

© Л.В. Цой, 2021
УДК: 616.89-02-022
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-33-37

COVID-19-ассоциированный делирий: механизмы развития и особенности течения

Л.В. Цой

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
Алматы, Казахстан*

Настоящий литературный обзор рассматривает механизмы развития COVID-19-ассоциированного делирия и особенности его клинических проявлений. Подробно описаны предрасполагающие к развитию данного состояния факторы и патофизиологические звенья, детали манифестации заболевания с симптомов делирия у пожилых лиц на основе анализа последних исследований. Системный поиск литературы производился по базам данных PubMed, Scopus, e-library, Google Scholar и др.

Ключевые слова: делирий, COVID-19, коморбидность, пожилой возраст.

Для цитирования: Цой Л.В. COVID-19-ассоциированный делирий: механизмы развития и особенности течения *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):33-37. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-33-37.

Контактное лицо: Людмила Владимировна Цой, lyudmila.tsoyy@gmail.com.

COVID-19 associated delirium: pathogenetic mechanisms of induction and clinical features

L.V. Tsoy

S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

The present review describes pathogenetic mechanisms and clinical features of COVID-19 associated delirium. Potential factors leading to the named condition and pathophysiological chains were described elaborately, including older adults' manifestation analysis based on the latest clinical studies. A systematic literature review was conducted in the following databases: PubMed, Scopus, e-library, Google Scholar and others.

Keywords: delirium, COVID-19, comorbidity, older adults.

For citation: Tsoy L.V. COVID-19 associated delirium: pathogenetic mechanisms of induction and clinical features. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):33-37. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-33-37.

Corresponding author: Lyudmila V. Tsoy, Lyudmila.tsoyy@gmail.com.

Введение

Первые упоминания о распространении нового коронавируса появились в г. Ухань, КНР, в декабре 2019 г. [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию нового коронавируса 11 марта 2020 г.¹ COVID-19 влечёт за собой развитие тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, англ. SARS) и является причиной значительной заболеваемости и смертности по всему миру [3]. Пандемия растёт по своей глобальности, приближая общее число зарегистрированных случаев инфекции к более, чем 123 миллионам, а число летальных случаев — к более 2,7 млн².

Проявления COVID-19 разнообразны: от гриппоподобных до гастроинтестинальных симптомов. В последнее время всё большее признание получают наблюдения о том, что заболевание манифестирует и с нейропсихиатрических симптомов [4]. Исследования показывают, что у 20–30% больных коронавирусной инфекцией развивается состояние делирия или изменение психического статуса за время госпитализации, а в случае тяжёлого течения болезни такие изменения регистрируются с частотой в 60–70% вне зависимости от возраста пациента [5]. Французские учёные, проводившие анализ состояния пациентов двух отделений интенсивной терапии госпиталя при Университете Страсбурга, отмечают, что

¹ Archived: WHO Timeline - COVID-19 <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline-covid-19>

² Johns Hopkins Coronavirus Resource Center <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

у 84% пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом в результате COVID-19 развиваются неврологические нарушения, преимущественно проявляющиеся в виде делирия [6].

Делирий является индикатором состояния жизненно важных функций у тяжело больных пациентов пожилого возраста. У пожилых пациентов часто не устанавливается типичный фебрильный ответ, и во многих случаях заболевание не манифестирует с одышки даже при развитии гипоксии. 40% всех случаев заражения коронавирусной инфекцией не имеют подтверждения визуальными диагностическими методами, таким образом возрастает риск недооценить состояние как потенциальный случай заражения COVID-19. По этой причине у лиц пожилого возраста важно рассматривать делирий как начальное проявление, а не осложнение новой коронавирусной инфекции [7].

Поскольку данная статья содержит анализ зарубежных исследований, в том числе и американских, стоит дать определение по DSM-5, согласно которому делирий — это нарушение внимания и сознания, развивающееся за короткий промежуток времени (от нескольких часов до нескольких дней), имеющее волнообразное течение и характеризующееся отклонением от основной линии поведения в результате изменений соматического состояния [8].

