

Неврологические проявления и нейробиология COVID-19



По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на 27 октября 2021 г. во всем мире зарегистрировано 244 385 444 подтвержденных случая новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в том числе 4 961 489 случаев смерти [1]. По мере распространения SARS-CoV-2 становится все более очевидным, что COVID-19 не ограничивается респираторными нарушениями, вирус уникален по своей способности вызывать полиорганную дисфункцию с вовлечением в том числе центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы.

Неврологические симптомы чаще встречаются у пациентов с тяжелой инфекцией относительно их респираторного статуса и делятся на три категории:

- 1) проявления со стороны ЦНС;
- 2) проявления со стороны периферической нервной системы;
- 3) проявления в результате повреждения скелетных мышц.

Данные исследований о распространенности неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 широко варьируют. Итальянские ученые продемонстрировали, что более 80% госпитализированных пациентов могут иметь неврологические симптомы, возникшие в любой момент течения заболевания [2]. Ahmad и Rathore указали, что осложнения со стороны нервной системы чаще всего наблюдались у тяжелобольных пациентов, а в некоторых случаях могли даже предшествовать респираторным симптомам [3]. В исследовании Vonck и соавт. неврологические симптомы чаще встречались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (45,5% против 30,2% в нетяжелых случаях): проявления со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, нарушение сознания, острое цереброваскулярное заболевание, атаксия и судороги), черепно-мозговые проявления и проявления со стороны периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния и

зрения, нейропатия) и мышечные симптомы. Пациенты с тяжелой респираторной инфекцией были старше и демонстрировали менее типичные симптомы (реже встречались кашель и лихорадка) [4]. Согласно данным испанского исследования из 841 пациента, госпитализированного с COVID-19 (средний возраст 66,4 года, 56,2% мужчины), у 57,4% из них развились какие-либо формы неврологических симптомов. Неспецифические симптомы, такие как миалгия (17,2%), головная боль (14,1%) и головокружение (6,1%), присутствовали в основном на ранних стадиях инфекции. Аносмия (4,9%) и дисгевзия (6,2%), как правило, возникали на ранних этапах течения заболевания (в 60% как первое клиническое проявление) и чаще встречались в менее тяжелых случаях. Расстройства сознания возникали часто (19,6%), в основном у пожилых пациентов и при тяжелых формах COVID-19. Значительно реже встречались миопатия (3,1%), дизавтономия (2,5%), цереброваскулярные заболевания (1,7%), судороги (0,7%), двигательные расстройства (0,7%), энцефалит (n=1), синдром Гийена-Барре (n=1), также сообщалось о неврите зрительного нерва (n=1). Неврологические осложнения явились основной причиной смерти у 4 пациентов [5]. Проспективное многоцентровое исследование в Нью-Йорке показало, что у 13,5% (606/4491) гос-

питализированных пациентов с COVID-19 развилось неврологическое расстройство, включая энцефалопатию (309/606, 51%), инсульты (84/606, 14%), судороги (74/606, 12%) и гипоксическое/ишемическое повреждение головного мозга (65/606, 11%), что привело к более высокому уровню внутрибольничной летальности и снижению частоты выписки из стационара [6].

Этиология неврологических осложнений у пациентов с COVID-19 остается в значительной степени неясной. В настоящее время уже известно, что для проникновения внутрь клеток вирус использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Это открытие вызывает интерес к изучению экспрессии ACE2 в неврологической ткани. Сообщалось, что эндотелий, глиальные клетки и нейроны экспрессируют рецептор ACE2, что делает их потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 [7]. Кроме того, связываясь с ACE2, вирус SARS-CoV-2 может повреждать эндотелиальные клетки сосудов, подавляя митохондриальную функцию и активность эндотелиальной синтетазы оксида азота, что приводит к вторичным кардио- и цереброваскулярным эффектам [8].

