

# COVID-19 и болезнь Альцгеймера

*А.Н. Боголепова*

Развитие когнитивных нарушений является частой проблемой у больных, перенесших COVID-19. Поиск причин когнитивных нарушений у этой категории пациентов позволил выявить ряд общих патогенетических механизмов, возникающих при COVID-19 и болезни Альцгеймера, что важно для прогнозирования отдаленных последствий COVID-19. Потенциальные механизмы, участвующие в развитии когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19, могут быть связаны с прямой инвазией вируса SARS-CoV-2 в центральную нервную систему, системным воспалительным ответом, цереброваскулярным поражением вследствие эндотелиальной дисфункции и коагулопатии, нарушением функций других органов. В последнее время аллель e4 гена *APOE*, являющийся предиктором развития болезни Альцгеймера, рассматривается как возможный маркер тяжести COVID-19. Пандемия COVID-19 повлекла за собой множество изменений в социальной жизни, таких как снижение физической активности, сокращение социальных контактов, увеличение распространенности депрессии, которые также способствуют развитию когнитивной дисфункции. Одним из препаратов, который потенциально способен уменьшать негативные долгосрочные последствия COVID-19, является мемантин. Выраженное нейропротективное действие в сочетании с противовирусным и противовоспалительным эффектами определяет его роль в терапии COVID-19. Предварительные результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности мемантина у больных COVID-19, в том числе с точки зрения предотвращения развития симптоматических форм этого заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, последствия, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, мемантин.

По существующим оценкам, во всем мире деменцией страдает примерно 50 млн. человек и ежегодно регистрируется не менее 10 млн. новых случаев, что указывает на катастрофическое возрастание общего числа больных [1]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения признала деменцию одним из приоритетов общественного здравоохранения. В мае 2017 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила Глобальный план действий общественного здравоохранения в отношении деменции на 2017–2025 годы [2]. Однако 2020 г. внес серьезные коррективы, связанные с пандемией COVID-19, которая нанесла огромный урон здоровью населения. На ранних этапах пандемии COVID-19 основное внимание уделялось сдерживанию инфекции SARS-CoV-2 и определению стратегий лечения. И хотя борьба с самим инфекционным заболеванием имеет первостепенное значение, очень важно оценивать возможные отсроченные последствия.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) встречается у довольно большого числа пациентов с COVID-19. Примерно у 2/3 госпитализированных с COVID-19 отмечаются признаки поражения ЦНС, и одной из проблем является развитие когнитивного дефицита [3]. Чаще всего после острой инфекции SARS-CoV-2 имеет место снижение памяти, внимания и скорости обработки информации [4]. Наиболее часто у пациентов отмечается наличие исполнительной дисфункции [5]. Очень важен тот факт, что развитие когнитивных нарушений не зависит напрямую от

тяжести перенесенной инфекции, хотя, безусловно, тяжелое течение заболевания приводит к более выраженному когнитивному дефекту. Когнитивная дисфункция не только сохраняется в течение длительного времени после перенесенного COVID-19, но и зафиксирована даже у пациентов с бессимптомным течением заболевания [6, 7].

В настоящее время нет данных, свидетельствующих о корреляции между заболеванием COVID-19 и развитием болезни Альцгеймера (БА). На сегодняшний день только выдвигаются различные возможные гипотезы, которые в будущем должны быть экспериментально подтверждены. Потенциальные механизмы, участвующие в развитии когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19, могут быть ассоциированы с несколькими факторами, такими как прямая инвазия SARS-CoV-2 в ЦНС, системный воспалительный ответ на SARS-CoV-2, цереброваскулярное поражение, связанное с эндотелиальной дисфункцией и коагулопатией, искусственная вентиляция легких при остром респираторном дистресс-синдроме или дыхательной недостаточности, нарушение функций других органов [8].

