based on the study of biomarkers in blood and cerebrospinal fluid (CSF), neuroimaging and neurophysiological data. Studies have revealed a link between cognitive impairment and the presence of antineuronal antibodies in the blood and CSF, structural changes in the brain (decrease in gray matter thickness and tissue damage in memory and attention areas), decreased glucose metabolism in key areas of the brain (according to PET scans) and abnormalities in brain electrical activity (according to EEG data). PCI is a serious problem for global health, exacerbated by the COVID-19 pandemic, which requires a comprehensive approach to the study, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients.

KEYWORDS: post-COVID syndrome, cognitive decline, memory, attention

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

Введение

Острая фаза коронавирусной инфекции COVID-19, возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2, нередко переходит в постковидный синдром (ПКС). Согласно определению, ПКС – это симптомокомплекс, который впервые развивается у пациента, перенесшего COVID-19, в том числе в легкой и бессимптомной форме, сохраняется более 12 нед и не может быть объяснен другим заболеванием [1]. С различными проявлениями ПКС сталкиваются до 80 % пациентов, перенесших COVID-19 [2]. Изначально коронавирусная инфекция считалась респираторным заболеванием, однако довольно быстро стало очевидным, что SARS-CoV-2 вызывает мультисистемное поражение, в частности, как прямо, так и опосредованно влияет на нервную систему [3, 4].

Среди неврологических проявлений ПКС частыми являются когнитивные нарушения (КН). Предложено

определение постковидной когнитивной дисфункции (англ.: post-COVID cognitive dysfunction, ПКД) – вновь возникшие КН, появившиеся в течение 3 мес после перенесенного COVID-19, характеризующиеся дефицитом внимания и скорости обработки информации с или без сопутствующего дефицита эпизодической памяти и исполнительных функций [5, 6].

В данном обзоре рассмотрены КН в остром периоде COVID-19 и в структуре ПКС, а также факторы риска их развития и возможные диагностические биомаркеры.

Когнитивные нарушения

КН могут развиваться уже в остром периоде COVID-19. Так, в исследовании Amalakanti S. и соавт., включавшем 93 пациента в исследуемой группе и 103 пациента в контрольной (средний возраст 36,2±11,7 года), было показано,

что у пациентов, перенесших COVID-19, отмечалось нарушение зрительно-конструктивных навыков, называния и беглости речи (оценка проводилась по Монреальской когнитивной шкале – MoCA) [7]. Tolentino J. C. и соавт. в 2020 г. представили описание пациента 47 лет с COVID-19 средней степени тяжести, который наблюдался в течение всего острого периода и после выздоровления. Было показано, что КН нарастали до 10-х суток острого периода заболевания, после чего началось постепенное улучшение. Нормализация когнитивных функций наступила на 16-й день [8]. Результаты других исследований также показали нарушение исполнительных функций, снижение беглости речи, памяти и внимания в острой фазе COVID-19 [9–13]. В целом, согласно данным различных исследований, распространенность КН в острой фазе COVID-19 варьирует от 61,5 % в когорте пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 [14] до 80 % среди пациентов с тяжелым течением заболевания [15].

В постковидном периоде КН зачастую сохраняются, а в некоторых случаях даже прогрессируют. Согласно имеющимся данным, частота встречаемости умеренных КН у пациентов, перенесших COVID-19, весьма высока, о чем сообщается практически во всех исследованиях, посвященных ПКС, и колеблется в диапазоне от 54 % в когорте пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19 средней степени тяжести, до 65 % в когорте пациентов с тяжелым течением заболевания [16–18].

В настоящее время имеется большое количество исследований, подтверждающих, что КН являются одним из ведущих неврологических проявлений ПКС. Следует отметить их гетерогенность, которая свидетельствует о способности вируса SARS-CoV-2 поражать различные отделы головного мозга [17, 19–23]. Так, Méndez R. и соавт. обследовали группу пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 (средний возраст 57 лет). Через 2 мес после выписки из стационара у 58,7 % пациентов было выявлено умеренное нарушение когнитивных функций, а у 18,4 % – выраженное. Когнитивные сферы, в которых наблюдались наибольшие нарушения, включали вербальную память (38 % умеренные нарушения, 11,2 % – тяжелые) и семантическую вербальную беглость (34,6 % – умеренные нарушения, 8,4 % – тяжелые) [17].

