

УДК 616-036.21

М. М. ОРОС

/Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна/

## Когнітивні порушення як наслідок прямого впливу COVID-19 на нервову систему

### Резюме

COVID-19 насамперед є респіраторним захворюванням, однак, як показують спостереження, приблизно у двох третин госпіталізованих пацієнтів виявляється ураження центральної нервової системи (ЦНС), переважно ішемічне, інколи геморагічне та зрідка – енцефалітичне. Поки що не з'ясовано, чи ішемічне ураження передається шляхом прямого, чи запального впливу вірусу на ЦНС судин і наскільки воно є вторинним для екстракраніальної кардіореспіраторної хвороби. Тяжка форма COVID-19 часто пов'язана з неврологічним дефіцитом. Серед пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), котрі мали сприятливий результат застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) і були обстежені після припинення лікування, седації та нервово-м'язової блокади, 69% заявили про збудження та хвилювання, 65% – про розгубленість, 67% – про ознаки ураження кортикоспінального тракту і 33% – про дизексичний синдром.

**Ключові слова:** COVID-19, центральна нервова система, когнітивні порушення

COVID-19 (SARS-CoV-2) є насамперед респіраторним захворюванням, але може пошкоджувати й інші органи, включаючи мозок. Подібно до вірусів тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS (CAPEC)) та близькосхідного респіраторного синдрому (MERS (MEPC)) [1–3], SARS-CoV-2 також уражає мозок [4], причому багато спостережень вказують на значні неврологічні порушення у хворих на COVID-19 [5]. Ураження центральної нервової системи (ЦНС), включаючи неспецифічну енцефалопатію (головний біль, сплутаність свідомості та дезорієнтація) вперше було задокументовано у 53/214 (25%) госпіталізованих пацієнтів у місті Ухань, Китай [6]. Пізніші дослідження в Європі подають вищі показники ураження ЦНС: 69% з 58 госпіталізованих пацієнтів у французькому дослідженні [7] та 31% із 125 випадків у Великобританії із зміненими психічними станами, включаючи психоз та нейрокогнітивні зміни [8]. У недавньому звіті було описано дизексичний синдром, що складається з неувважності, дезорієнтації або погані координації [7]. Більше того, нейрорадіологічні обстеження мікроструктурних пошкоджень та порушення функціональної цілісності мозку при тримісячному спостереженні у пацієнтів, які відновилися від COVID-19 [9], вказують на потенційні довгострокові неврологічні розлади у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [10]. Гострі захворювання судин головного мозку (ССЗ) зазвичай проявляються як ішемічний інсульт, але іноді – як внутрішньомозковий кроволив (ІМК), який виявився важливою клінічною особливістю при COVID-19. Повідомлялося про часті випадки енцефаліту із ураженням стовбура мозку [5]. Залучення ЦНС до неврологічних проявів частіше спостерігається у пацієнтів старшого віку та тяжкохворих на COVID-19 [6]. Виходячи з мінімальної поширеності неврологічних ускладнень при SARS і MERS, було показано [5], що із зареєстрованих на той час 4,8 млн випадків COVID-19 у 1805–9671 розвинулися ускладнення ЦНС.

Відомо, що коронавіруси людини тропні до ЦНС та завдають шкоди безпосередньою нейротоксичністю або активацією імун-

ної відповіді господаря [1]. Схильність SARS-CoV-2 до мозкових судинних травм значно підвищує ризик хронічного ураження головного мозку не тільки через кумулятивний руйнівний ефект мультифокальної церебральної ішемії або крововиливу, а й потенційно через хронічні постінфекційні ускладнення ССС, включаючи дисфункцію ендотеліального та гематоенцефалічного бар'єру (ВГБ) та регуляцію прозапальних цитокінів у мозку [11]. Раніше повідомлялося, що тривалий когнітивний спад, пов'язаний з атрофією гіпокампа [12], ускладнюється системним запаленням, що пов'язане з тяжким сепсисом [13, 14]. У даній роботі розглянуто патофізіологічні процеси та фактори ризику, схожі для COVID-19 та деменції, причому особлива увага приділяється ролі цереброваскулярних захворювань та участі ренін-ангіотензинової системи (табл. 1). Також розглядається можливий вплив SARS-CoV-2 на збільшення ризику розвитку деменції у майбутньому, особливо у людей з основними захворюваннями судинної системи та супутніми захворюваннями, такими як діабет та гіпертензія.