Одним из важных путей проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Этот рецептор в большом количестве представлен на эндотелиоцитах, что приводит к их значимому поражению при COVID-19, он также выявлен на нейронах и микроглии. Было установлено, что ACE2 широко распространен во всем мозге [9]. Дальнейшие исследования показали относительно высокую его экспрессию в определенных церебральных областях, таких как черная субстанция и желудочки мозга [10]. Высокая экспрессия ACE2 выявлена в области средней височной и задней поясной извилин и низкая – в префронтальной коре и гиппокампе [11]. Экспрессия ACE2 была обнаружена не

**Анна Николаевна Боголепова** – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, рук. отдела когнитивных нарушений ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва.  
Контактная информация: annabogolepova@yandex.ru

только на нейронах, но и на астроцитах, олигодендроцитах и микроглиальных клетках. Такая экспрессия может способствовать вирусной инвазии и потенциально активировать молекулярные процессы, ведущие к нейродегенерации [10, 11]. Вирус может активировать глиальные клетки и вызывать провоспалительное состояние в ткани мозга [12]. Активация микроглии приводит к выработке провоспалительных медиаторов и активных форм кислорода/азота, вызывающих развитие оксидантного стресса и прогрессирующее повреждение нейронов. Микроглия может хронически активироваться либо одним стимулом, таким как инфекционный агент, либо несколькими стимулами, что со временем приводит к нарастающей гибели нейронов [13]. При этом особенно высокая чувствительность отмечается у лиц с наличием нейродегенеративной патологии: так, в структурах мозга у больных БА выявлена 10-кратно увеличенная экспрессия гена *ACE2* в сравнении с таковой у сопоставимых по возрасту лиц без БА [14]. Поэтому пациенты с БА имеют повышенный риск сопутствующей патологии COVID-19.

Развивающиеся при инвазии SARS-CoV-2 реактивный астроглиоз, активация микроглии и нейровоспалительный каскад способствуют повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к нарушению церебрального гомеостаза [15]. Измененный ГЭБ может способствовать проникновению иммунных клеток в вещество мозга, гибели нейронов и снижению когнитивных функций у пациентов с COVID-19 [8]. Отмечено, что тяжелая форма COVID-19 сопровождается ишемическим повреждением белого вещества из-за снижения перфузии вследствие гиперкоагуляции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которые являются общими признаками тяжелой формы этого заболевания. Гипоксическое повреждение белого вещества приводит к ускорению развития процессов нейродегенерации. Гипоперфузия головного мозга также может увеличивать скорость фосфорилирования тау-белка [16].

Нейровоспаление является одним из ключевых механизмов повреждения мозга при COVID-19. В то же время оно играет значительную роль в развитии нейродегенеративного поражения. Среди воспалительных маркеров наибольшее внимание уделяется таким факторам, как интерлейкин-6, интерлейкин-1, СКАР4 (цитоскелет-ассоциированный белок 4) и Gal-9 (галектин-9). Они рассматриваются в качестве молекул, реализующих общность патогенетических механизмов и клинических проявлений COVID-19 и БА [17]. При анализе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с COVID-19 было выявлено значительное повышение уровней воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [18]. Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови связан с увеличением летальности при COVID-19 и является одним из маркеров тяжести заболевания [19]. В то же время уровень интерлейкина-6 в значительной мере повышается у больных БА и ассоциирован со степенью нарушения когнитивных функций. Схожие данные имеются и в отношении интерлейкина-1 $\beta$  [20]. Интер-

лейкин-1 может вызывать гибель нейронов за счет прямого воздействия на них или, опосредованно, за счет продукции нейротоксических веществ в глии, он также участвует в физиологической регуляции пластичности гиппокампа и процессов памяти. Изменения в системе цитокинов (в том числе интерлейкина-1) связаны с нарушением памяти, поэтому обнаруживаемое у пациентов с COVID-19 повышение уровня интерлейкина-1 может усиливать когнитивную дисфункцию, что в дальнейшем будет способствовать развитию БА [8, 21]. Gal-3 выполняет плейотропные функции и играет ключевую роль в нескольких физиологических и патологических процессах. Повышенный уровень Gal-3 в биологических жидкостях был обнаружен у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Было высказано предположение, что Gal-3 способствует прогрессированию COVID-19, поддерживая реакцию гипервоспаления и фиброз легких, которые связаны с острой фазой диффузного альвеолярного повреждения, отеком и гипоксией [8]. Также было выявлено, что Gal-3 может участвовать в агрегации  $\beta$ -амилоида и образовании амилоидных бляшек [8]. Таким образом, можно предположить, что повышенный уровень Gal-3 у пациентов с COVID-19 также может быть вовлечен в формирование повреждений, приводящих к развитию БА.