Результаты обследования 749 пациентов (средний возраст: 49 лет), проводившееся через 7 мес после выздоровления от COVID-19 (среднетяжелое и тяжелое течение), позволили установить высокую частоту КН в постковидном периоде. Наиболее выраженными оказались нарушения скорости обработки информации (18 %, n=133), исполнительных функций (16 %, n=118), фонематической беглости (15 %, n=111), кодирования памяти (24 %, n=178) и кратковременной памяти (23 %, n=170) [19]. Результаты нескольких исследований также показали, что у пациентов с COVID-19 снизились языковая выразительность и словарный запас. Например, в тестах на беглость речи количество слов, названных пациентами, было меньшим, чем в здоровой контрольной группе [20, 21]. В исследовании Hartung T. J. и соавт. (969 пациентов, перенесших COVID-19 6–11 мес назад), показано, что у 26 % пациентов отмечались легкие

КН, преимущественно за счет снижения оперативной памяти, беглости речи и словарного запаса, исполнительных функций. Оценка проводилась с использованием шкалы MoCA [22]. О наличии КН у пациентов с ПКС свидетельствуют и результаты исследования Baseler H. A. и соавт., в которое были включены 5428 участников. Респондентам был предложен специально разработанный опросник, позволяющий выявить нарушения кратковременной памяти. В результате было выявлено, что пациенты, перенесшие COVID-19, имели значительно более низкие результаты, чем участники без COVID-19 в анамнезе [23].

Потенциальные факторы риска

Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на гетерогенное распределение ПКД, в связи с чем можно предположить, что различные группы населения имеют различный риск их развития. Предварительный анализ выявил предрасположенность к развитию КН после инфицирования COVID-19 отдельных групп населения с определенными демографическими и социальными факторами риска, тяжелым течением заболевания, а также под влиянием ряда фармакологических препаратов и на фоне определенных сопутствующих заболеваний.

Демографические и социальные факторы риска

Исследования когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID-19, продемонстрировали связь возраста и выраженности КН после инфекции, однако полученные результаты оказались неоднозначными [6, 24]. В исследовании, проведенном в Англии (2320 госпитализированных пациентов, средний возраст $58,7 \pm 12,5$ лет), было установлено, что средний возраст участников с умеренными КН ($67,8 \pm 11,4$ года) оказался выше, чем у пациентов без КН, что свидетельствует о повышенном риске КН у пожилых [24]. Результаты другого исследования, в которое были включены 404 пациента с ПКС спустя 16 мес после острого периода COVID-19, выявили обратную тенденцию: участники с КН оказались моложе тех, кто не имел таких симптомов [6].

В нескольких исследованиях показано, что женский пол является фактором риска развития постковидных КН. Так, в исследовании Seban F. и соавт. сообщается, что 56 % женщин имели КН после COVID-19, в то время как такие симптомы выявлены лишь у 36 % мужчин [5]. Asadi-Pooya A. A. и соавт. также установили, что женщины сталкиваются с таким симптомом в 4 раза чаще мужчин [25]. Фрагменты вируса SARS-CoV-2 могут персистировать в органах-резервуарах, таких как почки или головной мозг, индуцируя хроническое воспаление, характеризующееся повышенной продукцией воспалительных цитокинов, особенно у женщин, что может приводить к развитию синдрома «мозгового тумана» [26]. Половые различия при этом не наблюдаются у детей, что указывает на возможную роль половых гормонов и их иммуномодулирующих свойств в развитии постковидных состояний у взрослых пациентов [27].

Исследование, проведенное среди пациентов, перенесших COVID-19 и выписанных из больниц в Китае, выявило, что низкий уровень образования и социально-экономический статус явились факторами риска КН [28].

Получение образования способствует увеличению когнитивного резерва, представляющего собой кумулятивный мозговой потенциал, формирующийся благодаря когнитивной активности и стимуляции в повседневной жизни. Недостаточный когнитивный резерв тесно связан с повышенным риском КН. Помимо этого, факторы, ассоциированные с низким социально-экономическим статусом, включая бедность, неудовлетворительные жилищные условия и низкооплачиваемые профессии, сопряжены с высоким уровнем коморбидных состояний [29].