Механизмы и потенциальные факторы развития делирия при COVID-19

Потенциальные механизмы развития COVID-19-ассоциированного делирия включают гипоксемию, окислительный стресс в результате респираторного дистресс-синдрома, а также гипоперфузию и уремию вследствие полиорганной недостаточности в рамках того же респираторного дистресс-синдрома [9, 10]. Другое исследование также показывает мультифакториальность возникновения делирия, включая прямое поражение вирусом центральной нервной системы, вовлечение в патологический процесс сосудов головного мозга, а среди опосредованных причин выделяют гипоксию, лихорадку высоких цифр, дегидратацию, воспалительную реакцию в виде цитокинового шторма и метаболические нарушения [7]. Помимо названных причин исследователи полагают, что в развитии делирия играет роль назначение высоких доз седативных миорелаксирующих препаратов, облегчающих перевод пациентов на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), пролонгированное время пребывания на ИВЛ, а также социальная изоляция [11].

Поражение центральной нервной системы, вызванное новым коронавирусом, объясняется тем, что вирус имеет тропность к клеткам, экспрессирующим рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту-2, который имеют нейроны и глиоциты клетки, а также клетки слизистой оболочки верхнего отдела пищевода, энтероциты, эндотелий сосудов, клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей и пневмоциты 2 типа, поражение которых ведет к манифестации заболевания с респираторных симптомов [12, 13, 14]. Головной мозг чувствителен к циркулирующим компонентам ренин-ангиотензиновой системы (РАС), однако они не оказывают никакого негативного влияния за счёт непроницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В случае инфицирования коронавирусной инфекцией возникает общий воспалительный ответ организма, в результате которого повышается проницаемость ГЭБ, что приводит к массивной инфильтрации головного

мозга компонентами РАС. В свою очередь компоненты РАС запускают нейровоспалительный каскад, ведущий к обширной нейродегенерации с последующим наступлением когнитивных дисфункций [15, 16].

Сведения, полученные экспериментальным путем при изучении коронавирусов, существовавших еще до SARS-CoV-2, демонстрируют значительные неврологические расстройства в структуре клинических проявлений, что является результатом поражения вирусами центральной нервной системы, в особенности гиппокампа. Накопление вируса индуцирует воспалительный процесс в головном мозге с неконтролируемой активацией астроцитов, ведущей к астроглиозу, и инфильтрацией нейтрофилами, преодолевающими ГЭБ за счёт его повышенной проницаемости в силу того же воспаления [17]. Это приводит к повреждению нейронов головного мозга, в том числе нейронов гиппокампа, и наступают клинические проявления деменции и когнитивных нарушений. Воспалительный процесс в центральной нервной системе может быть длительным и вести к отдаленным нарушениям в её функционировании, чем можно объяснить описанные в исследованиях соматовегетативные и психические изменения после перенесенного делирия на фоне COVID-19 [18, 19, 20].

Некоторые сведения, полученные при экспериментальной работе с животными, а также при наблюдении лиц, инфицированных вирусами семейства Coronaviridae, позволяют предполагать вовлечение в патологический процесс мозгового ствола и сосудодвигательного центра продолговатого мозга [13].

Клинические особенности COVID-19 ассоциированного делирия

В исследовании, проведенном Erica B. Baller и др., при психиатрической консультативной службе были изучены 19 пациентов с делирием при COVID-19. Исследователи наблюдали пациентов со спутанным сознанием, выраженной агитацией и нарушением внимания как ведущими проявлениями болезни при отсутствии респираторных симптомов и других признаков инфекции [4].

