

УДК 614.2

DOI: 10.25742/NRIPH.2021.04.019

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID–19, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Волков А.В.¹, Кинкулькина М.А.¹, Иванец Н.Н.¹, Авдеева Т.И.¹, Изюмина Т.А.¹,
Тихонова Ю.Г.¹, Бровко М.Ю.¹, Моисеев С.В.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Ключевые слова:

COVID–19, искусственная вентиляция легких, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, неврологические симптомы COVID–19, психиатрические симптомы COVID–19

Аннотация

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID–19 уже более 1,5 лет не снижает своей актуальности, создавая постоянную нагрузку для системы здравоохранения во всем мире. В 2020 г. в литературе появились и стали накапливаться сведения о пациентах, перенесших тяжелые формы COVID–19 и получавших терапию респираторной поддержки, у которых после выздоровления обнаруживались симптомы стойкой когнитивной патологии. Наблюдались расстройства различной тяжести – от легкой истощаемости внимания до значимого снижения памяти и ухудшения интеллектуальных функций. Мы провели обзор литературы, предлагающей объяснения развития когнитивных расстройств у данных пациентов. Включались публикации баз данных Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, РИНЦ. Из нескольких возможных причин (прямое повреждение нервной системы коронавирусом; острая цереброваскулярная патология, связанная с повреждением сосудов цитокинами и развитием синдрома диссеминированной внутрисосудистой свертываемости) наиболее убедительно обосновано влияние гипоксии мозга, вызванной комплексом взаимно отягчающих факторов. Основные из них: вирусная пневмония с дыхательной недостаточностью, пожилой возраст изучаемого контингента с сочетанными сомато-неврологическими заболеваниями, длительная искусственная вентиляция легких с применением седативных лекарственных препаратов. На основе результатов обзора предложены профилактические меры, направленные на противодействие обнаруженным факторам риска.

COGNITIVE IMPAIRMENT IN COVID–19 PATIENTS RECEIVING RESPIRATORY TREATMENT (REVIEW)

Volkov A.V.¹, Kinkulkina M.A.¹, Ivanets N.N.¹, Avdeeva T.I.¹, Izyumina T.A.¹, Tikhonova Yu.G.¹,
Brovko M.Yu.¹, Moiseev S.V.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Keywords:

COVID–19, Mechanical Ventilation, Acute Respiratory Failure, Acute Respiratory Distress Syndrome, Neurologic Features of COVID–19, Psychiatric Features of COVID–19

Abstract

The pandemic of COVID–19 has not diminished its relevance for more than 1.5 years, creating a constant burden on the healthcare system around the world. In 2020, information appeared and began to accumulate in the literature about patients who underwent severe forms of COVID–19 and received respiratory treatment and after recovery showed symptoms of persistent cognitive pathology. Disorders of varying severity were observed – from mild fatigue of attention to a significant decrease in memory and deterioration in intellectual functions. We reviewed the literature offering explanations for the development of cognitive impairment in these patients. Included publications from Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, RSCI. Of several

possible causes (direct damage to the central nervous system by the SARS-CoV-2; acute cerebrovascular pathology associated with vascular damage by cytokines and disseminated intravascular coagulation syndrome), the influence of brain hypoxia caused by a complex of mutually aggravating factors is most convincingly substantiated. They included: viral pneumonia with respiratory failure, advanced age of the studied contingent with comorbid somato-neurological diseases, prolonged mechanical ventilation with sedative drugs. Based on the results of the review, preventive measures are proposed to counteract the identified risk factors.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19¹ – острое респираторное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2², относящимся к РНК-содержащим вирусам, способным поражать как людей, так и животных. Достаточно частым клиническим проявлением данной инфекции является двусторонняя пневмония, у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (далее – ОРДС), у части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются и другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока³. Специалистами, наблюдающими данный контингент, было отмечено, что у больных, получавших терапию вирусной пневмонии методами респираторной поддержки, когнитивные нарушения выражены сильнее, чем после искусственной вентиляции легких (далее – ИВЛ), проводимой по поводу пневмоний другой этиологии. Понимание причин подобных расстройств позволит разработать рекомендации по предотвращению их развития.

Основным патогенетическим фактором в развитии когнитивных нарушений при COVID-19 является гипоксия головного мозга (гипоксическая энцефалопатия), которая развивается по нескольким причинам.

В первую очередь, длительную гипоксию мозга вызывает само заболевание, а именно острая дыхательная недостаточность (далее – ОДН) при вирусной пневмонии. Острая гипоксия нередко проявляется психозами экзогенного типа с нарушениями сознания (оглушение, спутанность, делирий, аменция), которые наблюдаются и при COVID-19.

В течение COVID-19 выделяют следующие клинические варианты (по нарастанию тяжести):

1. Острая респираторная вирусная инфекция (далее – ОРВИ) легкого течения.
2. Пневмония без дыхательной недостаточности (далее – ДН).
3. Пневмония с ОДН; ОРДС.
4. Сепсис; септический шок.
5. Тромбоз; тромбоэмболия.

Варианты 3–5 относят к тяжелой и крайне тяжелой формам течения COVID-19, они наблюдаются у 15% и 5% больных, соответственно. При этих формах всегда выявляется симптом ДН. Признаком ДН является насыщение гемоглобина крови кислородом ниже 93% ($SpO_2 < 93\%$), и доля таких больных COVID-19, по одним данным, составляет 20–25%. По другим данным, у 30% пациентов с COVID-19 гипоксемия достигает $SpO_2 < 88\%$. Больные с крайне тяжелым течением COVID-19 (5% случаев) госпитализируются в отделения реанимации и интенсивной терапии (далее – ОРИТ), и 1% больных COVID-19 нуждается в применении терапии респираторной поддержки, включая ИВЛ⁴. После выздоровления у многих больных наблюдается хроническая ДН, часто скрытая, при которой субъективно не определяется одышка после восстановления подвижности грудной клетки^{5,6,7}.

Проведение ИВЛ в оптимальном режиме, при соблюдении всех правил, все-таки вызывает гипоксию мозга у большинства пациентов. Продолжительность ИВЛ при лечении COVID-19 в среднем превышает сроки респираторной поддержки при пневмониях и ОРДС другой этиологии (7–14 дней против 1–2 суток при бактериальной пневмонии). В клинических рекомендациях анестезиологи-реаниматологи настаивают на продлении у

¹ COVID-19 = CoronaVirusDisease-2019.

² SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2.

³ URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19

⁴ URL: <http://far.org.ru/newsfar/496-metreccovid19>

⁵ URL: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.186.12.1307>

⁶ URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>

⁷ URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>

больных COVID-19 срока ИВЛ до 21 суток, даже при отчетливой положительной динамике⁸.

Некоторые причины развития патологии когнитивных функций и других психических расстройств у больных с COVID-19 после ИВЛ входят в нозологический неспецифичный «синдром последствий интенсивной терапии» (далее – ПИТ-синдром). В ПИТ-синдром входит комплекс соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания больных в условиях ОРИТ. Наиболее частые последствия – нарушения сна и когнитивная патология [1, с. 12–23].

После длительной ИВЛ при разных заболеваниях с пневмонией и ОДН, на момент выписки из стационара у 45% больных выявлялась когнитивная патология. В исследовании С. Sasannejad и соавт. (2019) стойкие отдаленные когнитивные расстройства после ИВЛ (лечение пневмонии с ОРДС) коррелируют с уровнем гипоксии, побочными эффектами лекарственной терапии и развитием делирия при проведении ИВЛ [2, с. 352].

Частота осложнений ИВЛ возрастает у больных с внелегочной этиологией нарушений сознания (инсульты, тяжелые травмы головного мозга). Риск повышает невозможность проведения неинвазивной респираторной терапии (вентиляции без трахеотомии) в бессознательном состоянии. У данных больных часто наблюдаются осложнения ИВЛ, связанные с интубацией: травмы, аспирации, инфекционно-воспалительные процессы, вентилятор-ассоциированная пневмония с высокой летальностью. Медикаментозная седация, необходимая при инвазивной ИВЛ, резко отрицательно влияет на когнитивные функции в ближайшем и отдаленном периоде.

В литературе отмечено, что вероятность развития когнитивных расстройств через год после лечения пневмонии в ОРИТ с применением ИВЛ наиболее зависима от тяжести гипоксии ($SpO_2 < 92\%$; $PaO_2 < 65$ мм.рт.ст.⁹). Другие предикторы формирования стойкой когнитивной патологии: низкие показатели индекса PaO_2/FiO_2 ¹⁰ и гиперкапния ($PaCO_2 > 100$ мм.рт.ст.). Длительность ИВЛ и нахождения в ОРИТ не влияли на риск развития когнитивных нарушений в течение 1 года [3, с. 1307–1315].

⁸ URL: <http://far.org.ru/newsfar/496-metreccovid19>

⁹ PaO_2 ($PaCO_2$) – содержание кислорода (углекислого газа) в артериальной крови.

¹⁰ PaO_2/FiO_2 – отношение содержания кислорода во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе.

На уровни газов крови влияют настройки параметров терапии респираторной поддержки. В клинической практике цели применения ИВЛ у одного больного могут не совпадать. Задачи профилактики повреждения легких, оксигенации и выведения углекислого газа не всегда совместимы, или требуют прямо противоположных настроек ИВЛ. Улучшение оксигенации повышением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе ведет к оксиген-травме легких. Снижение дыхательного объема для предотвращения баро- и волюмо-травмы легких уменьшает приток кислорода и затрудняет выведение CO_2 . Высокий уровень РЕЕР (конечно-экспираторного давления)¹¹ предотвращает ателекто-травму, но замедляет выведение CO_2 и ведет к гиперкапнии. В большинстве клинических ситуаций допустимо поддержание при ИВЛ небольшого уровня гипоксемии и гиперкапнии (PaO_2 – ниже 60 мм.рт.ст., SpO_2 – на уровне 90%, $PaCO_2$ – до 100 мм.рт.ст.). Работы R.O. Hopkins и других авторов (2005) [4, с. 340–347] показали, что поддержание при ИВЛ уровня PaO_2 не выше 60 мм.рт.ст. ведет к развитию когнитивных расстройств у 76% больных с ОРДС на момент выписки из стационара, вне зависимости от сопутствующих заболеваний и других факторов. Обследование через 1 и 2 года показало, что когнитивная патология сохраняется у 47% пациентов. Выявлена корреляция длительности гипоксемии с тяжестью ухудшения функций внимания, памяти и интеллекта.

Нахождение на ИВЛ больных с крайне тяжелым течением COVID-19 и высоким риском летального исхода повышает вероятность развития стойкой когнитивной патологии. Преморбид данных пациентов часто отягощен факторами, приводящими к тяжелому течению COVID-19 и, одновременно, прямо нарушающими гемодинамику и метаболизм ЦНС. Такой преморбидный фон включает пожилой возраст (старше 65 лет) и типичные хронические соматические заболевания: гипертоническую болезнь, сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, ишемическую болезнь сердца. В результате, для проведения ИВЛ «отбираются» самые тяжелые больные COVID-19. Суммирование преморбидных вредностей с тяжестью инфекционного процесса и другими факторами приводят к острой гипоксии мозга с развитием синдромов нарушенного сознания и 80–90% риском летального ис-
¹¹ PEEP – Positive End-Expiratory Pressure.

хода. В случае выздоровления, с вероятностью, близкой к 100%, у данных больных сформируются стойкие неврологические и психопатологические расстройства органического генеза, включая нарушения когнитивных функций^{12, 13}.

Помимо основного патогенетического фактора – гипоксии – можно выделить ряд возможных дополнительных механизмов повреждения ЦНС, приводящих к развитию когнитивной патологии у больных COVID–19:

- прямое нейротропное действие SARS-CoV-2 (на текущий момент в исследованиях достоверно не подтверждено);

- разрушение гематоэнцефалического барьера (далее – ГЭБ) при «цитокиновом шторме»;

- нарушения церебральной гемодинамики, опосредованные патогенезом осложнений COVID–19:

а) васкулит церебральных сосудов (проникновение SARS-CoV-2 в эндотелий + повреждение стенки сосудов медиаторами воспаления при «цитокиновом шторме»);

б) кардиогенная ишемия мозга (COVID–19 осложняют миокардиты, аритмии);

в) кровоснабжение ЦНС при крайне тяжелом течении COVID–19 нарушает комплекс причин: коагулопатия (ДВС, тромбозы), септический шок с артериальной гипотензией.

SARS-CoV-2 попадает в организм человека связываясь с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента II типа (далее – ACE2) на поверхности клеток и проникают внутрь клетки. «Входные ворота» для коронавирусной инфекции – ACE2-рецепторы эпителия верхних дыхательных путей, глотки и пищевода. Легкая доступность ACE2-рецепторов в альвеоцитах II типа ведет к частому развитию вирусной пневмонии при COVID–19. Рецепторы ACE2 представлены в других отделах ЖКТ, на клетках сердца, почек, мочевого пузыря, скелетных мышц, эндотелия кровеносных сосудов и в ЦНС [5, с. 756–759].

Основная масса ACE2-рецепторов в ЦНС локализована на эндотелии кровеносных сосудов, проникновение SARS-CoV-2 в клетки эндотелия вызывает характерный гипериммунный ответ с развитием васкулитов мелких и крупных церебральных сосудов. Цереброваскулярная патология формирует клинические симптомы большинства неврологических осложнений COVID–19

(острых и отдаленных). Часто наблюдаются астеноподобные симптомы, головные боли, головокружения (30–60% больных). Реже наблюдается снижение уровня сознания: легкое оглушение, спутанность (15–25%). Синдромы помрачения и выключения сознания (делирий, аменция; сопор, кома) отражают общую тяжесть состояния и, помимо васкулитов, обычно имеют комплексные причины. При COVID–19 описаны единичные случаи острых нарушений мозгового кровообращения с необратимым очаговым повреждением головного мозга^{14, 15, 16}.

Плотность ACE2-рецепторов на нейронах и глиальных клетках значительно ниже эндотелиальной. Непосредственное наличие SARS-CoV-2 в тканях мозга, адгезия и проникновение внутрь нейронов и клеток глии строго доказаны только *in vitro*. В экспериментальных исследованиях выявлены два пути проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС. Гематогенный путь обусловлен возникновением васкулитов при SARS-CoV-2-инфекции и повышением проницаемости ГЭБ, в результате чего вирус проходит в ЦНС из кровотока внутри иммунокомпетентных клеток. Ольфакторный путь реализуется ретроградным перемещением вируса от рецепторов по аксонам обонятельных нервов в ЦНС. По данным экспериментальных работ, SARS-CoV-2 способен к репликации внутри нейронов, без цитолиза. В клинических исследованиях воспроизведены только единичные экспериментальные результаты. Не подтверждена связь между наличием SARS-CoV-2 в ЦНС и регуляцией дыхания (развитием ДН). В эксперименте модель внесосудистого воспаления в ЦНС создавалась высокой вирусной нагрузкой, вызывающей массивный неспецифический иммунный ответ, повреждающий ГЭБ; накопление антигенов SARS-CoV-2 в ткани ЦНС приводило к воспалению паренхимы и оболочек мозга. В клинической практике наблюдались единичные случаи менингитов, менингоэнцефалитов при крайне тяжелом течении COVID–19 у больных с преморбидным угнетением иммунитета^{17, 18, 19, 20, 21}.

Анализ литературы показал, что неврологические и психопатологические симптомы у боль-

¹² URL: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02152-5>

¹³ URL: <https://doi.org/10.1172/JCI147329>

¹⁴ URL: <https://doi.org/10.1177/09727531211009420>

¹⁵ URL: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323177>

¹⁶ URL: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0092>

¹⁷ URL: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>

¹⁸ URL: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>

¹⁹ URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

²⁰ URL: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

²¹ URL: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab036>

ных COVID-19 не зависят от непосредственной активности SARS-CoV-2 в ЦНС.

К повреждению ГЭБ при COVID-19 приводит также цитокиновый шторм, повреждающий эндотелий сосудов не только легких, но и других органов, в частности головного мозга. Повышенная проницаемость сосудов способствует проникновению клеток воспаления из периферической крови в ткань мозга. Эти факторы активируют нейроны, эндотелиальные и глиальные клетки и приводят к возникновению острого и хронического нейровоспалительного ответа. Рост концентрации медиаторов воспаления в мозге способствует развитию нейродегенеративных и нейровоспалительных процессов, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Так, уровни маркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6) у пациентов без неврологических симптомов в остром периоде COVID-19 показывают корреляцию с микроструктурными повреждениями головного мозга через 3 месяца после выздоровления, включая уменьшение объема серого вещества, снижение кровотока в мозге и микроповреждения в белом веществе²².

J.P. Rogers и соавт. в 2020 г. опубликовали результаты мета-анализа исследований, раскрывающих психические и неврологические расстройства при корона вирусных инфекциях, вызванных SARS-CoV, MERS-CoV²³ и SARS-CoV-2 [6, с. 617–627]. Изучались симптомы острых и отдаленных невролого-психиатрических расстройств. Авторы подчеркивают, что к моменту написания публикации, 94% источников литературы по COVID-19 не соответствовали научным требованиям для включения в мета-анализ. В итоге в анализ вошли 12 работ. Почти все симптомы острого этапа болезни были описаны в группах больных COVID-19, находящихся на стационарном лечении в ОРИТ. По данным практически всех источников, психопатологические и неврологические симптомы в клинической картине COVID-19 отличались тяжестью и охватывали большинство больных. Симптомы оглушения, глубокой спутанности, делирия, психомоторного возбуждения с дезориентировкой встречались у 65–70% больных COVID-19. В одной из работ отмечена прогностическая значимость состояний нарушенного сознания – в ОРИТ у 21% больных COVID-19 возникло помрачение сознания, после

которого все они умерли. Среди описаний отдельных клинических случаев, авторы отобрали 2 достоверных сообщения о развитии гипоксической энцефалопатии и один случай развития энцефалита в рамках COVID-19. В одном исследовании наблюдались больные COVID-19 после выписки из ОРИТ. У 33% наблюдались отчетливые психорганические симптомы: полная потеря концентрации внимания, амнезия с дезориентировкой, неспособность планирования и выполнения простых бытовых задач. В обсуждении результатов авторы обращают особое внимание на контингент больных с тяжелым течением COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ и получающих терапию респираторной поддержки. Наблюдаемые тяжелые невролого-психические расстройства (состояния глубокого помрачения и выключения сознания, недифференцированные психозы экзогенно-органической структуры с психомоторным возбуждением, спутанностью, растерянностью) нередко становятся предиктором летального исхода. Немногочисленные катамнестические данные также вызывают тревогу: после тяжелой формы COVID-19 каждый третий из выживших больных имеет стойкие тяжелые мнестико-интеллектуальные расстройства. Учитывая, что механизмы развития нейро-когнитивной патологии при COVID-19 в рамках патогенеза самой болезни достоверно не определены, авторы возвращаются к рекомендации изучения доступных факторов, обращая внимание на: больных COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ, оценки их сомато-неврологических и психопатологических симптомов в динамике, влияние применения ИВЛ, других методов респираторной поддержки и лекарственной терапии.

L. Мао и соавт. (2020) в обзорном клиническом описании COVID-19 объединили группу симптомов под названием «неврологический симптомокомплекс» [7, с. 1–9]. Исследование выявило «неврологические симптомы» у 36,4% больных с COVID-19. С различной частотой встречались головокружение (16,8%), головная боль (13,1%), потеря обоняния (аносмия, 5,1%) и вкуса (гипогевзия, 5,6%), миалгии (10,7%). Легкое оглушение или спутанность сознания, судороги, атаксия, цереброваскулярная патология встречались редко и только при тяжелом течении COVID-19. В итоге авторы предложили рассматривать случаи COVID-19 с яркими проявлениями описанной

²² URL: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02152-5>

²³ MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus.

симптоматики как отдельный клинический вариант течения болезни, с названием «синдром неврологической манифестации COVID-19».

В дальнейшем многие авторы в исследованиях, содержащих собственные клинические наблюдения, и в обзорных работах, отмечали аналогичные неврологические симптомы у больных COVID-19 в 22,5–65,8% случаев. Наиболее часто встречались: нарушения обоняния и вкуса; миалгии, головные боли и головокружения [8, с. 515].

Представленная концепция требует критической оценки. Перечисленные симптомы не отличаются от симптомов любой типичной ОРВИ: головная боль, головокружение, миалгии, острый ринит с нарушениями обоняния и вкуса; при тяжелом течении возможно развитие оглушения, обострений цереброваскулярных заболеваний, судорог, атаксии.

В клиническом исследовании J. Helms и соавт. (2020) наблюдались больные с тяжелым течением COVID-19 с ОРДС, находящиеся в ОРИТ на ИВЛ. Авторы изучали неврологические и психические расстройства во время лечения и после выписки, оценивали влияние применяемых лекарственных препаратов. При наличии клинических показаний проводилось лабораторное и инструментальное обследование: магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография, люмбальная пункция с анализом ликвора. В исследование вошли 58 пациентов, средний возраст которых составил 63 года. 7 обследованных пациентов имели неврологическую патологию в анамнезе (транзиторные ишемические атаки, парциальная эпилепсия, легкие когнитивные нарушения). У 14% пациентов неврологические нарушения были отмечены до начала лечения, у 67% – после прекращения нейромышечной блокады. Все наблюдаемые пациенты получали суфентанил в течение в среднем 8 дней, 47% больных получали пропофол, 86% – мидазолам. После отмены миорелаксантов ажитация наблюдалась у 69% больных. Более чем у половины из них отмечалась спутанность сознания. У 33% больных (15 из 45 выписанных на момент написания статьи) при выписке наблюдался психоорганический синдром (в оригинале *dysexecutive syndrome*), включающий в себя нарушение внимания, ориентировки, неправильное выполнение команд. У 7 пациентов проводилось исследование ликвора, в том числе ПЦР к SARS-CoV-2. Во всех случаях вирус в ликворе не был обнаружен, что подтверждает независимость не-

врологической и психопатологической симптоматики от активности SARS-CoV-2 в ЦНС [9, с. 2268–2270].

Длительное применение средств для наркоза (пропофол), бензодиазепиновых анксиолитиков (мидазолам и др.) при лечении больных COVID-19, получающих респираторную поддержку, также может приводить к нарушению когнитивных функций. Известно, что средства для наркоза и бензодиазепины могут вызывать когнитивные нарушения после нескольких часов действия, особенно у пожилых больных [10, с. 437–445], а при лечении тяжелого течения COVID-19 применять данные лекарственные препараты необходимо в течение нескольких дней.

Таким образом, на основе текущих данных литературы невозможно обоснованно доказать специфичность патологии когнитивных функций у больных COVID-19, получавших терапию респираторной поддержки.

Клинические особенности когнитивных расстройств и выявленные патогенетические механизмы не обнаружили принципиальных отличий от путей развития и клинических проявлений когнитивной патологии при других респираторных вирусных инфекциях.

Наиболее вероятно, что неврологические и психопатологические симптомы у больных с тяжелым течением COVID-19, находившихся на ИВЛ, развиваются под действием группы взаимотягущающих факторов. Наблюдаемые у данного контингента особенности патологии когнитивной сферы (стойкая потеря концентрации внимания, отчётливое мнестико-интеллектуальное снижение), объясняет суммирование и взаимное усиление вредного влияния различных причин.

В связи с недостаточным количеством информации по поводу когнитивных нарушений у больных, перенесших COVID-19, и несомненной актуальностью данной проблемы целесообразно:

- организовать консультирование психиатрами и неврологами больных, выздоровевших от коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной в тяжелой форме, получавших терапию респираторной поддержки, в том числе ИВЛ;
- организовать наблюдение психиатрами и неврологами таких больных в динамике с дальнейшим сбором и обобщенным анализом материала катамнестических наблюдений;
- при выявлении симптомов патологии когни-

тивной сферы – провести подробное диагностическое обследование, включающее методы нейровизуализации, консультации терапевта и других врачей-специалистов при наличии признаков вторичного происхождения когнитивной патологии в рамках соматических заболеваний;

- при выявлении значимого числа стойких мнестико-интеллектуальных расстройств, отсутствии признаков восстановления, либо отрицательной динамике когнитивных функций при отдаленном наблюдении – проведение отдельного целенаправленного научного исследования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) / А.А. Белкин // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 2. – С. 12–23.
2. Sasannejad C. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms / C. Sasannejad, E.W. Ely, S. Lahiri // *Crit. Care.* – 2019. – Т. 23. – № 1. – С. 352.
3. Mikkelsen M.E. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury / M.E. Mikkelsen, J.D. Christie, P.N. Lanken et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Т. 185. – № 12. – С. 1307–1315.
4. Hopkins R.O. Two-year cognitive, emotional and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome / R.O. Hopkins, L.K. Weaver, D. Collingridge et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – № 171. – С. 340–347.
5. Zhao Y. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2 / Y. Zhao, Z. Zhao, Y. Wang et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Т. 202. – № 5. – С. 756–759.
6. Rogers J.P. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / J.P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Т. 7. – № 7. – С. 61–627.
7. Mao L. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang et al. // *JAMA Neurol.* – 2020. – Т. 77. – № 6. – С. 1–9.
8. Guerrero J.I. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings / J.I. Guerrero, L.A. Barragan, J.D. Martinez et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – № 21. – С. 515.
9. Helms J. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Т. 382. – № 23. – С. 2268–2270.
10. Li W.X. Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial / W.X. Li, R.Y. Luo, C. Chen et al. // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2019. – Т. 132. – № 4. – С. 437–445.

REFERENCES

1. Belkin A.A. Consequences of the intensive care syndrome (IC-syndrome). *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova* [Alexander Saltanov Intensive Care Herald], 2018, no. 2, pp. 12–23 (in Russian).
2. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 352.
3. Mikkelsen M.E., Christie J.D., Lanken P.N. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 185, no. 12, pp. 1307–1315.
4. Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, no. 171, pp. 340–347.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 5, pp. 756–759.
6. 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, vol. 7, no. 7, pp. 611–627.
7. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, 2020, vol. 77, no. 6, pp. 1–9.

8. Guerrero J.I., Barragan L.A., Martinez J.D. et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect. Dis.*, 2021, no. 21, pp. 515.
9. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 23, pp. 2268–2270.
10. Li W.X., Luo R.Y., Chen C. et al. Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2019, vol. 132, no. 4, pp. 437–445.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Алексей Владимирович – ассистент кафедры психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук, Москва, Российская Федерация; e-mail: a-1973b@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1873-0189
Author ID 698248

Кинкулькина Марина Аркадьевна – заведующая кафедрой психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Москва, Российская Федерация; e-mail: kinkulkina@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8386-758X
Author ID 654217

Иванец Николай Николаевич – профессор кафедры психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России, Москва, Российская Федерация; e-mail: nivanets@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0013-5031
Author ID 178673

Авдеева Татьяна Ивановна – профессор кафедры психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, Москва, Российская Федерация; e-mail: t.i.avdeeva@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5109-1438
Author ID 633742

AUTHORS

Alexey Volkov – assistant, Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD in Medicine, Moscow, Russian Federation; e-mail: a-1973b@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1873-0189
Author ID 698248

Marina Kinkulkina – Head, Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Corresponding Member Russian Academy of Sciences, Doctor habil. in Medicine, Professor, Moscow, Russian Federation; e-mail: kinkulkina@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8386-758X
Author ID 654217

Nikolay Ivanets – Professor, Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Corresponding Member Russian Academy of Sciences, Doctor habil. in Medicine, Professor, Moscow, Russian Federation; e-mail: nivanets@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0013-5031
Author ID 178673

Tatiana Avdeeva – Professor, Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Doctor habil. in Medicine; Moscow, Russian Federation; e-mail: t.i.avdeeva@gmail.com
ORCID 0000-0002-5109-1438
Author ID 633742

Изюмина Татьяна Анатольевна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук, Москва, Российская Федерация;
e-mail: izumina74@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7432-863X
Author ID 665798

Тихонова Юлия Гулямовна – профессор кафедры психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, Москва, Российская Федерация;
e-mail: j.tyhonova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6071-2796
Author ID 669776

Бровко Михаил Юрьевич – заместитель главного врача по медицинской части университетской клинической больницы № 3, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук, Москва, Российская Федерация;
e-mail: michail.brovko@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0023-2701
Author ID 688958

Моисеев Сергей Валентинович – директор клиники им. Е.М. Тареева, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор, Москва, Российская Федерация;
e-mail: avt420034@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-7232-4640
Author ID 639177

Tatiana Iziumina – assistant, Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD in Medicine, Moscow, Russian Federation;
e-mail: izumina74@gmail.com
ORCID 0000-0001-7432-863X
Author ID 665798

Yulia Tikhonova – Professor, Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Doctor habil. in Medicine, Moscow, Russian Federation;
e-mail: j.tyhonova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6071-2796
Author ID 669776

Mikhail Brovko – Deputy Chief Physician, University Clinic № 3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD in Medicine, Moscow, Russian Federation;
e-mail: michail.brovko@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0023-2701
Author ID 688958

Sergey Moiseev – Head, Tareev Clinic, Head, Department of Internal Diseases, Occupational pathology, Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Doctor habil. in Medicine, Professor, Moscow, Russian Federation;
e-mail: avt420034@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-7232-4640
Author ID 639177

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Волков А.В. Когнитивные нарушения у больных COVID-19, получавших терапию респираторной поддержки (обзор литературы) / А.В. Волков, М.А. Кинкулькина, Н.Н. Иванец, Т.И. Авдеева, Т.А. Изюмина, Ю.Г. Тихонова, М.Ю. Бровко, С.В. Моисеев // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2021. – № 4. – С. 138–147.

FOR CITATION:

Volkov A.V., Kinkulkina M.A., Ivanets N.N., Avdeeva T.I., Izyumina T.A., Tikhonova Yu.G., Brovko M.Yu., Moiseev S.V. Cognitive impairment in COVID-19 patients receiving respiratory treatment (review). *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko* [Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health], 2021, no. 4, pp. 138–147 (in Russian).