На відміну від SARS, та MERS пацієнти, хворі на COVID-19, мають значний ризик розвитку гострої форми ЦВЗ. Дослідження показують, що ЦВЗ уразило 2–6% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [5]. Патофізіологія ССЗ при COVID-19 ще не є повністю вивчена. Індукована запаленням дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ), часто ускладнена легеневою емболією, була задокументована у значній частині пацієнтів з нервово-судинними ускладненнями і, ймовірно, буде основним фактором, що сприяє найгострішим випадкам ЦВЗ при COVID-19 [22], особливо у молодих людей. У нещодавньому огляді [23] висвітлено ряд шляхів, які включають локалізовану дисфункцію ендотеліальних клітин та нерегульовану імунну активацію, що сприяє утворенню ДВЗ при ГРДС у COVID-19-пацієнтів. Також показано, що SARS-CoV-2 вражає та інфікує ендотеліальні клітини в судинних руслах у багатьох тканинах [24], однак поки що невідомо, чи ендотеліальні клітини в судинній системі головного мозку вражаються так само.

**Таблиця 1.** Патолофізіологічні процеси, що сприяють посиленню ризику хронічного неврологічного захворювання, включаючи деменцію, в пацієнтів з COVID-19

Патолофізіологічні процеси	Джерела
1. Гіпоксія та церебральна гіперфузія, вторинна до кардіореспіраторних захворювань (гіпоксично-ішемічна травма мозку, дифузно біла пошкоджена речовина)	[25, 26]
2. Коагулопатія з тромботичною оклюзією судини головного мозку (тромбоз мозкової артерії, дисемінований, внутрішньосудинна коагуляція)	[22]
3. Церебральні мікросудинні ушкодження і дисфункція (ендотеліт, пошкодження перичиту, виткання BBB, порушення функцій нервово-судинної системи, порушення ауторегуляції, порушення роботи судин)	[23, 24]
4. Дисрегуляція ренін-ангіотензинової системи (надмірна активність класичної RAS-сигналізації)	[125, 127, 60, 161]
5. Енцефаліт SARS-CoV-2 / постінфекційний енцефаліт (рідко) (вірусна нейроінвазія ЦНС через волокна нюхового нерва або судинні чи аутоімунні порушення, травму ЦНС)	[27, 28, 38] Переглянуто у [5]

## Вплив вірусу SARS-CoV-2 на нервову систему

Антиген SARS-CoV-2 і РНК було виявлено у тканинах головного мозку при патологоанатомічних дослідженнях людини, антиген був в основному в межах довгастого мозку та нижніх черепно-мозкових нервах [28]. SARS-CoV-2 був виявлений у лікворі (спинномозковій рідині) пацієнта з вірусним енцефалітом [29], а також при розтині нервових та капілярних ендотеліальних клітин у тканині мозку хворих на COVID-19 [30]. Ці спостереження потребують підтвердження у подальших дослідженнях, зокрема отримані при високих значеннях Ct, які використовуються для ПЛР-детектування вірусної РНК. Хоча ретроградний аксональний транспорт через нюхову цибулину, пов'язаний з аносмією, є потенційним шляхом нейроінвазії, ймовірно, що судинно-мозкова система відіграє важливішу роль у надходженні вірусу в ЦНС. Ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2) – головний рецептор SARS-CoV-2, широко представлений ендотеліальними клітинами [31] та перичитами по всьому тілу [32], однак аналіз загальнодоступних баз даних вказує на те, що АПФ-2 також представлений і в мозку [33].

Незважаючи на очевидний низький рівень мРНК АПФ-2 всередині мозку [34–37], SARS-CoV-2 інфікує індуковані плюрипотентні і стовбурові клітини, нервові стовбурові клітини та клітини-попередники, нейросфери та нейрони кори головного мозку (усі вони виявляють АПФ-2) [38–41]. Ці дані свідчать про те, що рівні мРНК не обов'язково відображають білок АПФ-2 або активність ферментів у мозку, хоча варто зауважити, що частина досліджень (наприклад, [38–41]) опублікована лише на серверах препринтів та потребує подальшої експертної перевірки. АПФ-2 було виявлено імуногістохімічним способом у судинах головного мозку людини після смерті [38, 42]. Попередньо опубліковане дослідження, проведене лабораторією Бетсгольца, вказує на те, що АПФ-2 також збагачений перичитами мозку [43]. Окрім АПФ-2 були ідентифіковані інші стикувальні рецептори для SARS-CoV-2, зокрема базигін (BSG, CD147) (препринт [44]) та нейропалін (NRP1) (препринт [45]), причому вони яскраво виражені в ендотеліальних клітинах і перичитах [46]. Ці рецептори можуть

відігравати важливу роль як разом, так і незалежно від АПФ-2, при зараженні вірусом та патогенезі захворювання [46].