Группа американских ученых Гарвардской школы медицины описала 4 клинических случая, имевших место в стенах Массачусетского многопрофильного госпиталя. Все описанные пациенты были старше 65 лет и имели в анамнезе лёгкие когнитивные расстройства или умеренной выраженности деменцию. Важно отметить, что у всех наблюдаемых отсутствовали основные симптомы COVID-19 (повышение температуры тела, кашель, одышка), на переднем плане обозначились изменения психического статуса, что и послужило причиной госпитализации. Только у 2-х пациентов из описанных 4-х были обнаружены с помощью визуализационных методов обследования типичные признаки коронавирусного поражения в виде положительного симптома матового стекла в нижних отделах легких. У одной половины наблюдаемых не было повышения температуры за весь период госпитализации, а у другой повышенная температура держалась на субфебрильных цифрах. Во всех 4-х случаях отмечалось значительное повышение уровня С-реактивного белка, что может свидетельствовать в пользу нерегулируемого иммунного ответа, который в свою очередь предрасполагает к развитию делирия. Мультифокальный миоклонус описан у 3-х пациентов. Авторы считают возникновение миоклонуса

неудивительным, так как такой симптом является общим проявлением энцефалопатии и сигнализирует о глобальной дисфункции головного мозга, но отмечают, что миоклонус при COVID-19-ассоциированном делирии более очевиден, чем обычно описываемый при делирии другой этиологии. Миоклонус наблюдался на момент госпитализации у 2-х пациентов, у которых при дальнейшем осмотре выявили повышенный мышечный тонус с ригидностью. Это может быть связано с поражением вирусом базальных ганглиев, более чувствительных к нейротропным вирусам. Также сообщается, что все пациенты в определённый момент госпитализации переставали принимать пищу. У 3-х из них развилась прогрессирующая утрата речи, начавшаяся со снижения речевой продукции, дошедшей в некоторых случаях до полного мутизма. Динамика утраты речевого воспроизведения была быстрой — от нескольких часов до нескольких дней. [9].

Бразильское исследование, включавшее 707 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, привело следующие цифры: симптомы делирия наблюдались у 234-х пациентов (33%), а из этого числа у 86 пациентов клинические проявления делирия были зарегистрированы при поступлении в стационар. Летальных случаев среди общего числа наблюдаемых (707 человек) – 263 (37%), а среди лиц с развившейся клиникой делирия (234 пациента) случаи смерти наблюдались более, чем у половины, – 128 случаев (55%). Помимо перечисленных наблюдений, ученые обнаружили отклонения в лабораторных анализах преимущественно у лиц с COVID-19-ассоциированным делирием: повышение уровня С-реактивного белка, повышение уровня D-димера, гораздо более частые явления лимфоцитопении и низкий уровень альбумина. Также у пациентов с клиникой делирия чаще регистрировались такие коморбидные состояния, как цереброваскулярные заболевания, сердечная недостаточность и онкопатология [21].

Клинический случай, описанный исследователями из Саудовской Аравии, подтверждает вероятность манифестации COVID-19 с атипичных симптомов, в частности с делирия. Мужчина 73-х лет, имеющий в анамнезе артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, в связи с чем 6-ю годами ранее ему проводилось чрескожное коронарное вмешательство, сахарный диабет 2 типа, был госпитализирован после падения в своем доме и с дезориентировкой в окружающем. При обследовании выявились симптомы мышечной слабости в нижних конечностях, нарушенная проприоцепция при сохранности функций верхних конечностей. Компьютерная томограмма не выявила признаков острого инсульта, а через сутки от момента госпитализации у пациента повысилась температура тела до 38,6 °С, спустя 48 ч. появился кашель с отделением мокроты беловатого цвета. На рентгенограмме грудной клетки выявлена диффузная билатеральная интерстициальная инфильтрация легочной ткани. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 дал положительный результат. Ученые подчеркивают, что нарушенная ориентировка в окружающем и наличие неврологических проявлений, предшествуют развитию типичных респираторных симптомов в данном случае [22].

Итальянские ученые описали случаи делирия как проявление коронавирусной инфекции, наблюдаемые в специализированном отделении для лечения лиц с деменцией Герiatricкого института им. К. Гольджи, у лиц старше

65-ти лет. В исследование были включены 57 резидентов учреждения с положительным ПЦР-тестом на COVID-19, у 21 из которых развилась клиника делирия. Была установлена зависимость летальных исходов, общее число которых в данном исследовании составило 14, от характера начала заболевания: 78,6% (11 из 14) летальных случаев имеют в начальном этапе развития заболевания признаки делирия, а не типичные респираторные симптомы COVID-19. Более частые случаи смерти пациентов также связаны с высокой коморбидностью. Кроме того, учёные подчёркивают, что тяжесть деменции у лиц, задействованных в исследовании, не коррелировала со смертностью от COVID-19. У 52,2% (11 из 21) лиц, включенных в исследование, наблюдался гипоактивный вариант делирия со сниженными психомоторными функциями, тогда как у 47,6% (10 из 21) пациентов отмечались ажитация и агрессивное поведение, что попадает под характеристику гиперактивного делирия. В некоторых случаях отмечался переход гиперактивного делирия в гипоактивный. Психотические симптомы описаны в 19% (4 из 21) случаев развившегося делирия. Мнения американских и итальянских исследователей сошлись в том, что делирий может выступать в качестве первого симптома коронавирусной инфекции у пожилых людей до развития гипоксии, лихорадки и воспалительного ответа [23].

В другом британском исследовании, напротив, установили преобладание гиперактивного варианта COVID-19-ассоциированного делирия (53% (16 из 31 пациента) против 37% (11 из 31 пациента) случаев) [24].

Симптомы, относящиеся к делирию, чаще возникают в острой стадии течения SARS согласно американским ученым во главе с Jonathan P. Rogers, проанализировавшим ряд исследований: спутанность сознания – 65% от числа пациентов, госпитализированных в отделение реанимации (у 26 лиц из 40 на основании анализа одного исследования), ажитация – 69% (у 40 лиц из 58 на основании анализа другого исследования) [25].

Работа Andrea Ticinesi, включавшая 852 пациента с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, демонстрирует развитие делирия в 11% описанных случаев (у 94 лиц). Развитие делирия коррелировало с пожилым возрастом – средний возраст лиц с развившейся клиникой делирия составил 82 года - пациентов и сопровождалось значительно большим числом летальных исходов - 57% (53 человека из 94) против 37% (280 из 758 человек), если делирий развился за время госпитализации. Кроме того, пациенты с COVID-19-ассоциированным делирием менее часто демонстрировали типичные респираторные симптомы – 27% (25 из 94 пациентов) против 47% (350 из 758 пациентов) среди лиц без признаков делирия [26].

Неоднократно упоминалось о значительном ухудшении физического состояния в виде постреанимационной слабости, а также описаны когнитивные нарушения, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство после выхода пациентов из состояния делирия [20, 24].

Выводы

Делирий, развившийся при COVID-19, является результатом сочетания множества патологических факторов у одного пациента, включая пожилой возраст и коморбидность не только по соматическим, но и по психическим заболеваниям, в частности, по деменции и когнитивным расстройствам.

Наряду с проявлениями делирия, соответствующими определению DSM-5, — нарушение внимания, спутанность сознания, — у пациентов обнаруживались миоклонус, мышечная ригидность, утрата продукции речи вплоть до мутизма, что позволяет рассматривать делирий как глобальную дисфункцию головного мозга. При делирии более выражены и изменения лабораторных показателей, включая повышение С-реактивного белка.