В настоящее время активно изучается нейроинвазивный потенциал вируса. Было показано, что SARS-CoV-2 проникает в ЦНС у макаков-резусов, в первую очередь, через обонятельную луковицу, затем распространяется на некоторые области мозга, включая гиппокамп, таламус и продолговатый мозг, и вызывает нейровоспаление и локальные патологические изменения [9]. Вскрытие трупов пациентов с COVID-19 выявило присутствие РНК и белка SARS-CoV-2 в обонятельной слизистой оболочке, мозжечке и корковых нейронах [10, 11].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 появляются признаки тяжелого системного воспаления с развитием цитокинового шторма [12]. Системная воспалительная реакция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, может привести к разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Повышенная проницаемость ГЭБ может позволить цитокинам проникать в ЦНС, и, таким образом, вызывать нейровоспалительную реакцию. Высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов может вызвать спутанность сознания и изменение сознания [13]. Свой вклад в патогенез вносят гипоксемия, распространенная у пациентов с COVID-19, метаболические изменения вследствие органной не-

достаточности, а также влияние фармакологических препаратов. Пациенты с COVID-19 могут иметь широкий спектр неврологических проявлений, которые могут быть связаны с повреждением центральной и периферической нервной системы в результате цитокинового шторма, гиперкоагуляции, прямого повреждения SARS-CoV-2 и/или молекулярной мимикрии. Клинико-эпидемиологические исследования и исследования нейробиологических механизмов в конечном итоге позволят клиницистам расставить приоритеты и индивидуализировать терапевтические подходы в зависимости от тяжести заболевания и его неврологических проявлений. Представляет интерес идебенон, применяющийся в составе комплексной терапии когнитивных и поведенческих нарушений в результате патологии головного мозга сосудистого и дегенеративного происхождения. Идебенон - ноотропное средство, оказывающее метаболическое и трофическое действие и обладающее мембраностабилизирующими свойствами. Как идебенон проявляет свои защитные эффекты? Молекула идебенона способна активизировать дыхательную функцию митохондрий, действуя как переносчик электронов в дыхательной цепи аналогично коэнзиму Q10, и оказывает положительное влияние на процессы перекисного окисления липидов в ткани головного мозга [14, 15]. Сообщается, что активная молекула снижает индуцированную фактором роста передачу сигналов киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (Erk), одновременно активируя киназу Akt через IP3-киназный путь [16]. Akt представляет собой хорошо описанную «киназу выживания» и контролирует ряд сигнальных путей, которые повышают общую устойчивость к стрессу и гипоксии [17], изменяя клеточный метаболизм [18], уменьшая воспаление [19] и изменяя функцию митохондрий [20]; и, следовательно, может объяснить некоторые плейотропные защитные эффекты, наблюдаемые у идебенона. Между тем, одна из публикаций предоставила новое понимание механизма действия идебенона. В доклинической модели потери зрения на грызунах, вызванной гипоксией-реперфузией, идебенон привел к экспрессии в сетчатке РНК-связывающего белка Lin28A, который, как было показано, отвечает за нейрозащиту [21]. Дальнейшие исследования дополнительно раскроют иные механизмы действия и возможности идебенона с перспективой расширения его показаний.

Литература:

1. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-30. doi:10.1002/acn3.51210
2. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020;77:8-12. doi:10.1016/j.jocn.2020.05.017
3. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol.* 2020;27(8):1578-87. doi:10.1111/ene.14329
4. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-e1070. doi:10.1212/WNL.00000000000009937
5. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021;96(4):e575-e586. doi:10.1212/WNL.00000000000010979
6. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(11):636-44. doi:10.1038/s41582-020-0398-3
7. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021;128(9):1323-6. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
8. Jiao L, Yang Y, Yu W, 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. Published 2021 Apr 24. doi:10.1038/s41392-021-00591-7
9. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135. doi:10.1084/jem.20202135
10. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-75. doi:10.1038/s41593-020-00758-5

11. Muccioli L, Pensato U, Cani I, Guarino M, Cortelli P, Bisulli F. COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. *Ann Neurol.* 2020;88(4):860-1. doi:10.1002/ana.25855
12. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19. doi:10.3233/JAD-200581
13. Imada I, Fujita T, Sugiyama Y, Okamoto K, Kobayashi Y. Effects of idebenone and related compounds on respiratory activities of brain mitochondria, and on lipid peroxidation of their membranes. *Arch Gerontol Geriatr.* 1989;8(3):323-341. doi:10.1016/0167-4943(89)90014-9
14. Дамулин И.В. Применение идебенона (нобена) в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006;11:66-71.
15. Yan A, Liu Z, Song L, et al. Idebenone Alleviates Neuroinflammation and Modulates Microglial Polarization in LPS-Stimulated BV2 Cells and MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice. *Front Cell Neurosci.* 2019;12:529. Published 2019 Jan 9. doi:10.3389/fncel.2018.00529
16. Zhang Z, Yao L, Yang J, Wang Z, Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep.* 2018;18(4):3547-3554. doi:10.3892/mmr.2018.9375
17. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(10):654-672. doi:10.1038/s41580-018-0044-8
18. Liu Y, Tie L. Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- α -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):279. Published 2019 Dec 2. doi:10.1186/s12872-019-1263-4
19. Chae YC, Vaira V, Caino MC, et al. Mitochondrial Akt Regulation of Hypoxic Tumor Reprogramming. *Cancer Cell.* 2016;30(2):257-272. doi:10.1016/j.ccell.2016.07.004
20. Lei D, Shao Z, Zhou X, Yuan H. Synergistic neuroprotective effect of rasagiline and idebenone against retinal ischemia-reperfusion injury via the Lin28-let-7-Dicer pathway. *Oncotarget.* 2018;9(15):12137-12153. Published 2018 Jan 30. doi:10.18632/oncotarget.24343

Материал принадлежит ООО «ММА«МедиаМедика», любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено. Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.



Восполнение
дефицита коэнзима Q10¹



Восстановление нарушенного
энергообмена нейронов^{2,3}

Живи активно, мысли ясно!



Видимая
эффективность
с первых дней приема^{4,5}



Ноотропное
и антиастеническое
действие⁵



НОБЕН®

Регистрационный номер: ЛСР – 005240/09. Международное непатентованное или группировочное наименование: идебенон. Лекарственная форма: капсулы, 30 мг. Показания к применению: при лечении когнитивных и поведенческих нарушений, в результате патологии головного мозга сосудистого и дегенеративного происхождения. При лечении когнитивных и поведенческих нарушений на фоне цереброваскулярной недостаточности и возрастных инволюционных изменений головного мозга. Противопоказания: повышенная чувствительность к идебенону или другим компонентам препарата, хроническая почечная недостаточность, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет. С осторожностью*: должен с осторожностью использоваться при указании в анамнезе на геморрагический инсульт или у пациентов, которые получают антикоагулянты. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: безопасность применения препарата у беременных женщин не установлена. Применение препарата при беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Применение препарата в период кормления грудью противопоказано. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, после еды (последний прием не позднее 17 ч). По 30 мг (1 капсула) 2–3 раза в сутки. Курс лечения определяется врачом. Побочное действие*: назофарингит; кашель; диарея; боль в спине. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: симптомы: усиление выраженности дозозависимых побочных явлений. Лечение: при необходимости назначают активированный уголь и проводят симптоматическую терапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: не установлено. Особые указания*: метаболиты идебенона могут вызвать хромотурию, не требующую изменения дозы или отмены лечения. Однако, для исключения маскирующих заболеваний, при хромотурии необходим общий анализ мочи. Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами: в период лечения пациентам необходимо отказаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, такими как, управление транспортными средствами, обслуживание движущихся механизмов или использование сложной техники. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

*Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 08.04.2021 на основании ИМП от 26.02.2021. Информация передана исключительно для медицинских и фармацевтических работников.

1. Idebenone. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Age-Related Cognitive Disorders. Jane C. Gillis, Paul Benfield and Donna McTavish. Adis International Limited, Auckland, New Zealand. 2. Rouslan G. Efremov, Rozbeh Baradaran, Leonid A. Sazanov. The architecture of respiratory complex I (En) // Nature. — 2010/05. — Т. 465, вып. 7297. — С. 441–445. — ISSN 1476-4687. — DOI:10.1038/nature09066. 3. Дамулин И.В. Применение идебенона (нобена) в неврологической практике. Журн неврол и психиатр 2006; 106: 66–71. 4. Музыченко А.П., Краснослободцева Л.А. и др. Действие Нобена при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве: клинические и нейрофизиологические аспекты. Клиническая фармакология. 2008 – №1. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Нобен® (идебенон), капсулы 30 мг, от 26.02.2021.

RUS2202027 (v1.1)

ООО «Збббтт Лабораториз»,
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1,
бизнес-центр «Метрополис»,
Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81,
www.ru.abbott