В настоящее время твердо установлено, что нейровоспаление является важным патогенетическим звеном БА. Активация комплемента и инфламмасом, вероятно, вносит вклад в цереброваскулярную дисфункцию, нейрональную токсичность и накопление  $\beta$ -амилоида и тау-белка при БА. Вместе с тем ангиотензин II активирует инфламмасому NLRP3 и систему комплемента, что способствует манифестации неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 [3]. В экспериментальных исследованиях установлена роль в развитии патологии мозга при COVID-19 инфламмасы NLRP3, активность которой индуцируется одним из белков коронавируса (ORF3a) [22]. Системное воспаление, опосредованное инфламмасомой NLRP3, приводит к патологическому накоплению связанных с нейродегенерацией белков, таких как  $\beta$ -амилоид [8, 22]. Также недавно было показано, что модуляция фосфокиназ и фосфатаз, управляемая инфламмасомой NLRP3 и опосредованная интерлейкином-1 $\beta$ , в значительной степени объясняет патологическое образование нейрофибриллярных клубков при таупатиях [8, 22]. Это свидетельствует о возможности индуцирования нейродегенеративных процессов у пациентов с COVID-19.

Как известно, пептид  $\beta$ -амилоид – это ключевой фактор патогенеза БА [23]. Отложение  $\beta$ -амилоида в нейронах является одним из самых ранних молекулярных событий при нейродегенерации альцгеймеровского типа, что имеет место еще за 15–20 лет до появления первых клинических симптомов. По одной из теорий, потенциальное повышение риска БА у пациентов с COVID-19 связано с  $\beta$ -амилоидом, который может действовать как антимикробный пептид и избыточно продуцироваться в качестве защитного механизма при развитии инфекционного заболевания [24].

Таким образом, логично предположить, что нейроинвазия SARS-CoV-2 может способствовать продукции  $\beta$ -амилоида как своеобразной формы иммунного ответа и одновременно – элемента патологического каскада, приводящего к депонированию  $\beta$ -амилоида. Эндотелиальная дисфункция и потеря перicyтов, вероятно, ухудшают клиренс церебральных метаболитов, включая  $\beta$ -амилоид, которые в избыточных концентрациях токсичны. Нарушение выведения метаболитов, в том числе  $\beta$ -амилоида, может быть еще одним механизмом, способствующим развитию БА [3].

Тау-белок является биомаркером гибели нейронов при ряде нейродегенеративных заболеваний, включая БА. В частности, важными биомаркерами БА считаются снижение уровня  $\beta$ -амилоида 1–42 ( $A\beta$  1–42), отношения  $A\beta$  1–42/1–40 и повышение уровня тау-белка в ЦСЖ [25]. По данным некоторых исследований, при COVID-19 наблюдается повышение уровня тау-белка в ЦСЖ, что свидетельствует о повреждении нейронов. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 выявлен повышенный уровень одной из субъединиц нейрофиламента – NF-L в сыворотке крови и ЦСЖ, причем такие же изменения в ЦСЖ отмечены и при некоторых неврологических заболеваниях, включая БА [26–28].

Важными представляются данные о возможной общности некоторых генетических механизмов COVID-19 и БА [29]. В последнее время аллель  $\epsilon$ 4 гена *APOE* рассматривается как генетический маркер, повышающий тяжесть COVID-19 [30]. В исследовании Британского биобанка (451 367 образцов) было выявлено, что генотип ApoE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 (гомозиготный) связан с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 независимо от ранее существовавших деменции, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [31]. Наличие *APOE*- $\epsilon$ 4, признанного генетическим предиктором риска развития БА, ассоциировано также с ускорением дезинтеграции ГЭБ за счет повреждения перicyтов, повышенным глиозом и нейровоспалением [32, 33].

Пандемия COVID-19 повлекла за собой множество изменений в социальной жизни. Одним из последствий карантинных мер является снижение у многих людей физической активности. Закрытие тренажерных залов, бассейнов и фитнес-клубов в сочетании с ограничением доступа к открытым пространствам и свободного передвижения неизбежно уменьшают возможности для физической активности. Это особенно важно, в частности, для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым физическая активность необходима для контроля факторов риска, таких как ожирение, артериальная гипертензия и повышенный уровень глюкозы [34]. Недостаточная физическая активность является важным фактором риска, способствующим когнитивным нарушениям.