На данном этапе нельзя однозначно утверждать, что COVID-19-ассоциированный делирий является первичным проявлением заболевания у пожилых лиц с высокой

коморбидностью, однако необходимость рассматривать диагностические критерии делирия у пожилых как потенциальные проявления коронавирусной инфекции для мониторинга развития и предотвращения развития осложнений заболевания очевидна.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. *The study did not have sponsorship.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. *Authors declares no conflict of interest.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. // *N Engl J Med.* - 2020. - V.382(8). - P.727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Green A. Li Wenliang. // *Lancet Infect Dis.* - 2020. - V.395. - P.682. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30382-2
3. Peeri N.C., Shrestha N., Rahman M.S., Zaki R., Tan Z., et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? // *Int J Epidemiol.* - 2020. - V.49(3). - P. 717-726. DOI: 10.1093/ije/dyaa033
4. Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. // *Psychosomatics.* - 2020. - V. 61(6). - P.585-596. DOI: 10.1016/j.psych.2020.05.013
5. Mao L, Jin H, Wang M., Hu Y., Chen S., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. // *JAMA Neurol.* - 2020. - V. 77(6). - P.683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
6. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. // *N Engl J Med.* - 2020. - V. 382(23). - P.2268-2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
7. O'Hanlon S., Inouye S.K. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. // *Age ageing.* - 2020. - V.49(4). - P.497-498. DOI: 10.1093/ageing/afaa094
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5).* - American Psychiatric Publishing; 2013
9. Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C., Dotson S., Merideth F., et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. // *Gen Hosp Psychiatry.* - 2020. - V.65. - P. 47-53. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008
10. Yadav H, Kor D.J. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* - 2015. - V.309(9). - P. L915-23. DOI: 10.1152/ajplung.00266.2015
11. Kotfis K., Roberson S.W., Wilson J.E., Dabrowski W., Pun B.T., Ely E.W. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. // *Crit Care.* - 2020. - V.24. - P.176. DOI: 10.1186/s13054-020-02882-x
12. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. // *ACS Chem Neurosci.* - 2020. - V.1(7). - P.995-998. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00122
13. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. // *Lancet.* - 2020. - V.395(10234). - P.1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
14. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Green A. Li Wenliang. *Lancet Infect Dis.* 2020;395:682. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30382-2
3. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020;49(3):717-726. DOI: 10.1093/ije/dyaa033
4. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics.* 2020;61(6):585-596. DOI: 10.1016/j.psych.2020.05.013
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
7. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing.* 2020;49(4):497-498. DOI: 10.1093/ageing/afaa094.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5).* - American Psychiatric Publishing; 2013
9. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;65:47-53. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008
10. Yadav H, Kor DJ. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(9):L915-23. DOI: 10.1152/ajplung.00266.2015
11. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care.* 2020;24(1):176. DOI: 10.1186/s13054-020-02882-x
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00122
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of