Повсеместная изоляция во время пандемии COVID-19 привела к значимому снижению социальной активности людей, что также повлекло за собой появление или ухудшение когнитивных функций у определенных групп населения [30]. В первую очередь это коснулось пожилых, в том числе с предшествующими КН, которые проживают в домах престарелых или вне семьи [31]. Так, исследование Simonetti A. и соавт. показало, что около 60% семей во время пандемии приостановили посещение своих родственников в домах престарелых, а более 90% пациентов прекратили когнитивную реабилитацию [32]. Chen Z. C. и соавт. продемонстрировали, что у 42% пациентов с умеренными КН, 54,3% пациентов с болезнью Альцгеймера и 72,7% пациентов с деменцией с тельцами Леви после как минимум 6-месячной изоляции во время пандемии COVID-19 наблюдалось ухудшение когнитивного статуса [33].

Тяжелый COVID-19

Доказано, что тяжесть инфекционного процесса COVID-19 коррелирует с риском развития когнитивных нарушений [28]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым требовалась госпитализация, частота КН оказалась значительно выше по сравнению с пациентами, у которых заболевание протекало в более легкой форме и которые не нуждались в стационарном лечении [5]. Кроме того, выявлено, что госпитализация в отделение интенсивной терапии, тяжелая дыхательная недостаточность и повышенные пиковые значения уровня D-димера также ассоциированы с ПКД [18, 28].

В сыворотке крови пациентов с тяжелым течением болезни и тех, кто был госпитализирован в реанимационное отделение, обнаружены более высокие концентрации различных воспалительных медиаторов по сравнению с теми, кто не нуждался в интенсивной терапии. Среди них такие факторы, как IP-10, MCP-1, IFN- γ и IL-1 β , которые могут провоцировать развитие цитокинового шторма, активируя Th1-зависимый иммунный ответ [34]. В свою очередь, цитокиновый шторм может приводить к повреждению головного мозга и, соответственно, развитию ПКД [35].

Терапия COVID-19

Отдельный интерес представляет связь КН с проводимой терапией в остром периоде COVID-19. Сообщается, что применение жаропонижающих препаратов [36], бензодиазепинов [37], а также опиоидных анальгетиков [38] может быть связано с КН в постковидном периоде. Izovich A. и соавт. установили, что терапия противовирусным препаратом ралтегравиром ассоциирована с развитием КН [39]. Также сообщалось о случаях КН у небольшой группы

пациентов, получавших тоцилизумаб, который является иммунодепрессантом [40]. Следовательно, лекарственные средства, используемые для терапии COVID-19, способны оказывать влияние на вероятность появления КН, однако стоит учитывать и тот факт, что более агрессивные схемы лечения связаны с более тяжелым течением заболевания, что само по себе является фактором риска развития КН в постковидном периоде. Кроме того, пациенты с уже существующими нейропсихиатрическими симптомами (депрессия, тревожность, нарушения сна) могут самовольно прибегать к использованию антипсихотических препаратов, снотворных средств и других седативных медикаментов в процессе лечения COVID-19, что потенциально может способствовать возникновению КН [41].

Сопутствующие заболевания

Пандемия COVID-19 увеличила риск ухудшения сопутствующих заболеваний, таких как уже существующие КН и психические заболевания. Пациенты с деменцией, в т. ч. при болезни Альцгеймера, чаще заболевают COVID-19 [42] и имеют более серьезные последствия заболевания, чем люди без деменции [43]. Наблюдательное исследование в Китае показало, что у пациентов с болезнью Альцгеймера риск заражения COVID-19 в 2,29 раза выше, чем у обычного населения, а у пациентов с деменцией риск заражения COVID-19 в 2,16 раза выше [42]. Это может быть связано с плохим пониманием и несоблюдением пациентами защитных процедур в период пандемии COVID-19 (масочный режим, социальная дистанция). В то же время большое количество пациентов с деменцией проживают в домах престарелых, в которых уровень заражения COVID-19 в период пандемии был выше, чем в общей популяции.