Активізація ендотелію головного мозку в низці хворобливих станів, включаючи хворобу Альцгеймера (ХА), пов'язана зі збільшенням вираження інтегринів та селектинів, які є відповідальними за прикріплення, прив'язку та проходження імунних клітин через гематоенцефалічний бар'єр. Це призводить до інфільтрації мозкової тканини імунними клітинами, включаючи нейтрофіли, моноцити і лімфоцити, сприяючи патогенезу захворювання [47]. З огляду на активацію ендотелію та інфільтрацію запальних клітин у легенях та інших тканинах при COVID-19, можливо, що активація ендотелію мозку та інфільтрація імунними клітинами також сприяють неврологічним порушенням у багатьох пацієнтів, хоча це теж необхідно встановити.

Перичити – це муральні (стінові) клітини, розташовані в базальній мембрані мікросудин [48], що сполучаються з ендотеліальними клітинами для підтримки цілісності гематоенцефалічного бар'єру [49] і регулюють основні функції судин: кровотік [50] і нервово-судинне зчеплення, ендотеліальний трансцитоз [51] та ангіогенез [52]. Транскриптомічний аналіз мишачого серця [32, 53] та мозку [54–56] вказує на те, що перичити демонструють високий рівень АПФ-2 і тому є ймовірними цілями SARS-CoV-2. Біопсія легень у чотирьох госпіталізованих з приводу COVID-19-пацієнтів виявила різке зменшення перичитового покриву альвеолярних капілярів на додаток до потовщення капілярних стінок [57]. Виродження перичита і, як наслідок, порушення ендотеліальної сигналізації та гомеостазу, ймовірно, є важливими факторами, що сприяє судинній нестабільності при COVID-19 [32]. У мишей з дефіцитом перичитів (Pdgrfbret /ret) рівні фактора фон Віллебранда, який сприяє агрегації і коагуляції тромбоцитів, підвищені, це приводить до припущення, що втрата перичита сприяє проангіогенній реакції у пацієнтів з COVID-19 [43]. Ці дослідження наводять на думку, що перичитна дисфункція є медіатором патолофізіології при COVID-19. Поки що невідомо, чи вироджуються перичити в мозку, чи стають дисфункціональними у хворих на COVID-19 пацієнтів з неврологічними проявами.

Нещодавнє дослідження демонструє нейроінвазивний потенціал SARS-CoV-2 [38]. Було знайдено АПФ-2-залежну інфекцію нервових клітин всередині органодів мозку людини та гіпоксіоподібні метаболічні зміни й пошкодження у сусідніх неінфікованих клітинах. Експресія гуманізованого АПФ-2 у мозку мишей, експериментально заражених SARS-CoV-2, спричинила ремоделювання судин по всій корі та значно збільшила їх смертність. Автори обстежили тканини мозку у трьох пацієнтів з COVID-19 та виявили, що спайковий білок SARS-CoV-2 може міститися в стінках дрібних судин, а також імунопозитивність білків у деяких кортикальних нейронах. Однак ці висновки потребують підтвердження.

## Тактика медикаментозної протекції когнітивних порушень

При когнітивних розладах накопичуються патологічні протеїни, зазвичай проти них і націлене лікування моноклональними антитілами. Однією з поширених теорій, що впливають на прогресування хвороби Альцгеймера, є амілоїдний каскад. За фізіологічних умов білок-попередник амілоїду розщеплюється альфа-секретазою та гамма-секретазою. У разі дії на даний протеїн бета-се-

кретази та ню-секретази утворюється так званий бета-амілоїд – головний винуватець амілоїдного каскаду [9]. Альфа-синуклеїн – пресинаптичний нейрональний протеїн, що генетично і нейропатологічно пов'язаний з хворобою Паркінсона [10]. Моноклональні антитіла проти β-амілоїду та α-синуклеїну допомагають в подальшому його розщепленні і виведенні їх метаболітів. При судинній деменції також були знайдені β-амілоїд та тау-протеїн, як і при хворобі Альцгеймера, але не в такій значній кількості. Ймовірно через це поки не існує досліджень лікування антиамілоїдними антитілами деменції судинного генезу.

Існуючі затверджені методи фармакологічного лікування подекуди приводять до незначного покращення або взагалі не впливають на когнітивні порушення. Особливо це стосується пацієнтів з легким ступенем когнітивних розладів. На сьогоднішній день існує декілька препаратів, які знаходяться на II та III етапах клінічних досліджень відносно лікування хвороби Альцгеймера чи Паркінсона. Загалом кожен з цих засобів націлений на взаємодію з бета-амілоїдом. Адуканумаб (Aducanumab) – перше моноклональне антитіло, що затверджене управлінням продовольства та медикаментів США (FDA) з червня 2021 року – отримав позитивні результати з приводу покращення когніції за MMSE (Mini-Mental State Examination) та CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale Sum Boxes) [11].

Враховуючи відсутність доказової терапії, на перший план при лікуванні когнітивних порушень при вірусних інфекціях виходять препарати з мінімальною кількістю побічних ефектів та прокогнітивним ефектом, зокрема препарат фенібут (Ноофен).

Ноофен® за своєю хімічною структурою є похідним ГАМК та β-фенілетиламіну, і за рахунок поєднання гальмівної (ГАМК-ергічної) та активувальної (дофамінергічної) дії здатний максимально повно (проте по-іншому, ніж Адаптол®) впливати на провідний системний механізм розвитку неврозів – нейромедіаторний дисбаланс. Ноофен® – засіб, який, по суті, не має аналогів серед похідних ГАМК і серед нейротропних препаратів у цілому. Крім того, за рахунок своєї клітинної (нейрональної) дії Ноофен® підвищує адаптаційний потенціал нейронів, покращує енергетичний обмін та посилює синтез макроергічних сполук (АТФ, АДФ), нормалізує співвідношення аеробних та анаеробних процесів. Ноофен® також значно покращує показники оперативної пам'яті, асоціативного експерименту, коректурного тесту, тобто чинить позитивний комплексний мнемотропний ефект і зумовлює виражену психоенергізувальну дію [25, 26].

Терапевтичний потенціал препарату Ноофен® виявляється в суттєвому підвищенні розумової та фізичної працездатності,

насамперед на тлі вираженості типових для невротичних розладів симптомів фізичної та психічної астенії, зменшенні відчуття напруги та страху, емоційної лабільності та покращення якості життя в цілому [18, 27]. Крім того, для препарату властивий нетиповий для класу ноотропів та анксиолітиків прямий вегетостабілізуючий ефект, насамперед щодо стабілізації функцій серцево-судинної системи в рамках АГ та різних клінічних проявів ВД при неврозах [28, 29].

Нарешті, винятковою властивістю для ноотропного засобу є анальгезивний ефект препарату Ноофен® [26], особливо якщо згадати про частоту і вираженість психогенних больових синдромів при багатьох клінічних формах неврозів. Цей ефект, очевидно, реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, задіяні у проведенні больових імпульсів (активація ГАМК- та опіатергічних систем у ЦНС, підвищення утворення енкефалінів, зниження активності структур таламуса – своєрідного підкіркового «колектора» відчуття болю (спино-таламічні провідникові шляхи).

## Висновок

Церебрально-судинні захворювання – основне ускладнення тяжкої форми COVID-19. Це, ймовірно, призведе до тривалого ушкодження мозку та збільшить ризик інсульту і судинних когнітивних порушень. Деякі порушення метаболізму, які впливають на пацієнтів із COVID-19, також можуть збільшити ризик розвитку ХА. Деменція та COVID-19 мають багато супутніх захворювань і факторів ризику, включаючи вік, стать, артеріальну гіпертензію, діабет, ожиріння та наявність АППЕ є4, більшість з яких пов'язані з надмірно активною РАС, цереброваскулярною дисфункцією та нейрозапаленням. Ці спільні супутні захворювання та подібні механізми можуть також пояснити високий рівень захворюваності та підвищений рівень смертності серед людей з деменцією [59, 259, 260]. Існує нагальна потреба в дослідженнях, щоб краще зрозуміти патогенез неврологічних порушень при COVID-19, деякі з яких, ймовірно, були прихованими, і поширеність яких може бути значно занижена. Це розуміння є важливим для встановлення довгострокових наслідків захворювання (включаючи потенціал підвищеного ризику деменції в деяких випадках) та визначення засобів запобігання або зменшення ушкодження мозку.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції.

## Summary

### Cognitive impairment as a result of the direct impact of COVID-19 on the nervous system

M. M. Oros

Uzhgorod National University, Uzhhorod, Ukraine

COVID-19 is primarily a respiratory disease, however, observations show that approximately two-thirds of hospitalized patients develop central nervous system (CNS) involvement, mostly ischemic, sometimes hemorrhagic, and occasionally encephalitic. So far, it has not been clarified whether the ischemic lesion is transmitted by direct or inflammatory effect of the virus on the CNS of the vessels and to what extent it is secondary to extracranial cardiorespiratory disease. Severe COVID-19 is often associated with neurological deficits. Among patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) who had a favorable outcome of mechanical ventilation (VLC) and were examined after treatment, sedation, and neuromuscular blockade were discontinued, 69 % reported agitation and agitation, 65 % – about confusion, 67 % – about signs of damage to the corticospinal tract, and 33 % – about dysexic syndrome.

**Key words:** COVID-19, central nervous system, cognitive disorders

Стаття надійшла в редакцію: 01.04.2023

Стаття пройшла рецензування: 06.04.2023

Стаття прийнята до друку: 13.04.2023

Received: 01.04.2023

Reviewed: 06.04.2023

Published: 13.04.2023