- COVID-19 patients. // *J Med Virol.* - 2020. - V. 92(6). - P.552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728
15. Palmer J.C., Tayler H.M., Love S. Endothelin-converting enzyme-1 activity, endothelin-1 production, and free radical-dependent vasoconstriction in Alzheimer's disease. // *J Alzheimers Dis.* - 2013. - V.36(3). - P.577-587. DOI: 10.3233/JAD-130383
 16. Martire S., Mosca L., d'Erme M. PARP-1 involvement in neurodegeneration: a focus on Alzheimer's and Parkinson's diseases. // *Mech Ageing Dev.* - 2015. - V.146-148. - P.53-64. DOI: 10.1016/j.mad.2015.04.001
 17. Grist J.J., Marro B., Lane T.E. Neutrophils and viral-induced neurologic disease. // *ClinImmunol.* - 2018. - V.189. - P.52-56. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.009
 18. Li Y.C., Bai W.Z., Hirano N., Hayashida T., Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. // *Virus Res.* - 2012. - V.163(2). - P.628-635. doi: 10.1016/j.virusres.2011.12.021
 19. Yoshikawa N., Yoshikawa T., Hill T., Huang C., Watts D.M., et al. Differential virological and immunological outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in susceptible and resistant transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. // *J Virol.* - 2009. - V.83(11). - P.5451-65. doi: 10.1128/JVI.02272-08.
 20. Kotfis K., Roberson S.W., Wilson J., Pun B., Ely E.W., et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? // *Anaesthesiol Intensive Ther.* - 2020. - V. 52(2). - P.132-138. doi: 10.5114/ait.2020.95164.
 21. Garcez F.B., Aliberti M.J.R., Poco P.C.E., Hiratsuka M., Takahashi S., et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. // *J Am Geriatr Soc.* - 2020. - V.68(11). - P.2440-46. doi: 10.1111/jgs.16803.
 22. Alkeridy W.A., Almaghouth I., Alrashed R., Alayed K., Binkhamis K., et al. A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. // *J Am Geriatr Soc.* - 2020. - V.68(7). - P.1382-1384. doi: 10.1111/jgs.16536
 23. Poloni T.E., Carlos A.F., Cairati M., Cutaia C., Medici V., et al. Prevalence and prognostic value of Delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study. // *EclinicalMedicine.* - 2020. - V.26. - P.100490. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100490
 24. Mcloughlin B.C., Miles A., Webb T.E., Knopp P., Eyres C., et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. // *EurGeriatr Med.* - 2020. - V.11(5). - P.857-862. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8.
 25. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., 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. - V.7(7). - P.611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
 26. Ticinesi A., Cerundolo N., Parise A., Nouvenne A., Prati B., et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. // *Aging ClinExp Res.* - 2020. - V.32(10). - P.2159-2166. doi: 10.1007/s40520-020-01699-6
 - COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728
 15. Palmer JC, Tayler HM, Love S. Endothelin-converting enzyme-1 activity, endothelin-1 production, and free radical-dependent vasoconstriction in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(3):577-87. DOI: 10.3233/JAD-130383
 16. Martire S, Mosca L, d'Erme M. PARP-1 involvement in neurodegeneration: A focus on Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mech Ageing Dev.* 2015;146-148:53-64. DOI: 10.1016/j.mad.2015.04.001
 17. Grist JJ, Marro B, Lane TE. Neutrophils and viral-induced neurologic disease. *ClinImmunol.* 2018;189:52-56. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.009
 18. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res.* 2012;163(2):628-35. doi: 10.1016/j.virusres.2011.12.021
 19. Yoshikawa N, Yoshikawa T, Hill T, Huang C, Watts DM, et al. Differential virological and immunological outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in susceptible and resistant transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *J Virol.* 2009;83(11):5451-65. doi: 10.1128/JVI.02272-08.
 20. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Pun B, Ely EW, et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(2):132-138. doi: 10.5114/ait.2020.95164.
 21. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, Hiratsuka M, Takahashi SF, et al. Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(11):2440-2446. doi: 10.1111/jgs.16803.
 22. Alkeridy WA, Almaghouth I, Alrashed R, Alayed K, Binkhamis K, et al. A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(7):1382-1384. doi: 10.1111/jgs.16536.
 23. Poloni TE, Carlos AF, Cairati M, Cutaia C, Medici V, et al. Prevalence and prognostic value of Delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study. *EclinicalMedicine.* 2020;26:100490. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100490
 24. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *EurGeriatr Med.* 2020;11(5):857-862. doi: 10.1007/s41999-020-00353-8.
 25. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
 26. Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A, Nouvenne A, Prati B, et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging ClinExp Res.* 2020;32(10):2159-2166. doi: 10.1007/s40520-020-01699-6

Информация об авторе

Цой Людмила Владимировна – обучающийся по программе резидентуры «Психиатрия», Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. ORCID 0000-0001-7134-2428. E-mail: lyudmila.tsoyy@gmail.com.

Information about the author

Lyudmila V. Tsoy – S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. ORCID 0000-0001-7134-2428. E-mail: Lyudmila.tsoyy@gmail.com

Получено / Received: 26.12.2020

Принято к печати / Accepted: 13.01.2021