Карантинные меры приводят также к сокращению социальных контактов и усилению одиночества, особенно у пожилых людей. Это может способствовать возрастанию общего числа случаев расстройств психического здоровья, таких как депрессия, и влиять на исходы болезни у лиц, стра-

дающих психическими заболеваниями. При анализе данных 31 исследования (5153 больных) было установлено, что среди инфицированных COVID-19 распространенность депрессии составляла 45%, тревоги – 47%, нарушений сна – 34% [35]. Депрессия, в свою очередь, является серьезнейшим фактором риска развития когнитивных нарушений, увеличивающим их вероятность более чем в 2,5 раза [36].

Больные с хроническими заболеваниями испытывают трудности с регулярными амбулаторными визитами к врачу, доступом к аптекам, что может иметь соответствующие клинические последствия с точки зрения приверженности лечению [34].

Одним из препаратов, который потенциально способен уменьшать негативные долгосрочные последствия COVID-19, является мемантин. Мемантин (3,5-диметил-адамantan-1-амин) представляет собой неконкурентный низкоаффинный потенциалзависимый антагонист рецепторов NMDA, он также действует как антагонист Н-холинергического и серотонинергического рецепторов. В условиях избыточного внеклеточного накопления глутамата, инициированного различными воспалительными и окислительными процессами, мемантин блокирует внесинаптические NMDA-рецепторы, защищая клетки от избыточной эксайтотоксичности [37]. Целесообразность использования мемантина в лечении COVID-19 обусловлена двумя его фармакологическими эффектами – противовирусным и противовоспалительным [38]. Предполагается, что антагонисты Н-холинорецептора  $\alpha$ 7-подтипа ( $\alpha$ 7-nAChR) могут снижать экспрессию рецептора ACE2 в респираторном эпителии и, следовательно, предотвращать тяжелый острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV-2, снижая вирусную инвазию клеток [39]. Мемантин является сильным антагонистом  $\alpha$ 7-nAChR, что определяет его потенциальный эффект в терапии COVID-19 [40]. Также есть данные о возможности ингибирования мемантином белка E SARS-CoV-2, во многом определяющего патогенность и вирулентность вируса [41].

Под влиянием мемантина также отмечается снижение выработки фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-1 и интерлейкина-6, уменьшение активации микроглии [42]. Противовоспалительным действием мемантина объясняется его положительное влияние на состояние сосудистого эндотелия и ГЭБ, повреждение которых является важнейшей составляющей патогенеза COVID-19 [43].

Клинических данных об эффективности применения мемантина у больных COVID-19 недостаточно, и для изучения этого вопроса необходимы дальнейшие клинические исследования. Однако предварительные результаты являются обнадеживающими. Интересны данные в отношении неврологических пациентов с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2, опубликованные K. Rejda, P. Grieb [44]. Авторами представлено описание 10 пациентов с рассеянным склерозом и 5 пациентов с болезнью Паркинсона, которые получали лечение амантадином, а также 7 пациентов с когнитивными нарушениями, получавшими лечение меманти-

ном (препараты использовались не менее 3 мес до включения в исследование). Все эти больные контактировали с лицами с диагнозом COVID-19 и имели положительный тест с полимеразной цепной реакцией на инфекцию, однако оставались бессимптомными, что позволяет предположить потенциальный профилактический эффект амантадина и мемантина – подавление развития симптоматической формы COVID-19.

Очень важным представляется нейропротективный эффект мемантина, который был продемонстрирован во многих исследованиях. Отмечена эффективность мемантина при лечении нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся аномальным накоплением в ЦНС субстратов аутофагии или митофагии [45]. Мемантин оказывает положительное влияние при БА, предотвращая продукцию и агрегацию  $\beta$ -амилоида, снижая его токсическое влияние и уменьшая фосфорилирование тау-белка [46]. Был подтвержден и антиапоптотический эффект мемантина [47]. Наряду с нейродегенеративной патологией в экспериментальных исследованиях отмечена высокая эффективность мемантина в лечении последствий поражения головного мозга нейротропными вирусами [48].