Факторы риска, наблюдающиеся при деменции, включая ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, также являются факторами риска COVID-19, которые, в свою очередь, усугубляют ПКД. Пациенты с COVID-19 могут быть склонны к развитию аффективных проявлений, таких как депрессия и тревожность [44]. Между тем ограничения, которые были введены во многих странах мира для контроля пандемии, оказали отрицательное воздействие на людей с деменцией, так как вынужденная социальная изоляция привела к усилению тревожных и депрессивных расстройств, что, в свою очередь, негативно сказывалось на когнитивных функциях [45]. Кроме того, для таких пациентов характерно нетипичное начало COVID-19 в виде аффективных проявлений, что может задержать надлежащую диагностику и лечение, следовательно, ухудшить когнитивный прогноз [46].

Также сообщалось, что пациенты с уже имеющимися тяжелыми заболеваниями, проходившие лечение в терапевтических и хирургических отделениях интенсивной терапии, подвергались более высокому риску долгосрочных когнитивных нарушений [47]. Таким образом, COVID-19 и уже имеющиеся заболевания могут усугублять друг друга, образуя порочный круг.

Другие потенциальные факторы риска

Отмечено, что вакцинация от коронавирусной инфекции снижает риск развития КН в постковидном периоде [48].

Предполагается, что вакцинация способствует коррекции нарушенных иммунных реакций, а также, вероятно, устранению персистирующих вирусов или вирусных остатков SARS-CoV-2 [49].

Исследование биомаркеров ПКД

С целью изучения патофизиологических механизмов возникновения ПКД многие исследователи рассматривают различные биомаркеры крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также данные нейровизуализации и нейрофизиологических методов исследования.

Маркеры крови и ЦСЖ

В настоящее время специфические маркеры крови или ЦСЖ для ПКД не установлены, однако есть отдельные исследования, в которых сообщается о взаимосвязи КН и уровня антинейронных антител. Так, Franke C. и соавт. сообщили, что из 50 пациентов, основными проявлениями после COVID-19 у которых были КН, у большинства (46 из 50) наблюдались нормальные рутинные параметры ЦСЖ. При этом антинейронные аутоантитела в сыворотке крови и/или ЦСЖ были обнаружены у 52% пациентов. Обнаружение антинейронных антител в ЦСЖ коррелировало с выявлением КН (оценка по шкале MoCA). Авторы пришли к выводу о том, что аутоантитела, нацеленные на эпитопы мозга, часто встречаются при постковидном синдроме и тесно связаны со снижением оценок по когнитивным шкалам, особенно при обнаружении в ЦСЖ [50]. Apple A. C. и соавт. провели обследование 22 взрослых с ПКД после инфекции SARS-CoV-2 легкой степени тяжести. Контрольная группа составила 10 человек. Было установлено, что ПКД коррелирует с изменениями в анализе ЦСЖ, в частности, с повышением уровня белка и олигоклональными антителами [51].

Нейровизуализация

В одном из масштабных продольных исследований с использованием данных биобанка Великобритании были изучены структурные изменения мозга у 401 участника, которые делали магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и которые впоследствии перенесли COVID-19 (в среднем за 3,5 мес до второго МРТ). По сравнению с 384 пациентами, которые не болели COVID-19 в период между проведением двух МРТ головного мозга, пациенты, переболевшие COVID-19, имели более выраженное снижение когнитивных способностей при исследовании в период между двумя временными точками и значительное уменьшение толщины серого вещества и контраста тканей в парагиппокампальной извилине и орбитофронтальной коре. Также наблюдались более значительные изменения маркеров повреждения тканей в областях, которые, как считается, функционально связаны с первичной обонятельной корой [52].

Cecchetti G. и соавт. при оценке результатов МРТ пациентов со стойкими КН после COVID-19 отметили, что гиперинтенсивность белого вещества головного мозга коррелирует с ухудшениями вербальной памяти [53]. В исследовании Rothstein T. L. при проведении МРТ головного мозга пациентам с ПКД у нескольких пациентов была выявлена легкая атрофия гиппокампа, серого вещества и легкая

вентрикуломегалия [54]. Исследования, проведенные при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) также показали, что метаболизм глюкозы снизился у некоторых пациентов в гиппокампе, префронтальной коре и задней поясной извилине [55]. Это означает, что эти области мозга могут иметь функциональные нарушения после COVID-19, поскольку глюкоза является основным источником энергии для этих областей мозга и тесно связана с их активностью. Это может привести к снижению когнитивных функций, таких как исполнительный контроль, внимание и память.

Нейрофизиологические исследования

Furlanis G. и соавт. провели обследование 20 пациентов с КН после перенесенного COVID-19. У 65% обследованных было выявлено отклонение показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ) от нормы, включая замедление электрической активности мозга (у 69%) и наличие эпилептических разрядов, преимущественно локализующихся в лобных отделах (у 31% участников исследования). При этом указаний на неврологическую патологию, в частности эпилепсию, в анамнезе у исследуемых не было [56]. В работе Cecchetti G. и соавт. при обследовании 49 пациентов с COVID-19 в анамнезе КН были выявлены у 53%. Участникам исследования также проводилась ЭЭГ. Показано, что снижение амплитуды дельта-ритма на ЭЭГ прогнозировало последующее ухудшение когнитивного статуса пациентов [53].

Заключение

КН являются важнейшей проблемой здравоохранения во всем мире. Популяционные исследования показали, что 3–19% населения старше 65 лет соответствуют критериям легких КН, из них более чем у 50% разовьется деменция [57]. Вероятно, COVID-19 внесет коррективы в данную статистику. В связи с этим постковидные когнитивные нарушения требуют внимательного изучения и комплексного подхода к диагностике и лечению. КН COVID-19 могут проявляться в различных формах, включая ухудшение памяти, внимания и исполнительных функций. Важно отметить, что факторы риска, такие как возраст, женский пол, длительная изоляция, сопутствующие заболевания и степень тяжести перенесенной инфекции, играют ключевую роль в развитии этих нарушений.

Выявление потенциальных биомаркеров ПКД может значительно расширить возможности ранней диагностики и мониторинга КН у пациентов, перенесших COVID-19. Это, в свою очередь, открывает новые пути для разработки таргетной терапии и реабилитационных программ.

Список литературы / References

1. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22 (4): e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
2. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (5): 657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014
3. Monje M., Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron.* 2022; 110 (21): 3484–3496. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.10.006
4. Михеева А. Г., Топузова М. П., Михеева М. Г., Алексеева Т. М., Каронова Т. Л. Эмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома. *Медицинский совет.* 2024; 18 (5): 108–116. DOI: 10.21518/ms2024-148
5. Mikheeva A. G., Topuzova M. P., Mikheeva M. G., Alekseeva T. M., Karanova T. L. Emotional disturbances in postcovid syndrome structure. *Meditsinskiy Sovet.* 2024; 18 (5): 108–116. DOI: 10.21518/ms2024-148
6. Ceban F., Ling S., Lui L. M. W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020

6. Matias-Guiu J.A., Herrera E., González-Nosti M. et al. Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: the IC-CoDi-COVID approach. *Psychiatry Res.* 2023; 319: 115006. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.115006
7. Amalakanti S., Arepalli K.V.R., Jillella J.P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease.* 2021; 32 (1): 146–149. DOI: 10.1007/s13337-021-00663-w
8. Tolentino J.C., Gjørup A.L.T., Schmidt G.J., Schmidt S.L. Early attention impairment in a patient with COVID-19. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021; 75 (2): 66–67. DOI: 10.1111/jpcn.13178
9. Beaud V., Crottaz-Herbette S., Dunel V. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92 (5): 567–568. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325173
10. Groiss S.J., Bailoff C., Elben S. et al. Prolonged Neuropsychological Deficits, Central Nervous System Involvement, and Brain Stem Affection After COVID-19-A Case Series. *Front Neurol.* 2020; 11: 574004. DOI: 10.3389/fneur.2020.574004
11. Hellmuth J., Barnett T.A., Asken B.M. et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol.* 2021; 27 (1): 191–195. DOI: 10.1007/s13365-021-00954-4
12. Negrini F., Ferrario L., Mazzotti D. et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients of Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021; 102 (1): 155–158. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.376
13. Whiteside D.M., Oleynick V., Holker E. et al. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *Clin Neuropsychol.* 2021; 35 (4): 799–818. DOI: 10.1080/13854046.2021.1874056
14. Ermis U., Rust M.L., Bungenberg J. et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neural Res Pract.* 2021; 3 (1): 17. DOI: 10.1186/s42466-021-00116-1
15. Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0246590. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590
16. Hosp J.A., Dressing A., Blazhenets G. et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 2021; 144 (4): 1263–1276. DOI: 10.1093/brain/awab009
17. Méndez R., Balanzá-Martínez V., Luperdi S.C. et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med.* 2021; 290 (3): 621–631. DOI: 10.1111/joim.13262
18. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021; 46: 39–48. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019
19. Becker J.H., Lin J.J., Doernberg M. et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (10): e2130645. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2021.30645
20. Ariza M., Cano N., Segura B. et al. Neuropsychological impairment in post-COVID condition individuals with and without cognitive complaints. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 1029842. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1029842
21. Daroische R., Hemminghyt M.S., Eilertsen T.H. et al. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Front Neurol.* 2021; 12: 699582. DOI: 10.3389/fneur.2021.699582
22. Hartung T.J., Neumann C., Bahmer T. et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2022; 53: 101651. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101651
23. Baseler H.A., Aksoy M., Salawu A. et al. The negative impact of COVID-19 on working memory revealed using a rapid online quiz. *PLoS One.* 2022; 17 (11): e0269353. DOI: 10.1371/journal.pone.0269353
24. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (8): 761–775. DOI: 10.1016/S2213-2600 (22) 00127-8
25. Asadi-Pooya A.A., Akbari A., Emami A. et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol.* 2022; 94 (3): 979–984. DOI: 10.1002/jmv.27404
26. Ortona E., Malorni W. Long COVID: To investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *Eur Respir J.* 2022; 59 (2): 2102245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2021
27. Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P. et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022; 59 (2): 2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021
28. Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H. et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener.* 2021; 16 (1): 48. DOI: 10.1186/s13024-021-00469-w
29. Politi J., Martín-Sánchez M., Mercuriali L. et al. Epidemiological characteristics and outcomes of COVID-19 cases: mortality inequalities by socio-economic status, Barcelona, Spain, 24 February to 4 May 2020. *Euro Surveill.* 2021; 26 (20): 2001138. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.20.2001138
30. Manca R., De Marco M., Venneri A. The Impact of COVID-19 Infection and Enforced Prolonged Social Isolation on Neuropsychiatric Symptoms in Older Adults With and Without Dementia: A Review. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 585540. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.585540
31. Bethell J., Aelick K., Babineau J. et al. Social Connection in Long-Term Care Homes: A Scoping Review of Published Research on the Mental Health Impacts and Potential Strategies During COVID-19. *J Am Med Dir Assoc.* 2021; 22 (2): 228–237.e25. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.11.025
32. Simonetti A., Pais C., Jones M. et al. Neuropsychiatric Symptoms in Elderly With Dementia During COVID-19 Pandemic: Definition, Treatment, and Future Directions. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 579842. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.579842
33. Chen Z.C., Liu S., Gan J. et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic and Lockdown on Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease and Dementia With Lewy Bodies in China: A 1-Year Follow-Up Study. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 711658. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.711658
34. Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022; 94 (1): 54–62. DOI: 10.1002/jmv.27292
35. Mendonça Filho V.C.M., de Oliveira A.G., Maia I.F.V.C. et al. COVID-19 in the nervous system: physiopathology and neurological manifestations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023; 81 (8): 756–763. DOI: 10.1055/s-0043-1769123
36. Kumar A., Chattopadhyay A., Gupta S. Neuropsychiatric manifestation of the drugs used in the treatment of SARS-CoV-2019 (COVID-19) infection and their management: An overview and practice implications. *Asian J Psychiatry.* 2022; 73: 103101. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103101
37. Kofis K., van Dieën-Zaal I., Williams Roberson S. et al. The future of intensive care: delirium should no longer be an issue. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 200. DOI: 10.1186/s13054-022-04077-y
38. Neelamegam M., Zigor J., Chen H. et al. The effect of opioids on the cognitive function of older adults: results from the Personality and Total Health through life study. *Age Ageing.* 2021; 50 (5): 1699–1708. DOI: 10.1093/ageing/afab048
39. Izcovich A., Siemieniuk R.A., Bartoszko J.J. et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxy-chloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open.* 2022; 12 (3): e048502. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048502
40. Borah P., Deb P.K., Chandrasekaran B. et al. Neurological Consequences of SARS-CoV-2 Infection and Concurrence of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in COVID-19 Patients: Navigating the Uncharted. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 627723. DOI: 10.3389/fmolb.2021.627723
41. Levaillant M., Wathelet M., Lamer A. et al. Impact of COVID-19 pandemic and lockdowns on the consumption of anxiolytics, hypnotics and antidepressants according to age groups: a French nationwide study. *Psychol Med.* 2023; 53 (7): 2861–2867. DOI: 10.1017/S0033291721004839
42. Zhou J., Liu C., Sun Y. et al. Cognitive disorders associated with hospitalization of COVID-19: Results from an observational cohort study. *Brain Behav Immun.* 2021; 91: 383–392. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.019
43. Godeau D., Petit A., Richard I. et al. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health.* 2021; 47 (5): 408–409. DOI: 10.5271/sjweh.3960
44. Rogers J.P., 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; 7 (7): 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366 (20) 30203-0
45. Vindegaard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020; 89: 531–542. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
46. Ward C.F., Fiegel G.S., McDonald W.M. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020; 28 (8): 808–811. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.013
47. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013; 369 (14): 1306–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1301372
48. Gao P., Liu J., Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (19): 12422. DOI: 10.3390/ijerph191912422
49. Marshall M. The four most urgent questions about long COVID. *Nature.* 2021; 594 (7862): 168–170. DOI: 10.1038/d41586-021-01511-z
50. Franke C., Boel F., Goereci Y. et al. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun.* 2023; 109: 139–143. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.01.006
51. Apple A.C., Oddi A., Peluso M.J. et al. Risk factors and abnormal cerebrospinal fluid associate with cognitive symptoms after mild COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022; 9 (2): 221–226. DOI: 10.1002/acn3.51498
52. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022; 604 (7907): 697–707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5
53. Cecchetti G., Agosta F., Canu E. et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol.* 2022; 269 (7): 3400–3412. DOI: 10.1007/s00415-022-11047-5
54. Rothstein T.L. Cortical Grey matter volume depletion links to neurological sequelae in post COVID-19 «long haulers». *BMC Neurol.* 2023; 23 (1): 22. DOI: 10.1186/s12883-023-03049-1
55. Miskowiak K.W., Bech J.L., Henriksen A.C. et al. Cerebral Metabolic Rate of Glucose and Cognitive Tests in Long COVID Patients. *Brain Sci.* 2022; 13 (1): 23. DOI: 10.3390/brainsci13010023
56. Furlan G., Buiole Stella A., Biaduzzini F. et al. Cognitive deficit in post-acute COVID-19: an opportunity for EEG evaluation? *Neurol Sci.* 2023; 44 (5): 1491–1498. DOI: 10.1007/s10072-023-06615-0
57. Damiano R.F., Guedes B.F., de Rocca C.C. et al. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022; 272 (1): 139–154. DOI: 10.1007/s00406-021-01286-4

Статья поступила / Received 05.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2025
Принята к публикации / Accepted 09.04.2025

Сведения об авторах

Михеева Анна Геннадьевна, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования. ORCID: 0000-0002-1478-6580
Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., зав. кафедрой неврологии с клиникой Института медицинского образования. ORCID: 0000-0002-4441-1165

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Михеева Анна Геннадьевна. E-mail: amikheevag@mail.ru

About authors

Mikheeva Anna G., postgraduate student at Dept of Neurology with the Clinic, Medical Education Institute. ORCID: 0000-0002-1478-6580
Alekseeva Tatiana M., DM Sci (habil.), head of Dept of Neurology with the Clinic, Medical Education Institute. ORCID: 0000-0002-4441-1165

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Mikheeva Anna G. E-mail: amikheevag@mail.ru

Для цитирования: Михеева А.Г., Алексеева Т.М. Постковидные когнитивные нарушения, факторы риска их развития и диагностические биомаркеры. *Медицинский алфавит.* 2025; (15): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-26-30>

For citation: Mikheeva A.G., Alekseeva T.M. Postcovid cognitive decline, its risk factors and diagnostic biomarkers. *Medical alphabet.* 2025; (15): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-26-30>

