

# Когнитивные нарушения у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19

С.П. Бордовский<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6928-2355>, sbordoche@gmail.com

К.Д. Толмачев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2054-2109>, k.d.tolmachev@gmail.com

К.К. Крюкова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6714-9780>, ks.k.kryukova@gmail.com

О.И. Гурина<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6942-5531>, olga672@yandex.ru

И.С. Преображенская<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>, irinasp2@yandex.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

## Резюме

**Введение.** Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжается с марта 2020 г. по настоящее время. Вирус первично поражает дыхательную систему; на сегодняшний день есть данные о возможном поражении сердца, кожи, почек, центральной нервной системы при этом заболевании. В связи с этим большой интерес представляет изучение неврологических особенностей COVID-19.

**Цель исследования** – изучить влияние COVID-19 на когнитивные функции пациентов, госпитализированных в связи с этим заболеванием.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с подтвержденным COVID-19, госпитализированные в клинику №3 Сеченовского университета с марта 2020 по май 2021 г. (33 пациента (21 (64,6%) женщина), средний возраст 73,0 [67,0; 76,0] лет). Всем пациентам проводились компьютерная томография органов грудной клетки, соматический и неврологический осмотры, оценка необходимых биохимических показателей, а также нейропсихологическое тестирование с использованием количественных шкал (MoCa, TMTA, TMTB) и оценка эмоционального состояния (HADS).

**Результаты.** Среднее значение MoCa составило 22,64 балла, медиана 24,00 балла [20,00; 25,00], медиана скорости выполнения TMTA 68 сек [49,00; 84,00], TMTB 194 сек [153; 245,75]. Для HADS (депрессия) медиана 7,0 [5,00; 9,00], для HADS (тревога) медиана 8,0 [4,00; 10,00]. Согласно проведенному регрессионному анализу выявлена связь между нарушениями обоняния и низкими результатами MoCa ( $p = 0,015$ ), возрастом пациентов, степенью поражения легких и длительностью выполнения TMTB ( $p = 0,001$  и  $p = 0,049$ ). После проведения псевдорандомизации установлено, что нарушения обоняния, независимо от других факторов, связаны с более низким результатом MoCa ( $p = 0,012$ ).

**Выводы.** Большой интерес представляют механизмы развития когнитивных нарушений при COVID-19, их модальность, устойчивость дефекта, ответ на терапию препаратами фармакотерапевтических групп, традиционно применяющихся в лечении когнитивных расстройств другой этиологии. Для получения ответов на эти вопросы необходимо провести полномасштабные клинические и экспериментальные исследования на пациентах, патоморфологическом материале и животных моделях.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, пожилые пациенты, anosmia, hyposmia, болезнь Альцгеймера, мемантин, антагонисты NMDA-рецепторов

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность Екатерине Басанговне Надбитовой – аспиранту кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) за помощь в сборе данных настоящего исследования.

**Для цитирования:** Бордовский С.П., Толмачев К.Д., Крюкова К.К., Гурина О.И., Преображенская И.С. Когнитивные нарушения у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19. *Медицинский совет.* 2022;16(2):24–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-24-32>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Cognitive impairment in hospitalized patients with COVID-19

Sergey P. Bordovsky<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6928-2355>, sbordoche@gmail.com

Konstantin D. Tolmachev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2054-2109>, k.d.tolmachev@gmail.com

Kseniia K. Kriukova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6714-9780>, ks.k.kryukova@gmail.com

Olga I. Gurina<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6942-5531>, olga672@yandex.ru

Irina S. Preobrazhenskaya<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>, irinasp2@yandex.ru

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Serbskiy National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 23, Kropotkiy Lane, Moscow, 119034, Russia

**Abstract**

**Introduction.** The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 continues from March 2020. The virus primarily affects the respiratory system. Moreover, there is new data about the various organ damage caused by COVID-19 such as heart, skin, kidney and central nervous system. That's why it is necessary to investigate the neurological features of the COVID-19.

**The aim of the study.** To investigate the effect of COVID-19 on the cognitive functions of hospitalized patients.

**Materials and methods.** the PCR-positive patients hospitalized at the University Clinical Hospital No. 3 had been included in the study since March 2020 for May 2021. Thorax CT scan, physical and neurological examination, the biochemical blood test was provided for all patients. The neuropsychological examination was made by: MoCA, TMTA, TMTB, and emotional condition was tested by HADS.

**Results.** 33 patients (21 (64.6%) women) were included; the median age was 73.0 [67.0; 76.0]. The average MoCA value was 22.64 points, median: 24.00 points [20.00; 25.00], median TMTA execution speed: 68 seconds [49.00; 84.00], TMTB: 194 seconds [153; 245.75]. HADS (depression) median: 7.0 [5.00; 9.00], for HADS (anxiety) median: 8.0 [4.00; 10.00]. A link between the olfactory disorders and low MoCA results ( $p = 0.015$ ) was found according to the regression analysis. Moreover, the patient's age, lung damage degree had a negative impact on the duration of TMTB ( $p = 0.001$  and  $p = 0.049$ ). The propensity score matching was made to confirm that the olfactory disturbances, regardless of other factors, are associated with a lower MoCA result ( $p = 0.012$ ).

**Conclusion.** The potential mechanisms, modality, defect duration and pharmacological response of cognitive disorders have a great interest. That's why it is necessary to conduct clinical and experimental studies on patients, pathomorphological material and animal models.

**Keywords:** SARS-CoV-2, elderly patients, anosmia, hyposmia, Alzheimer's disease, memantine, NMDA-antagonists

**Acknowledgements:** The authors would like to thank Ekaterina Nadbitova, Postgraduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), for her help in collecting data for this study.

**For citation:** Bordovsky S.P., Tolmachev K.D., Kriukova K.K., Gurina O.I., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive impairment in hospitalized patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-24-32>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

В конце декабря 2019 г. в Китае было описано несколько случаев пневмонии, вызванной новым коронавирусом. С этого момента отмечается быстрое и широкое распространение вируса во всем мире; 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила пандемию коронавирусной инфекции [1].

Вирус, который является причиной данной пандемии, был впервые выделен 7 января 2020 г. и назван «2019 новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома» (2019 novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus) или 2019-nCoV/SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 первично поражает дыхательную систему. Наиболее частыми симптомами заболевания являются лихорадка и кашель. Примерно у 20% больных развиваются более тяжелые формы заболевания с угрожающими жизни респираторными и другими соматическими осложнениями [2]. Помимо этого, различные неврологические симптомы, такие как выраженная слабость, головная боль, anosmia/гипосмия, агевзия, также характерны для COVID-19 и встречаются в среднем в 35,6% случаев [3]. Согласно некоторым исследованиям, частота неврологических симптомов увеличивается в зависимости от тяжести течения COVID-19 [4].

Появление данных о том, что COVID-19 может проявляться неврологическими симптомами, заставило исследователей более внимательно относиться к вопросу, поражает ли это заболевание головной мозг и если поражает, то какие структуры и вследствие каких процессов страда-

ют чаще всего. Согласно данным M. Vodro et al. [5], вирус SARS-CoV-2, проникая непосредственно через синаптическую передачу либо через кровоток, может поражать церебральные структуры, вызывая эндотелиальную дисфункцию, эндотелиит, васкулит, энцефалит и энцефаломиелит (рис. 1). Эти данные подтверждаются многими исследователями. Так, согласно данным J.E. Duque-Parra et al. [6], SARS-CoV-2 может проникать в головной мозг через циркумвентрикулярные органы (*Organum vasculosum laminae terminalis*), и, как следствие, первыми ввиду близости к точке входа будут поражаться такие структуры, как обонятельные нервы, обонятельная кора, гиппокамп, гипоталамус (в составе *n. Olfactorius* есть нейроны, аксоны которых проецируются на преоптическое и супрахиазмальное ядра гипоталамуса). I.H. Solomon et al. [7] провели патоморфологические исследования, которые показали, что у всех пациентов, умерших от COVID-19, было выявлено острое гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Анализ содержания вируса SARS-CoV-2 у этих пациентов показал его присутствие в тканях мозга у 5 из 6 пациентов. J. Matschke et al. [8] исследовали ткань мозга пациентов, умерших от COVID-19, на предмет глияльных реакций, воспалительных изменений и наличия SARS-CoV-2 в центральной нервной системе (ЦНС). Ими был проведен патоморфологический анализ мозга пациентов, умерших в период с 13 марта по 24 апреля 2020 г. в Гамбурге, Германия. Было проведено патоморфологическое исследование обонятельных луковиц, базальных ганглиев, ствола мозга и мозжечка, а также оценка наличия и локализации SARS-CoV-2 с помощью полимеразной

- **Рисунок 1.** Возможные механизмы поражения нервной системы при COVID-19 [5]
- **Figure 1.** Possible mechanisms of COVID-19 injury to the central nervous system [5]



цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии в различных областях мозга.

В исследование были включены 43 пациента, умершие в больницах, домах престарелых или дома в возрасте от 51 до 94 лет (средний возраст 76 лет). Проведенное исследование показало, что наиболее характерными изменениями были астроглиоз, активация микроглии и инфильтрация цитотоксическими Т-лимфоцитами; наиболее выраженные изменения были найдены в стволе мозга, мозжечке, менингеальных оболочках. SARS-CoV-2 был обнаружен в мозге 21 (53%) из 40 обследованных пациентов, при этом вирусные белки SARS-CoV-2 были обнаружены в каудальных черепных нервах и в изолированных клетках ствола мозга. Наличие SARS-CoV-2 в ЦНС не было связано с тяжестью невропатологических изменений.

Таким образом, непосредственное нейротропное влияние COVID-19 на сегодняшний день можно считать доказанным. Учитывая распространенность этого заболевания, следующий вопрос, который следует задать: как часто у пациентов на фоне COVID-19 будут развиваться когнитивные нарушения. Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 поражает так называемые стратегические зоны – отделы мозга, важные для познавательного процесса, при поражении которых когнитивные нарушения будут развиваться с высокой долей вероятности (гиппокамп, ствол головного мозга, базальные ганглии, глубокие отделы височных долей, лобная кора), можно предположить, что когнитивные нарушения будут частым проявлением этого заболевания.

M. Almeria et al. [9] в своем исследовании попытались оценить возможную частоту и характер когнитивных расстройств после перенесенного COVID-19. В одноцентро-

вое когортное исследование были включены пациенты в возрасте от 20 до 60 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19. Нейropsychологическое обследование проводилось одним и тем же обученным нейропсихологом с 22 апреля по 16 июня 2020 г. Пациенты с ранее известными когнитивными нарушениями, какими-либо заболеваниями ЦНС или психическими заболеваниями были исключены. Демографические, клинические, фармакологические и лабораторные данные были извлечены из медицинских карт. 35 пациентов соответствовали критериям и были включены в исследование. Пациенты с головной болью, anosmией, дисгевзией, диареей и те, кому требовалась кислородная терапия, имели более низкие баллы по подтестам памяти, внимания и управляющих функций по сравнению с бессимптомными пациентами. Пациенты с головной болью и клинической гипоксией имели более низкие баллы по глобальному когнитивному индексу ( $P = 0,002$ ,  $P = 0,010$ ). Наиболее часто отмечались следующие когнитивные нарушения: снижение памяти, скорости мышления, внимания. Пациенты с когнитивными нарушениями демонстрировали бóльшую выраженность тревоги и депрессии ( $P = 0,047$ ,  $P = 0,008$ ).

Впоследствии эти данные были подтверждены крупным исследованием A. Hampshire et al. [10]. Авторами был проведен анализ когнитивных показателей у 84 285 пациентов – участников Great British Intelligence Test, которые заполнили анкету относительно подозреваемой и биологически подтвержденной инфекции COVID-19. Проведенное исследование показало, что у пациентов, полностью выздоровевших от COVID-19, тем не менее отмечалось достоверное снижение когнитивных функций, в т. ч. и при легких формах болезни. Авторы предполагают, что снижение когнитивных функций является прямым долгосрочным действием COVID-19.

Данные этого исследования частично поставили под сомнение S. Alonso-Lana et al. [11], проведя анализ когнитивных функций и психического состояния 40 469 пациентов с подтвержденным COVID-19, который показал высокую частоту депрессии, тревоги, астении, нарушений сна, а также посттравматического стрессового расстройства у исследуемых пациентов. Авторы задаются вопросом, в какой степени когнитивные нарушения являются органическими, а в какой являются результатом психоэмоциональных расстройств и жизни пациентов в условиях высокого стресса (изоляция, снижение качества жизни, ожидание заболевания, снижение заработной платы, потеря работы и т. д.). Видимо, следует предположить, что в развитии когнитивных нарушений при COVID-19 будут сочетаться органическое поражение мозга и психоэмоциональное состояние пациентов; также нельзя исключить и то, что столь высокая представленность депрессии и тревоги может быть результатом непосредственного поражения мозга, в особенности базальных ганглиев, передних отделов мозга и глубоких отделов височных долей.

Несмотря на то что COVID-19 поражает людей всех возрастов, наиболее чувствительной к данной инфекции остается старшая возрастная группа. Необходимость

госпитализации, равно как и число летальных исходов, значительно возрастает после 65 лет [12, 13]. Таким образом, можно предположить некоторую коморбидность когнитивных расстройств и тяжелого течения COVID-19: известно, что когнитивные нарушения как сосудистого, так и нейродегенеративного характера чаще развиваются в пожилом возрасте.

Связь деменции и тяжелого течения COVID-19 была показана в исследовании J.L. Atkins et al. [14]. Оценка выборки Biobank Community Cohort позволила выявить 269 070 пациентов старше 65 лет, достоверно переболевших COVID-19, из них в возрасте старше 65 лет 507 (0,2%) были госпитализированы, 141 пациент (27,8%) умер. Распространенными сопутствующими заболеваниями у госпитализированных стационарных пациентов были артериальная гипертензия (59,6%), падения или переломы в анамнезе (29,4%), ишемическая болезнь сердца (21,5%), диабет 2-го типа (19,9%) и астма (17,6%). Однако в моделях, скорректированных с учетом сопутствующих заболеваний, возрастной группы, пола, этнической принадлежности и образования, ранее существовавшие диагнозы деменции, диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, депрессии, фибрилляции предсердий и гипертонии оказались независимыми факторами риска COVID-19.

Была показана интересная связь между болезнью Альцгеймера (БА) и течением COVID-19 [15]. Исследование аполипопротеина E (ApoE) генотипов 322 948 добровольцев показало, что пациенты с гомозиготным носительством ApoE4 достоверно тяжелее болеют COVID-19 вне зависимости от наличия или отсутствия у них БА. Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что БА является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19.

О возможной взаимосвязи развития когнитивных нарушений, в т.ч. и БА, и COVID-19 свидетельствуют результаты исследования G. Douaud et al. [16]. Британский биобанк просканировал более 40 000 участников до начала пандемии COVID-19, что позволило снова пригласить в 2021 г. сотни участников с ранее полученными изображениями для второго визита. В исследование были включены 782 участника, которым повторная нейровизуализация была выполнена после того, как они переболели COVID-19. Положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2 был выявлен у 394 участников. Было проведено структурное и функциональное сканирование мозга до и после заражения, чтобы сравнить продольные изменения мозга у 394 пациентов с COVID-19 и 388 контрольных пациентов, которые были сопоставлены по возрасту, полу, этнической принадлежности и интервалу между сканированиями. В результате исследования были выявлены значительные эффекты COVID-19 в мозге с потерей серого вещества в левой парагиппокампальной извилине, левой боковой орбитофронтальной коре и левом островке. При осмотре всей корковой поверхности было отмечено, что эти результаты распространились на переднюю поясную кору, надмаргинальную извилину и височный полюс. Сравнительный анализ госпитализированных

( $n = 15$ ) и негоспитализированных ( $n = 379$ ) показал результаты, сходные с таковыми при сравнении COVID-19 с контрольной группой, кроме того, с большей потерей серого вещества в коре поясной извилины, центральном ядре миндалины и роговом слое гиппокампа (все  $|Z| > 3$ ). Таким образом, проведенное исследование показало достоверное уменьшение объема серого вещества в лимбических областях коры головного мозга, напрямую связанных с первичной обонятельной и вкусовой системой.

Особый интерес представляет изучение когнитивных нарушений при COVID-19 в условиях стационара, учитывая более тяжелое течение заболевания в случае госпитализации, более старший возраст пациентов и т.д. В этой связи следует привести результаты исследования, выполненного J.A. Frontera et al. [17]. Исследователи оценили у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, без деменции в анамнезе ( $N = 251$ ) уровень тау-белка (t-tau), фосфорилированного тау-181 (p-tau181), глиального фибриллярного кислогопротеина (GFAP), белка легкой цепи нейрофиламента (NfL), убиквитинкарбоксиконцевой гидролазы L1 (UCHL1) и бета-амилоида (A $\beta$ 40/42). Уровни биомаркеров пациентов с COVID-19 также сравнивали с когнитивно нормальными пациентами без COVID-19 с легкими когнитивными нарушениями (MCI) и деменцией при БА ( $N = 161$ ). Проведенное исследование показало, что при поступлении t-tau, p-tau181, GFAP и NfL были значительно повышены у пациентов с энцефалопатией и у тех, кто умер в больнице, в то время как t-tau, GFAP и NfL были значительно ниже у выписанных домой. Эти маркеры коррелировали с тяжестью заболевания COVID-19. NfL, GFAP и UCHL1 были выше у пациентов с COVID-19, чем у контрольной группы без COVID-19 с MCI или AD.

Также целесообразно оценивать уровень когнитивных функций и, возможно, состояние церебральных биомаркеров в динамике, учитывая, что по данным некоторых исследований многие пациенты после выздоровления от COVID-19 в течение длительного срока наблюдения демонстрируют нарушение познавательных функций, согласно результатам нейропсихологического тестирования [18].

**Цель** исследования, выполненного коллективом авторов на базе Университетской клинической больницы (УКБ) №3 Сеченовского университета, – изучить когнитивные функции у пациентов старшей возрастной группы, госпитализированных в стационар без установленного нейродегенеративного заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2020 по июнь 2021 г. на базе УКБ №3 Сеченовского университета, которая функционирует как временный госпиталь для лечения больных коронавирусной инфекцией, производился набор пациентов в возрасте от 55 до 85 лет. У всех пациентов при поступлении был взят мазок на определение наличия рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 методом ПЦР. В исследование были включены только пациенты с положительными результатами ПЦР. Всем пациентам прово-

дилось исследование органов грудной клетки методом компьютерной томографии (КТ) с последующей оценкой степени поражения легочной ткани (КТ-1 – наличие воспалительного процесса до 25% тканей, КТ-2 – до 50%, КТ-3 – до 75% и КТ-4 – до 100%). Всем пациентам были проведены соматическое и неврологическое обследования, а также лабораторное исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, свертывающей системы крови и основных показателей течения воспалительного процесса, а именно: С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина. Всем пациентам в течение первых дней госпитализации производилось исследование когнитивных функций с использованием шкал MoCa (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская когнитивная шкала), ТМТА (The medial temporal lobe atrophy – шкала атрофии медиальных отделов височной доли, ТМТВ (The medial temporal brain), а также с применением госпитальной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) оценивался уровень тревоги (HADS-T) и депрессии (HADS-Д). У всех пациентов были тщательно собраны анамнезы настоящего заболевания и жизни. Согласно данным анамнеза и медицинской документации, все включенные в исследование пациенты не имели когнитивных нарушений до развития COVID-19.

Статистический анализ результатов проводился в приложении RStudio, версия 4.1.1. Описательные данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом или процентов и числом пациентов. Непараметрический критерий Манна – Уитни применялся для анализа данных с ненормальным распределением. Был проведен регрессионный анализ для выявления клинических и демографических характеристик, связанных с результатами когнитивного исследования. Мы включили переменные, которые отличались в описательном анализе у пациентов с anosmией и интактным обонянием.

Для определения идентичных участников из групп с интактным обонянием и нарушением обоняния использовался подбор подобного по вероятности оценки (propensity score matching), по методу ближайшего соседа (nearest neighbor matching), с учетом факторов возраста и тяжести заболевания (согласно данным КТ). Таким образом, пациенты «выравниваются», что позволяет учесть возможную ошибку.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 33 пациента (21 (64,6%) женщина), обследованные в остром периоде коронавирусной инфекции, возрастная медиана составила 73,0 [IQR: 67,0; 76,0]. Тяжесть течения COVID-19 оценивалась в т. ч. с учетом объема поражения легких путем проведения КТ органов грудной клетки. Распределение в зависимости от степени тяжести по КТ было следующее: КТ-1 – 14 (42,4%) пациентов, КТ-2 – 12 (36,4%), КТ-3 – 7 (21,2%).

Медиана баллов по MoCa составила 24,00 [IQR: 20,00; 25,00], медиана скорости выполнения ТМТА 68 сек [IQR: 49,00; 84,00], ТМТВ 194 сек [153; 245,75]. Для значений

HADS-Д медиана 7,0 [IQR: 5,00; 9,00], для HADS-T медиана 8,0 [IQR: 4,00; 10,00]. Таким образом, у всех пациентов отмечались достоверные когнитивные нарушения, достигающие выраженности умеренных когнитивных нарушений, с преимущественным страданием исполнительных функций и внимания, которые сочетались с легко выраженными тревогой и депрессией.

Результат сравнения пациентов без признаков нарушения обоняния (отсутствие признака – 0) и пациентов со сниженным обонянием (наличие признака – 1) как фактора, связанного с качеством выполнения MoCa, представлен на *рис. 2*.

Для определения достоверности полученной разницы был проведен регрессионный анализ влияния возможных предикторов (возраст, наличие нарушений обоняния, степень поражения легочной ткани, признаки депрессивного или тревожного синдрома согласно HADS) на качество выполнения тестов MoCa, ТМТА, ТМТВ. Его результаты представлены в *табл. 1*.

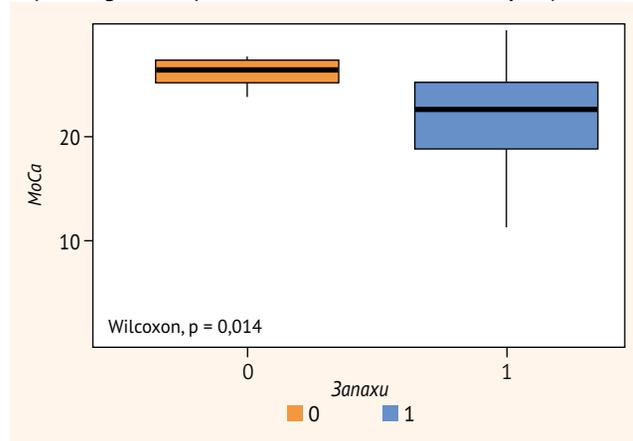
Проведенный анализ показал достоверную взаимосвязь между наличием обонятельных расстройств у пациентов и более низким баллом MoCa ( $p = 0,015$ ). Степень снижения внимания и исполнительных функций была достоверно взаимосвязана с обширностью поражения легких, согласно результатам КТ, а также с возрастом пациентов.

С целью исключения влияния возраста и степени поражения легких на показатели MoCa методом псевдорандомизации с помощью программы статистического анализа данных были отобраны 10 случайных пациентов без отличий по возрасту и степени поражения легких. Результаты регрессионного анализа влияния возможных предикторов на выраженность когнитивных расстройств в малой однородной группе пациентов представлены в *табл. 2*.

Проведенный корреляционный анализ показал, что при равенстве всех остальных факторов вклад нарушения обоняния в MoCa составил 3,78 баллов с достоверностью  $p = 0,012$ ; таким образом, нарушение обоняния в нашем исследовании было независимым предиктором когнитивных расстройств.

● **Рисунок 2.** Выраженность когнитивных нарушений (общий балл MoCa) в зависимости от наличия или отсутствия обонятельных нарушений

● **Figure 2.** Severity of cognitive impairment (total MoCa score) depending on the presence or absence of olfactory impairment



● **Таблица 1.** Результаты регрессионного анализа влияния возможных предикторов на выраженность когнитивных расстройств у включенных в исследование пациентов

● **Table 1.** Results of the regression analysis of the impact of possible predictors on the severity of cognitive disorders in patients enrolled in the study

Предиктор	MoCa			ТМТА			ТМТВ		
	Оценка	ДИ	р	Оценка	ДИ	р	Оценка	ДИ	р
Свободный коэффициент линейной регрессии	36,73	24,89–48,58	< 0,001	-81,68	-213,50–50,14	0,225	-190,98	-380,18--1,78	0,048
Возраст	-0,15	-0,30–0,01	0,061	1,53	-0,18–3,25	0,080	4,13	1,65–6,61	0,001
Обоняние	-3,00	-5,43–-0,58	0,015	18,83	-8,17–45,84	0,172	38,66	-0,55–77,86	0,053
КТ-1	-1,89	-4,85–1,06	0,210	20,32	-12,56–53,21	0,226	14,47	-32,78–61,72	0,548
КТ-2	-1,69	-4,76–1,37	0,279	11,19	-22,92–45,30	0,520	52,51	0,12–104,89	0,049
HADS-Д	-0,04	-0,58–0,49	0,877	1,91	-4,05–7,86	0,531	0,56	-8,02–9,14	0,898
HADS-T	-0,01	-0,47–0,44	0,951	1,16	-3,88–6,19	0,652	6,57	-0,68–13,82	0,076

● **Таблица 2.** Результаты регрессионного анализа влияния возможных предикторов на выраженность когнитивных расстройств в малой однородной группе пациентов

● **Table 2.** Results of the regression analysis of the impact of possible predictors on the severity of cognitive disorders in a small homogeneous group of patients

Предиктор	MoCa			ТМТА			ТМТВ		
	Оценка	ДИ	р	Оценка	ДИ	р	Оценка	ДИ	р
Свободный коэффициент линейной регрессии	25,78	15,46–36,10	< 0,001	-24,54	-134,10–85,03	0,661	-203,22	-442,22–35,78	0,096
Возраст	-0,01	-0,15–0,14	0,933	0,74	-0,77–2,24	0,337	3,82	0,54–7,10	0,022
Обоняние	-3,78	-6,71--0,84	0,012	16,07	-15,07–47,20	0,312	26,29	-41,63–94,22	0,048
КТ-1	-0,25	-3,36–2,87	0,877	17,80	-15,29–50,89	0,292	2,51	-69,67–74,69	0,946
КТ-2	-1,26	-4,64–2,12	0,466	6,80	-29,09–42,69	0,710	50,37	-27,92–128,65	0,207
HADS-Д	0,10	-0,38–0,57	0,690	1,40	-3,64–6,44	0,585	1,03	-9,96–12,02	0,854
HADS-T	-0,10	-0,52–0,32	0,647	1,64	-2,86–6,14	0,475	11,29	1,48–21,11	0,024
Наблюдения	20			20			20		
R <sup>2</sup>	0,477			0,324			0,605		

Скорость психических процессов, а также состояние исполнительных функций, напротив, были достоверно взаимосвязаны с уровнем тревожности пациентов (ТМТВ, HADS-T,  $p = 0,024$ ). Возраст пациентов был негативно взаимосвязан с качеством исполнительных функций (ТМТВ,  $p = 0,022$ ). Достоверной взаимосвязи выраженности поражения легких, согласно данным КТ и степени когнитивных нарушений, выявлено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, потребовавшим госпитализации, но без острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также когнитивных нарушений в анамнезе демонстрируют

отчетливо достоверное снижение когнитивных функций. Степень когнитивного снижения у пациентов соответствует умеренным когнитивным расстройствам. В структуре когнитивных расстройств преобладают снижение уровня внимания и нарушение исполнительных функций. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что когнитивные нарушения при COVID-19 взаимосвязаны с наличием такого симптома, как снижение или отсутствие обоняния. Взаимосвязь обонятельных нарушений и когнитивных расстройств не зависит от других факторов, таких как возраст, степень поражения легочной ткани, депрессия и тревога.

Таким образом, выявленные нами данные позволяют предположить, что когнитивные нарушения при COVID-19, равно как и изменение обоняния, связаны с вероятной способностью SARS-CoV-2 проникать в ЦНС через обоня-

тельные пути (этот путь распространения вируса ранее был доказан на экспериментальных моделях [19]). Учитывая результаты патоморфологических исследований, согласно которым вирус был выделен из церебральных структур, при этом присутствии антигенов SARS-CoV-2 было отмечено в нейронах ствола, гиппокампа, гипоталамуса, коры лобных долей [8, 20], можно предположить, что когнитивные нарушения при COVID-19 непосредственно связаны с действием вируса и имеют органическую природу. Так, A.T. Rajó et al. [21] в систематическом обзоре, посвященном нейропатологическим особенностям пациентов, умерших от COVID-19, показали, что в таких структурах мозга, как гиппокамп (область CA1), парагиппокампальная извилина, клетки Пуркиньи мозжечка, клетки неокортекса, нейроны ствола головного мозга, обонятельной луковицы, хиазмы, неостриатума, были выявлены ишемизированные красные, пикнотические и эозинофильные нейроны. Наиболее вероятно, что субстратом для такого поражения стали перенесенная гипоксия и ишемия. О значимости гипоксии и ОРДС для развития церебральных изменений сообщали многие ученые [22, 23]. Однако следует отметить, что в проведенном нами исследовании не было установлено взаимосвязи выраженности когнитивных расстройств и степени поражения легких у пациентов; таким образом, помимо очевидного влияния гипоксии на состояние когнитивных функций у пациентов с COVID-19, все же, по нашему мнению, следует рассматривать и гипотезу возможного развития когнитивных расстройств вследствие непосредственного поражения вирусом SARS-CoV-2 когнитивных стратегических зон. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования M. Almeria et al. [9], в котором было показано, что у пациентов с COVID-19 при условии наличия таких симптомов, как головная боль, расстройства обоняния и вкуса, достоверно чаще выявлялись когнитивные расстройства, в особенности снижение внимания, памяти и управляющих функций. Следует отметить, что в выполненном нами исследовании, в отличие от данных M. Almeria et al., пациенты не демонстрировали нарушений памяти. В целом полученные нами данные все же соответствуют результатам, опубликованным ранее: так, в исследованиях M. Almeria et al. [9] и J.H. Becker et al. [24], также посвященном оценке когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19, было показано, что нарушения в области управляющих функций, скорости обработки информации, беглости психических процессов, кодирования и воспроизведения данных встречались наиболее часто. J. Helms et al. [25] также сообщают о преимущественном нарушении исполнительных функций у пациентов с COVID-19.

Выполненные к настоящему времени исследования, в частности K.W. Miskowiak et al. [8], показали, что когнитивные нарушения после перенесенного COVID-19 сохраняются достаточно длительное время, в т. ч. и при легком течении заболевания. К сожалению, наше исследование на этой фазе оценки данных не позволило произвести анализ когнитивных нарушений у исследуемых пациентов в динамике; планируются дальнейшие исследования.

Следует отдельно остановиться на аспектах терапии пациентов с когнитивными нарушениями вследствие COVID-19. Ввиду недолгой истории заболевания, исследования эффективности препаратов, предположительно оказывающих влияние на ход болезни и выраженность отдельных симптомов, только начинают проводиться, но некоторые лекарственные средства уже заявили о себе как потенциально интересные для дальнейшего использования. К таким препаратам, несомненно, стоит отнести антагонист NMDA-рецепторов акатинол мемантин. S.R. Brenner [26], прочитав статью Y.C. Li et al. [27], в которой было высказано предположение, что дыхательная недостаточность при COVID-19 может быть следствием угнетения дыхательного центра из-за непосредственного нейротропного действия вируса, в свою очередь предположил, что в условиях возможного угнетающего действия вируса SARS-CoV-2 на дыхательный центр антагонисты NMDA-рецепторов терапевтически полезны. Эта гипотеза базировалась на том, что экспериментальные исследования на модели коронавируса OC43 с одной точечной мутацией показали выраженную церебральную эксайтотоксичность и гибель клеток, уменьшающиеся в присутствии мемантина. Предположительно сочетание противовирусной активности, присущей амантадинам, производными которых являются антагонисты NMDA-рецепторов, и влияния на эксайтотоксичность и апоптоз (за счет как прямого действия на NMDA-рецепторы, так и угнетения глутаматного каскада) может привести к лучшему выживанию клеток-мишеней. Клетки вентролатеральных каудальных отделов ствола головного мозга являются клетками-мишенями, поскольку содержат рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2). Эта анатомическая особенность, с одной стороны, важна для регуляции артериального давления с помощью взаимодействия дыхательного, сосудодвигательного центров и ренин-ангиотензиновой системы, но с другой – может быть одним из факторов тяжелого течения и высокой летальности COVID-19. Ранее эффективность антагонистов NMDA-рецепторов оценивалась на других моделях нейротропных вирусов, например при японском энцефалите. В этом случае было показано достоверное увеличение продолжительности жизни, а также уменьшение церебральных воспалительных изменений [28]. Предположение о возможном потенциальном противовирусном эффекте мемантина также было высказано N. Cimolai [29]. Сопоставив эти данные с результатами исследования [30], посвященного оценке течения COVID-19 у пациентов с неврологической патологией, которое показало, что в условиях применения акатинола в связи с основным заболеванием (т. е. акатинол мемантин не был лекарственным препаратом, специально назначенным для лечения COVID-19) тяжесть симптомов COVID-19 была достоверно меньше, M.H. Park et al. [31] выдвинули предположение, что мемантины могут быть полезны в лечении COVID-19.

Сходное предположение было высказано также и S. Hasanagic et al. [32]. Потенциальный противовирусный эффект мемантина обсуждает также R.F. Butterworth [33],

приводящий в своей статье результаты наблюдений небольших серий клинических случаев пациентов, принимавших мемантин и не проявивших никаких симптомов COVID-19 при подтвержденном лабораторными исследованиями заражении. И наконец, следует упомянуть исследование – системный обзор Y. Zhou et al. [34], посвященный оценке эффективности амантадинов при COVID-19, опубликованный в соответствующем подразделе на сайте ВОЗ. Проведенное этими авторами исследование показало, что антагонисты NMDA-рецепторов эффективны против тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) в условиях *in vitro*. В клетках VeroE6 римантадин был наиболее активным, за ним следовали мемантин и амантадин (50%-е эффективные концентрации 36, 80 и 116 мкМ соответственно). Римантадин также показал самый высокий индекс селективности, за ним следуют амантадин и мемантин (17,3, 12,2 и 7,6 соответственно). Аналогичные результаты наблюдались в клетках гепатомы человека Huh7.5 и карциномы легкого A549-hACE2. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что римантадин, мемантин и амантадин могут быть перспективными для лечения SARS-CoV-2.

Учитывая, что, согласно имеющимся данным, при COVID-19 часто отмечаются когнитивные нарушения, нам представляется интересным оценить влияние мемантина одновременно на течение заболевания и на выражен-

ность когнитивных расстройств. Также интересны терапевтические возможности мемантина при условии его назначения пациентам сразу при развитии симптомов заболевания и в отсроченном периоде после разрешения COVID-19, но при сохраняющихся когнитивных нарушениях. Возможно, в данном случае мемантин будет оказывать двойное положительное действие, и тогда, несомненно, его стоит рекомендовать как средство, позволяющее уменьшить риск тяжелого течения COVID-19 и одновременно развития постковидных когнитивных расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19, отмечаются когнитивные нарушения, преимущественно проявляющиеся снижением внимания и исполнительных функций. Выраженность когнитивных расстройств была взаимосвязана с таким симптомом, как ослабление/отсутствие обоняния. Полученные данные позволяют предположить, что в основе когнитивных нарушений при COVID-19 лежит непосредственное поражение церебральных структур.



Поступила / Received 12.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2022

Принята в печать / Accepted 14.02.2022

## Список литературы / References

- Tarantola D., Dasgupta N. COVID-19 Surveillance Data: A Primer for Epidemiology and Data Science. *Am J Public Health*. 2021;111(4):614–619. <https://doi.org/10.2105/ajph.2020.306088>.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol*. 2020;11:498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498>.
- Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B., Al Jody A., Nunsio P.N. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:565. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00565>.
- Bodro M., Compta Y., Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8(1):e923. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000923>.
- Duque-Parra J.E., Duque-Montoya D., Peláez F.J.C. COVID-19 also Affects the Nervous System by One of its Gates: The Vascular Organ of Lamina Terminalis and the Olfactory Nerve. Neurological Alert, Dysosmia or Anosmia Test Can Help to A Quick Diagnosis. *Int J Odontostomat*. 2020;14(3):285–287. (In Spanish) <http://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300285>.
- Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(10):989–992. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2019375>.
- Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Sperhake J.P., Schröder A.S., Edler C. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919–929. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2).
- Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100163. <http://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>.
- Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101044. <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>.
- Alonso-Lana S., Marquí M., Ruiz A., Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals with Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:588872. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2020.588872>.
- Undurraga E.A., Chowell G., Mizumoto K. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, March–August 2020. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):11. <http://doi.org/10.1186/s40249-020-00785-1>.
- Goujon A., Natale F., Ghio D., Conte A., Dijkstra, L. Age, gender, and territory of COVID-19 infections and fatalities. Joint Research Centre (European Commission); 2020. 31 p. <http://doi.org/10.2760/642022>.
- Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Pilling L.C., Kuo C.L., Kuchel G.A., Melzer D. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2224–2230. <http://doi.org/10.1093/geron/glaa183>.
- Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Kuchel G.A., Melzer D. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231–2232. <http://doi.org/10.1093/geron/glaa131>.
- Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., Arthofer C., Wang C., McCarthy P. et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *medRxiv*. 2021;06.11.21258690. <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690>.
- Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V., Betensky R.A., Ge Y., Vedvyas A. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement*. 2022. <https://doi.org/10.1002/alz.12556>.
- Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., Nielsen S., Kunalan K., Rungby J. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>.
- Jiao L., Yang Y., Yu W., Zhao Y., Long H., Gao J. et al. The olfactory route is a potential way for SARS-CoV-2 to invade the central nervous system of rhesus monkeys. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):169. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00591-7>.
- Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(5):415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
- Pajo A.T., Espiritu A.I., Apor A.D.A.O., Jaramora R.D.G. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1255–1266. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05068-7>.

22. Kantonen J., Mahzabin S., Mäyränpää M.I., Tynnenen O., Paetau A., Andersson N. et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol.* 2020;30(6):1012–1016. <https://doi.org/10.1111/bpa.12889>.
23. Fabbri V.P., Foschini M.P., Lazzarotto T., Gabrielli L., Cenacchi G., Gallo C. et al. Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases. *Brain Pathol.* 2021;31(1):205–210. <https://doi.org/10.1111/bpa.12901>.
24. Becker J.H., Lin J.J., Doernberg M., Stone K., Navis A., Festa J.R., Wisnivesky J.P. Assessment of Cognitive Function in Patients after COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2130645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>.
25. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
26. Brenner S.R. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol.* 2020;92(11):2341–2342. <https://doi.org/10.1002/jmv.26030>.
27. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
28. Sun L., Zhou M., Liu C., Tang Y., Xiao K., Dai J. et al. Memantine can relieve the neuronal impairment caused by neurotropic virus infection. *J Med Virol.* 2019;91(6):935–940. <https://doi.org/10.1002/jmv.25396>.
29. Cimolai N. Potentially repurposing adamantanes for COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(6):531–532. <https://doi.org/10.1002/jmv.25752>.
30. Rejdak K., Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102163. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102163>.
31. Park M.H., Kwon D.Y. A retrospective review of memantine use and COVID-19-associated mortality from a national database. *J Med Virol.* 2021;93(1):168–169. <https://doi.org/10.1002/jmv.26266>.
32. Hasanagic S., Serdarevic F. Potential role of memantine in the prevention and treatment of COVID-19: its antagonism of nicotinic acetylcholine receptors and beyond. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001610. <https://doi.org/10.1183/13993003.01610-2020>.
33. Butterworth R.F. Potential for the Repurposing of Adamantane Antivirals for COVID-19. *Drugs R D.* 2021;21(3):267–272. <https://doi.org/10.1007/s40268-021-00351-6>.
34. Zhou Y., Gammeltoft K.A., Galli A., Offersgaard A., Fahnøe U., Ramirez S. et al. Efficacy of Ion-Channel Inhibitors Amantadine, Memantine and Rimantadine for the Treatment of SARS-CoV-2 In Vitro. *Viruses.* 2021;13(10):2082. <https://doi.org/10.3390/v13102082>.

### Информация об авторах:

**Бордовский Сергей Петрович**, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sbordoche@gmail.com

**Толмачев Константин Денисович**, аспирант кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; k.d.tolmachev@gmail.com

**Крюкова Ксения Константиновна**, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ks.k.kryukova@gmail.com

**Гурина Ольга Ивановна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; olga672@yandex.ru

**Преображенская Ирина Сергеевна**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; irinasp2@yandex.ru

### Information about the authors:

**Sergey P. Bordovsky**, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sbordoche@gmail.com

**Konstantin D. Tolmachev**, Postgraduate Student, Department of General Medical Practice, Institute of Vocational Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; k.d.tolmachev@gmail.com

**Kseniia K. Kryukova**, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ks.k.kryukova@gmail.com

**Olga I. Gurina**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Serbskiy National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 23, Kropotkinsky Lane, Moscow, 119034, Russia; olga672@yandex.ru

**Irina S. Preobrazhenskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; irinasp2@yandex.ru