Терапия мемантином больных с умеренными когнитивными нарушениями продемонстрировала несомненную клиническую эффективность, что совпадало с соответствующими положительными изменениями при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [49, 50]. В работе O. Levin et al. на фоне терапии мемантином (использовался препарат Акатинол Мемантин) пациентов с умеренными когнитивными нарушениями положительная динамика отмечалась более чем в 75% случаев [51]. Благодаря нейропротективному действию мемантин уменьшает риск дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений и развития деменции [52]. Приведенные выше данные свидетельствуют о потенциале препарата в ведении пациентов с COVID-19, БА и ранними (преддементными) формами когнитивных расстройств.

### Список литературы

- Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2018 Jan;25(1):59-70.
- Cahill S. WHO's global action plan on the public health response to dementia: some challenges and opportunities. *Aging & Mental Health* 2020 Feb;24(2):197-9.
- Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's Research & Therapy* 2020 Dec;12(1):170.
- Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. *Neurobiology of COVID-19. Journal of Alzheimer's Disease* 2020;76(1):3-19.
- Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, Lapperre T, Porsberg CM. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology* 2021 May;46:39-48.
- Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease* 2021 Feb;32(1):1-4.
- Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, Habert MO, Hesters A, Le Guennec L, Paccoud O, Bombois S, Delorme C; CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. The cerebral

network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2021 Jan 15;1-15. doi: 10.1007/s00259-020-05178-y. Online ahead of print.

- Ciaccio M, Lo Sasso B, Scazzone C, Gambino CM, Ciaccio AM, Bivona G, Piccoli T, Giglio RV, Agnello L. COVID-19 and Alzheimer's disease. *Brain Sciences* 2021 Feb;11(3):305.
- Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *The American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2007 Jan;292(1):R373-81.
- Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.030650. Posted Apr 09 2020.
- Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models. *Neurochemical Research* 2019 Jun;44(6):1323-9.
- Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *Journal of Virology* 2004 Apr;78(7):3398-406.
- Lull ME, Block ML. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 2010 Oct;7(4):354-65.
- Lim KH, Yang S, Kim SH, Joo JY. Elevation of ACE2 as a SARS-CoV-2 entry receptor gene expression in Alzheimer's disease. *The Journal of Infection* 2020 Sep;81(3):e33-4.
- Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 2020 Jul;229(3):e13473.
- Wen Y, Yang S, Liu R, Simpkins JW. Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Research* 2004 Oct;1022(1-2):30-8.
- Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical cross-talk between COVID-19 and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology* 2021 Mar;58(3):1017-23.
- McAlpine LS, Fesharaki-Zadeh A, Spudis S. Coronavirus disease 2019 and neurodegenerative disease: what will the future bring? *Current Opinion in Psychiatry* 2021 Mar;34(2):177-85.
- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, Lang C, Xiao Q, Xiao K, Yi Z, Qiang M, Xiang J, Zhang B, Chen Y. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832. Posted Feb 20 2020.
- Sheng JG, Ito K, Skinner RD, Mrak RE, Rovnaghi CR, Van Eldik LJ, Griffin WS. *In vivo* and *in vitro* evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiology of Aging* 1996 Sep-Oct;17(5):761-6.
- Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalstein Y, Ben-Hur T, Levy-Lahad E, Yirmiya R. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(8-10):1106-15.
- Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Research & Therapy* 2020 Jun;12(1):69.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine* 2016 Jun;8(6):595-608.
- Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, Burton MA, Goldstein LE, Duong S, Tanzi RE, Moin RD. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One* 2010 Mar;5(3):e9505.
- Agnello L, Piccoli T, Vidali M, Cuffaro L, Sasso BL, Iacolino G, Giglio VR, Lupo F, Alongi P, Bivona G, Ciaccio M. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer disease diagnosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2020 Jul;80(4):313-7.
- Ameres M, Brandstetter S, Toncheva AA, Kabesch M, Leppert D, Kuhle J, Wellmann S. Association of neuronal injury blood marker



- neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *Journal of Neurology* 2020 Dec;267(12):3476-8.
27. Edén A, Kanberg N, Gostner J, Fuchs D, Hagberg L, Andersson LM, Lindh M, Price RW, Zetterberg H, Gisslén M. CSF biomarkers in patients with COVID-19 and neurological symptoms: a case series. *Neurology* 2021 Jan;96(2):e294-300.
  28. Jin M, Cao L, Dai YP. Role of neurofilament light chain as a potential biomarker for Alzheimer's disease: a correlative meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2019 Sep;11:254.
  29. Abate G, Memo M, Uberti D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's disease risk: viewpoint for research action. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2020 Aug;8(3):286.
  30. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli J, Delgado J, Kuchel GA, Melzer D. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort. *The Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2020 Oct;75(11):2231-2.
  31. Tzioras M, Davies C, Newman A, Jackson R, Spires-Jones T. Invited review: APOE at the interface of inflammation, neurodegeneration and pathological protein spread in Alzheimer's disease. *Neuro-pathology and Applied Neurobiology* 2019 Jun;45(4):327-46.
  32. Montagne A, Nacion DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, Pachicano M, Joe E, Nelson AR, D'Orazio LM, Buennagel DP, Harrington MG, Benzinger TLS, Fagan AM, Ringman JM, Schneider LS, Morris JC, Reiman EM, Caselli RJ, Chui H, Tcw J, Chen Y, Pa J, Conti PS, Law M, Toga AW, Zlokovic BV. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* 2020 May;581(7806):71-6.
  33. Evans CE, Miners JS, Piva G, Willis CL, Heard DM, Kidd EJ, Good MA, Kehoe PG. ACE2 activation protects against cognitive decline and reduces amyloid pathology in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2020 Mar;139(3):485-502.
  34. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, Prieto R, Sykara G, Donde S. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clinical and Experimental Research* 2020 Jul;32(7):1189-94.
  35. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, Huang E, Zuo QK. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2021 Feb;1486(1):90-111.
  36. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a risk factor for cognitive impairment in later life: the Health In Men cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2016 Apr;31(4):412-20.
  37. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 Mar;3(3):CD003154.
  38. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Anti-inflammatory effects of amantadine and memantine: possible therapeutics for the treatment of Covid-19? *Journal of Personalized Medicine* 2020 Nov;10(4):217.
  39. Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *The European Respiratory Journal* 2020 Jun;55(6):2001261.
  40. Hasanagic S, Serdarevic F. Potential role of memantine in the prevention and treatment of COVID-19: its antagonism of nicotinic acetylcholine receptors and beyond. *The European Respiratory Journal* 2020 Aug;56(2):2001610.
  41. Singh Tomar PP, Arkin IT. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by gliclazide and memantine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2020 Sep;530(1):10-4.
  42. Wu HM, Tzeng NS, Qian L, Wei SJ, Hu X, Chen SH, Rawls SM, Flood P, Hong JS, Lu RB. Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacology* 2009 Sep;34(10):2344-57.
  43. Wang F, Zou Z, Gong Y, Yuan D, Chen X, Sun T. Regulation of human brain microvascular endothelial cell adhesion and barrier functions by memantine. *Journal of Molecular Neuroscience* 2017 May;62(1):123-9.
  44. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases, multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020 Jul;42:102163.
  45. Hirano K, Fujimaki M, Sasazawa Y, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Miyamoto K, Souma S, Furuya N, Imamichi Y, Yamada D, Saya H, Akamatsu W, Saiki S, Hattori N. Neuroprotective effects of memantine via enhancement of autophagy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2019 Oct;518(1):161-70.
  46. Folch J, Busquets O, Eitcho M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, Garcia ML, Olloquequi J, Casadesús G, Basas-Zarate C, Pelegri C, Vilaplana J, Auladell C, Camins A. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *Journal of Alzheimers Disease* 2018;62(3):1223-40.
  47. Long JD, Liu Y, Jiao DL, Wang YJ, Zan GY, Ju YY, Zhao M, Liu G. The neuroprotective effect of memantine on methamphetamine-induced cognitive deficits. *Behavioral Brain Research* 2017 Apr;323:133-40.
  48. Sun L, Zhou M, Liu C, Tang Y, Xiao K, Dai J, Gao Z, Siew L, Cao G, Wu X, Li L, Zhang R. Memantine can relieve the neuronal impairment caused by neurotropic virus infection. *Journal of Medical Virology* 2019 Jun;91(6):935-40.
  49. İlhan Algin D, Dagli Atalay S, Ozkan S, Ozbabalik Adapinar DO, Sivrioç IA. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: a single-photon emission computed tomography study. *Journal of International Medical Research* 2017 Dec;45(6):2053-64.
  50. Peters O, Lorenz D, Fesche A, Schmidtke K, Hüll M, Perneczky R, Rütter E, Möller HJ, Jessen F, Maier W, Kornhuber J, Jahn H, Luckhaus C, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J, Teipel S, Wellek S, Frölich L, Heuser I. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *The Journal of Nutrition. Health & Aging* 2012;16(6):544-8.
  51. Levin O, Yunishchenko N, Dudarova M. Efficacy of akatinol memantine in moderate cognitive impairments. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2010 Oct;40(8):926-33.
  52. Pelton GH, Harper OL, Roose SP, Marder K, D'Antonio K, Devanand DP. Combined treatment with memantine/escitalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2016;31:648-55.

## COVID-19 and Alzheimer's Disease

A.N. Bogolepova

Cognitive impairment is a common problem in patients with COVID-19. The search for causes of cognitive impairment has revealed a number of common pathogenic mechanisms in COVID-19 and Alzheimer's disease, which is crucial for prediction of long-term outcome of COVID-19. Potential mechanisms involved in the development of cognitive impairment in COVID-19 patients may be associated with direct SARS-CoV-2 invasion in the central nervous system, systemic inflammatory response, cerebrovascular damage associated with endothelial dysfunction and coagulopathy, and impaired functioning of other organs. In recent years, E4 allele of the APOE gene, a predictor of Alzheimer's disease, has been considered to be a possible marker that may increase the severity of COVID-19. The COVID-19 pandemic has led to a number of changes in social life such as a decrease in physical activity and social relationships, an increase in the prevalence of depression, which also contribute to the development of cognitive dysfunction. Memantine is one of the drugs with the potential of reducing negative long-term effects of COVID-19. Its pronounced neuroprotective effect in combination with antiviral and anti-inflammatory effects determine its role in COVID-19 therapy. Preliminary data obtained in clinical studies demonstrate the effectiveness of memantine therapy in patients with COVID-19, including the prevention of symptomatic cases of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, outcome, Alzheimer's disease, cognitive impairment, memantine.

# АКАТИНОЛ.

## Если дальше не вяжется.

*Проверено временем*

Акатинол — оригинальный  
препарат для лечения деменции.  
Производится в Германии.

*Доказано исследованиями*

Акатинол способствует улучшению  
состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях<sup>1</sup>
- снижении повседневной активности<sup>2</sup>
- поведенческих расстройствах<sup>3</sup>
- проблемах общения<sup>4</sup>



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва,  
Пресненская наб., 10,  
блок С «Башня на набережной».  
Тел.: (495) 653 8 555  
Факс: (495) 653 8 554  
[www.merz.ru](http://www.merz.ru); [www.memini.ru](http://www.memini.ru)



1. Pomara N. et al. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. *Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007; 21 (1): 60–64. Помара Н. и др. Лечение Мемантином когнитивных симптомов при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести: вторичные анализы из плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах*. 2007; 21 (1): 60–64. 2. Winblad B. et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2010; 14 (9): 770–774. Винблад Б. и др. Влияние Мемантина на функциональные способности при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. *Журнал о питании, здоровье и старении*. 2010; 14 (9): 770–774. 3. Kishi T. et al. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 1909–1928. Киши Т. и др. Влияние мемантина на поведенческие нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера: метаанализ. *Психоневрологические заболевания и лечение*. 2017; 13: 1909–1928. 4. Saxton J. et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 28 (1): 109–116. Сакстон Дж. и др. Мемантин и функциональная коммуникация при болезни Альцгеймера: итоги 12-недельного международного рандомизированного клинического исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера*. 2012; 28 (1): 109–116.

Акатинол Мемантин\*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (из инструкции к препарату Акатинол Мемантин 10 мг П N014961/01). Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

\* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама.