

Обзоры и лекции

© САПРОНЕНКОВА О.А., ШИРОКОВ Е.А., 2023

Сапроненкова О.А., Широков Е.А.

ПОСТКОВИДНЫЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве, 107392, Москва, Россия

В статье рассматриваются причины и механизмы развития когнитивных нарушений у больных, перенесших COVID-19. Обзор научных публикаций последних лет показал, что нарушение функции центральной нервной системы является одним из ключевых признаков коронавирусной инфекции. Постковидный неврологический синдром отмечается у большинства больных. Авторы обобщили данные о проникновении вирусов в структуры головного мозга и изучили ведущие механизмы повреждения нервной системы, связанные с вирусной инфекцией. Предложены перспективные направления профилактики и лечения нейрокогнитивных нарушений, связанных с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; нейрокогнитивные расстройства; когнитивное снижение; нейровоспаление.

Для цитирования: Сапроненкова О.А., Широков Е.А. Постковидные нейрокогнитивные расстройства. *Клиническая медицина*. 2023;101(6):265–274. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-6-265-274>

Для корреспонденции: Широков Евгений Алексеевич — e-mail: Evg-747747@yandex.ru

Sapronenkova O.A., Shirokov E.A.

POST-COVID NEUROCOGNITIVE DISORDERS

Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

The article discusses the causes and mechanisms of cognitive disorders in patients who have recovered from COVID-19. A review of scientific publications in recent years has shown that the impairment of central nervous system function is one of the key features of coronavirus infection. Post-COVID neurological syndrome is observed in most patients. The authors have summarized data on the penetration of viruses into brain structures and studied the leading mechanisms of nervous system damage associated with viral infection. Promising directions for the prevention and treatment of neurocognitive disorders associated with past coronavirus infection are proposed.

Key words: coronavirus infection; neurocognitive disorders; cognitive decline; neuroinflammation.

For citation: Sapronenkova O.A., Shirokov E.A. Post-COVID neurocognitive disorders. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(6):265–274. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-6-265-274>

For correspondence: Shirokov Evgeny Alekseevich — e-mail: Evg-747747@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.02.2023

С декабря 2019 до мая 2022 г. пандемия COVID-19 привела к заболеванию 400 млн и гибели 5 млн человек, многочисленным экономическим и социальным проблемам, долговременным медицинским последствиям, все аспекты которых еще не в полной мере изучены. Новая биологическая реальность заключается в том, что различные штаммы вируса SARS-CoV-2 расширили свое представительство в биоценозе крупных экосистем и совершили переход от животных к человеку [1, 2]. Этот факт позволяет полагать, что человеческая популяция в ближайшее время неизбежно будет связана с острыми, подострыми и персистирующими формами инфекционных заболеваний, вызванных «новыми» вирусами [3]. «Новые» вирусы — это группа несегментированных РНК-вирусов, принадлежащих к семейству *Coronaviridae* и *Nidovirales*, с четырьмя подсемействами: AlphaCoV

(ACoV), BetaCoV (BCoV), DeltaCoV (DCoV) и GammaCoV [3, 4]. Бета-коронавирусы (BCoV) CoV-OC-43 и CoV-229E уже вызвали две эпидемии: тяжелого острого респираторного синдрома SARS в 2002–2003 гг. и ближневосточного респираторного синдрома MERS в 2012 г. Коронавирус SARS-CoV-2 стал причиной пандемии COVID-19.

По результатам первых эпидемиологических исследований вирус SARS-CoV-2 состоял из четырех штаммов: альфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), дельта (B.1.617.2) и гамма (P.1), но уже в ноябре 2021 г. обнаружен вариант B.1.1.529 (Omicron) [5, 6]. Нарастающее разнообразие «новых» вирусов и высокий темп распространения инфекционных заболеваний в различных странах позволяют полагать, что медицинские аспекты проблемы будут определяться не только большим количеством острых случаев, но и долговременными последствиями вирусных инфек-

ций. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют, что по окончании острого периода заболевания у многих пациентов сохраняются клинические симптомы, характерные для нарушений функции нервной системы, в частности нейрокогнитивные расстройства.

Комплекс патологических процессов, затрагивающих различные структуры нервной системы, и клинические симптомы, которые сохраняются после окончания острого периода заболевания, принято определять как постковидный неврологический синдром (PCNS, ПКНС) [7]. Применяется и другой термин: «продолженный ковид» (*long-covid*), в котором выделяют длительный (*explendid covid*) — при сохранении симптомов до 3 мес. и хронический (*chronic covid*) — при сохранении симптомов более 6 мес. Клинические проявления ПКНС часто включают в себя цереброваскулярные нарушения, поражения периферических нервов и тревожно-депрессивные расстройства. Однако внимание клиницистов привлекают стойкие и нередко нарастающие когнитивные нарушения, природу которых трудно объяснить только инфекционным процессом.

Пути проникновения вирусов SARS-CoV-2 в ЦНС

Пути проникновения и распространения нейропатогенных вирусов в хорошо защищенный головной мозг известны [8]. При определенных условиях, которые зависят от свойств вирусов и способности организма человека противостоять инфекции (иммунодепрессия, возраст и сопутствующие заболевания), вирусы могут не только проникать в структуры ЦНС, но длительное время сохраняться в них [9–11]. Распространению инфекции из крови в ликвор и ткани ЦНС препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который состоит из эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга со специализированными плотными соединениями, окружающими базальную мембрану, перicyтов, астроцитов и нейронов. Периферическая нервная система (ПНС) более доступна для инфекций из-за непосредственного контакта с тканями. Известно 5 основных путей проникновения вирусов в ЦНС.

1. Через псевдоуниполярные клетки сенсорных ганглиев периферической нервной системы anterogradным аксональным транспортом: альфа-вирусы герпетической группы (например, HSV-1, VZV и PRV).

2. Через нервно-мышечные синапсы из мышц в соматические двигательные нейроны в спинном мозге: RABV и полиовирус.

3. Через рецепторные нейроны обонятельного эпителия носа anterogradным аксональным путем по обонятельному нерву (аденовирусы).

4. Через ГЭБ с помощью инфицированных лейкоцитов. Этот механизм известен как проникновение «тройного коня», поскольку патогены скрыты внутри клеток иммунной защиты, способных естественно преодолеть ГЭБ.

5. Через инфицирование эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга вирусными частицами в кровотоке, что приводит к нарушению ГЭБ.

Коронавирус с трудом преодолевает ГЭБ и наряду с известными обладает своими путями атаки на мозг и ГЭБ. Несмотря на то что SARS-CoV и SARS-CoV-2 используют один и тот же путь проникновения, существуют важные различия в связывающем домене SARS-CoV-2, которые обеспечивают более высокую аффинность к рецептору ACE2 хозяина и, как следствие, усиливают его вирулентность.

Исследования показали, что SARS-CoV-2 может атаковать клетки ГЭБ, повреждая эндотелий и инфицируя клетки нейроглии. Существуют доказательства того, что SARS-CoV-2 может инфицировать также перicyтоподобные клетки в капиллярах головного мозга [8]. SARS-CoV-2 блокирует работу рецепторов на перicyтах, вызывая сужение капилляров, что, возможно, определяет причины невровазкулярных расстройств при COVID-19.

Появляется все больше свидетельств того, что некоторые неврологические симптомы и повреждения являются результатом чрезмерной реакции собственной иммунной системы организма после встречи с вирусом. Аутоантитела могут проходить через ГЭБ и способствовать неврологическим расстройствам, начиная от нарушения памяти и заканчивая психозом. Как известно, обнаружение специфических аутоантител к нейрональным или глиальным клеткам привело к пересмотру некоторых заболеваний, которые ранее считались результатом инфекционных, «идиопатических» или психогенных причин. Наиболее известные примеры — это аутоантитела к аквапорины 4 при оптикомиелите или аутоантитела к NMDA-рецепторам при энцефалите. Такой механизм возможен и при COVID-19 [12, 13].

SARS-CoV-2 может вызывать системное воспаление и приводить к нарушению оси кишечник–мозг не только в острый период, но и в долгосрочной перспективе. Функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника (СРК), а также психоневрологические и эмоциональные расстройства являются признаками патологического процесса в постковидном периоде [14–16]. Нарушение микрофлоры кишечника является характерным для больных с коронавирусной инфекцией. Большое значение в патологической нейротропности может иметь синдром «дырявого кишечника». Одним из путей влияния на ствол головного мозга рассматриваются нарушения метаболических путей, связанные с жизнедеятельностью микробиоты кишечника человека. В связи с этим возникает особый интерес к пути проникновения вируса в ЦНС через синаптические щели блуждающего нерва. Эти пути могут быть использованы и для нейротоксических метаболитов жизнедеятельности микробной среды кишечника. Рецепторы ACE2 обильно представлены в вентролатеральном отделе ствола и в ядре одиночного пути (*nucleus tractus solitarius*, NTS), принимающих участие в регуляции дыхательного цикла. Инвазия вируса в медуллярный кардиореспираторный центр может способствовать рефрактерной дыхательной недостаточности, наблюдаемой у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [17].

Дисфункция ствола головного мозга приводит к системным вегетативным расстройствам, нарушениям го-

меостаза, дыхания, артериального давления. NTS является местом входа чувствительных нервов от внутренних органов, служит переключателем вагусных рефлексов, участвует в автономной регуляции сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной и дыхательной систем. Отростки нейронов NTS входят в состав тройничного (V пара), языкоглоточного (IX пара), лицевого (VII пара) и блуждающего (X пара) нервов. Это ядро является центром барорецепции, вкуса, регуляции дыхания и желудочно-кишечной моторики, скорости образования ликвора, цикла «сон–бодрствование» [18]. Клинические наблюдения показывают, что именно эти расстройства составляют подавляющую часть клинических проявлений COVID-19 и постковидного периода. Такие неврологические симптомы и синдромы острого периода заболевания, как гипосмия, слабость, измененное сознание, делирий, энцефалит, синдром Гийена–Барре и синдром Миллера–Фишера, полиневропатии, вероятно, связаны с участием в патологических процессах вышеназванных структур [19, 20].

Вирусы могут проникать в ЦНС через обонятельный, тройничный нерв, чувствительные волокна блуждающего нерва дыхательных путей [21–27]. Однако оригинальное исследование, опубликованное в июле 2021 г., показало, что SARS-CoV-2 заражает не обонятельные нейроны, а поддерживающие клетки обонятельного эпителия. Эти клетки регулируют локальный водный и ионный баланс, и их повреждение может влиять на передачу сигналов от обонятельных нейронов в мозг. Инфицирование клеток эндотелия и перицитов в обонятельной луковице может привести к местному воспалению с высвобождением цитокинов и также нарушать передачу сигналов нейронами. Кроме того, сосудистая эндотелиальная дисфункция и нарушения микроциркуляции могут нарушать функцию и косвенно вызвать гибель обонятельных нейронов. У пациентов с anosmией с помощью методов визуализации выявили гиперинтенсивность и отек обонятельной луковицы воспалительного характера, которые исчезали вместе с разрешением симптомов [28, 29]. Но это не значит, что вирус вообще не заражает обонятельные клетки мозга. В последнее время обнаружен новый вход вируса в мозг через рецепторы нейропиллина-1 (NRP-1), обильно представленные в областях ЦНС, связанных с обонянием: обонятельные бугорки и параolfакторные извилины [30]. Преобладание гипосмических и anosmических симптомов, наблюдаемое в других исследованиях, независимо от того, были ли они вызваны непосредственно потерей обонятельных нейронов или нарушением поддерживающих клеток обонятельного эпителия, может также через повторную сенсорную депривацию привести к потере серого вещества в областях мозга, связанных с обонянием, прежде всего, в лимбических структурах [31].

Очевидно, что повреждающее воздействие коронавируса на мозг многопланово: прямая атака на определенные клетки мозга (инфицирование астроцитов, перицитов, повреждение эндотелиоцитов), снижение притока крови или выработка аутоиммунных молекул, проник-

новение невральным путем, повреждение, возникающее при чрезмерной реакции иммунной системы, например при цитокиновом шторме [32]. Вероятно, это не все пути и механизмы повреждения нервной системы при коронавирусной инфекции. Но основным способом проникновения вирусов внутрь организма считают слизистую оболочку носа. Аносмия и гипосмия являются важными диагностическими симптомами [33, 34]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала обонятельные дисфункции основными симптомами COVID-19. Однако изучение механизмов проникновения и распространения вируса выступает наиболее перспективным направлением для определения методов профилактики и лечения.

Механизм проникновения SARS-CoV-2 в организм человека

Вирион SARS-CoV-2 состоит из структурных белков нуклеокапсида (N), мембраны (M), оболочки (E) и шипа (S). Заражение SARS-CoV-2 осуществляется при связывании шиповидного белка S с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) с помощью трансмембранных сериновых протеаз 2 и 4 (TMPRSS2, TMPRSS4). Рецепторы ACE2 представлены в легких, почках, кишечнике, сердце, в сосудах и нервной системе [35]. ACE2 является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В головном мозге этот рецептор обнаруживается в дыхательном центре и гипоталамусе, стволе мозга, центре терморегуляции и коре, что делает эти ткани более уязвимыми для вирусной инвазии [36]. ACE2 преобразует ангиотензин II в ангиотензин-(1-7), а ангиотензин I — в ангиотензин-(1-9). Активация ангиотензином-(1-7) Mas-рецепторов (белок MasR) обладает также выраженными нейропротекторными влияниями: активирует факторы нейрогенеза, ангиогенеза, снижает уровень прооксидантных и воспалительных факторов. Ангиотензин-(1-7) индуцирует регионарное и системное расширение сосудов. Ангиотензин-(1-9) повышает биодоступность оксида азота (NO) за счет стимулирования выброса брадикинина (BK). Таким образом, эти пептиды относятся к сосудорасширяющим, вазопротекторным. Блокирование ACE2 вызывает дисбаланс между вазопротекторными и вазоконстрикторными влияниями и приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса. Установлено, что SARS-CoV-2 с большей афинностью связывается с ACE2, чем SARS-CoV, а вариант Omicron RBD еще сильнее связывается с человеческим ACE2, чем исходный штамм [37]. Связывание S-белка с рецепторами приводит к образованию спайк-рецепторных комплексов, которые активируют различные цитокиновые пути, в том числе в микроглии ЦНС. В результате одного из сигнальных путей образуется NF-κB ядерный фактор, который является предшественником всех агрессивных, патогенных цитокинов. Таким образом, заражение дебютирует острым респираторным синдромом и многочисленными клиническими проявлениями, связанными с нарушением баланса вазоактивных факторов, развитием системного воспаления.

Известно, что SARS-CoV-2 способен подавлять нейротропные свойства ACE2, вызывать воспаление нейроглии, нарушать функцию нейронов [38]. ACE2, блокируя влияние RAAS в головном мозге, способен снизить избыточные уровни вазоконстриктора ангиотензина II в ядрах клеток [11]. SARS-CoV-2, демонстрируя многочисленные нейротропные эффекты, приводит к многообразным клиническим неврологическим проявлениям, которые возникают как в остром, подостром, так и отдаленном периоде заболевания. В настоящее время накапливается информация о преимущественной тропности коронавируса к определенным отделам ЦНС. Это ствол головного мозга, гипоталамус, орбитофронтальная кора и мозжечок [39]. МРНК белка ACE2 обнаружена в клетках коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга [40]. Рецепторы ACE2 обильно представлены в вентролатеральном отделе ствола и в ядре одиночного пути, принимающих участие в регуляции дыхательного цикла. Инвазия вируса в медуллярный кардиореспираторный центр может способствовать рефрактерной дыхательной недостаточности, наблюдаемой у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии (17). Дисфункция ствола головного мозга, вовлечение ядра одиночного пути приводят к системным вегетативным расстройствам, нарушениям гомеостаза, дыхания, артериально-го давления [19, 20].

В последнее время установлено, что SARS-CoV-2 использует и другие рецепторы, представленные в тканях мозга: нейропиплин-1 (NRP-1), P2X7 и CD147, Eph, лиганды эфрина [41, 42]. Семейство Eph/ephrin широко представлено в структурах гиппокампа и обонятельного мозга, а его роль в формировании психоневрологических, неврологических и нейродегенеративных заболеваний хорошо известна. Эфрины и рецепторы Eph обычно экспрессируются не только в нейронах, но и в глиальных клетках. Нарушение синаптической передачи сигналов Eph/ephrin в ЦНС связано с когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера [43, 44].

Высокий уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-33 и ФНО- α/β) у пациентов с COVID-19 становится причиной нарушения функции ГЭБ и стимуляции цитокиновых рецепторов клеток ЦНС, провоцируя выработку провоспалительных цитокинов. Так, рецепторы интерлейкина могут активировать известный и опасный сигнальный путь ядерного фактора NF- κ B в клетках мозга. Экспрессия всех перечисленных рецепторов входа (ACE2, NRP-1, P2X7 и CD147, Eph) обеспечивает склонность SARS-CoV-2 к инвазии в ЦНС, что может проложить дорогу к развитию нейродегенеративных заболеваний [45–49].

Восприимчивость коры головного мозга, мозжечка, лимбических структур, гиппокампа к SARS-CoV-2 может стать одной из причин когнитивных и неврологических нарушений у пациентов. Полученные сведения открывают путь к изучению новых маркеров и клинических данных о механизмах развития нейродегенеративных заболеваний, не связанных с COVID-19 [45].

Таким образом, SARS-CoV-2 является нейротропным вирусом, который в остром периоде заболевания демонстрирует склонность к преимущественному поражению стволовых структур головного мозга и черепных нервов. Кроме того, вирус вызывает ряд системных нарушений, связанных с RAAS, и приводит к воспалительным и иммунным процессам, которые определяют течение болезни в постковидном периоде.

Нейровоспаление — основной механизм когнитивных расстройств

Большинство острых и хронических вирусных инфекций начинаются на поверхности эпителиальных или эндотелиальных клеток с местной воспалительной реакцией. Рецепторы распознают вирусные молекулы после прикрепления к мембране и проникновения в клетку. Распознавание инфекции запускает внутренний, местный иммунитет, включающий повышенный синтез противовирусных белков и некоторых цитокинов, в частности интерферонов типа I (ИФН- α/β). Если на этом этапе репликация вируса не подавлена, активируются сигнальные клетки (например, макрофаги, дендритные клетки), которые тоже продуцируют цитокины. С их помощью активируется паракринная передача сигналов от инфицированных клеток к неинфицированным (врожденный иммунитет). Через несколько дней может активироваться адаптивный иммунный ответ с образованием инфекционно-специфических антител и Т-клеток (приобретенный иммунитет). Если в месте первичного инфицирования вирусы не инактивированы, они могут распространяться, активно реплицироваться и вызвать чрезмерную реакцию врожденного иммунного ответа.

Врожденный иммунный ответ активируется быстро и сильно, также включает активацию системы комплемента, естественных киллеров (NK-клеток), нейтрофилов и других гранулоцитов. Эту чрезмерную реакцию иммунного ответа называют цитокиновым штормом, поскольку в сыворотке крови повышается уровень цитокинов (как провоспалительных, так и противовоспалительных), возникает выраженная системная иммунная активность. Активизация иммунных механизмов тканей головного мозга разрушительна для него и проявляется в краткосрочный период менингитом, энцефалитом, менингоэнцефалитом, а в постковидном периоде аутоиммунными процессами, протекающими с периодами обострений и ремиссий.

Приобретенный иммунный ответ является адаптивным, медленным, системным, патоген-специфическим и индуцирует иммунологическую память. Клеточно-опосредованный ответ «Th1» включает действие CD4+ Т-хелперных клеток и CD8+ цитотоксических Т-клеток, необходимых для уничтожения инфицированных клеток, для продуцирования интерферона II типа (ИФН- γ) и фактора некроза опухоли (ФНО- α). Гуморальный ответ «Th2» включает действие CD4+ Т-хелперов и В-клеток, продуцирующих антитела. В одном из последних исследований с помощью иммуногистохимических методов показана последовательность развития патологических

процессов в тканях головного мозга при заболевании COVID-19 [50]. Основные элементы этой последовательности: повреждение эндотелия сосудистой стенки — активация каскада иммунных реакций с участием компонента — нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — проникновение в паренхиму головного мозга фибриногена — воспалительный процесс с участием макрофагов — очаговый некроз. После проникновения вируса в ЦНС молекулы врожденной иммунной системы или затронутые нейроны могут активировать микроглию и запускать аутоиммунные воспалительные процессы. В последнее время появляется все больше доказательств того, что резидентные глиальные клетки головного мозга могут трансформироваться в агрессивные эффекторные клетки, вызывающие повреждение нейронов [51]. Таким образом, нейровоспаление в настоящее время рассматривается как основная концепция поражения мозга при SARS-CoV-2. Дисбаланс биохимических процессов оси ACE2/ACE ведут к активации астроглии с развитием нейродеструктивных процессов [52]. В ЦНС глиальные клетки выполняют роль врожденной иммунной системы, и активация микроглии запускает каскад сложных патологических изменений в ЦНС. Например, интерлейкин 33 (IL-33) может играть критическую роль в нейровоспалительных процессах в ЦНС, активируя микроглию через свои рецепторы и стимулируя мощные провоспалительные сигнальные пути MAPK и NF-κB. IL-6 участвует в развитии болезни Паркинсона, рассеянного склероза и болезни Альцгеймера. Есть мнение, что некоторые неврологические симптомы, связанные с COVID-19, особенно усталость, апатия, депрессия и «мозговой туман», спутанность сознания и забывчивость, могут не отражать повреждение нейронов, но отражать какие-то дисфункции, связанные с инфицированием астроцитов и активацией микроглии [32].

Постковидный неврологический синдром (ПКНС)

ПКНС — это не только последствия интенсивной терапии, посттромботических или геморрагических осложнений, повреждений нервной системы в острой фазе воспалительного процесса, но и цепь взаимосвязанных патологических процессов, которые сохраняются продолжительное время после окончания острой фазы заболевания COVID-19 [53]. Имеются многочисленные наблюдения, свидетельствующие о значительном, стабильном и продолжительном ухудшении психического здоровья больных, перенесших COVID-19 [54, 55]. Многообразие и сложность нейрональных, нейрососудистых, иммунных, нейрорегуляторных изменений и очаговых повреждений у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, определяет сложность клинической картины постковидного синдрома.

По частоте и актуальности клинических проявлений ведущее место занимают нервно-психические расстройства и астенический синдром — частые предикторы серьезного когнитивного снижения [57]. Симптомы разнообразны, но чаще всего отмечаются «мозговой туман», мышечная боль, головокружение, головные боли, утом-

ляемость, аносмия, нарушения памяти, дизэзекутивный синдром (возникает при разобщении дорсолатеральных лобно-подкорковых кругов, проявляется нарушением функций планирования, регуляции, программирования и контроля деятельности), атаксия, мышечная слабость и нарушения сна. Симптомы характеризуются персистирующим течением и в настоящее время еще нет данных об их продолжительности (месяцы, годы?). Эта симптоматика напоминает синдром хронической усталости и, вероятно, определяется вялотекущим аутоиммунным воспалительным процессом [57].

Нейропсихиатрические и нейропсихологические последствия (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство) по данным метаанализа сохраняются в течение 6 месяцев после выписки из больницы [58]. В разных странах проведены многочисленные исследования состояния психического здоровья людей, перенесших COVID-19 [59–61]. Все исследования свидетельствуют о том, что показатели тревоги, депрессии были намного выше, чем в обычном контроле. На основании данных 54 организаций здравоохранения в США, включающих 62 354 человек, в период от 14 до 90 дней после постановки диагноза COVID-19 у 5,8% выживших впервые был зарегистрирован диагноз психического заболевания (F20–F48). Это в 2 раза выше по сравнению с контрольными группами пациентов, перенесших другие респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп (2,5–3,4%) [62]. Необычность постковидного состояния вызывает недоумение у практических врачей отсутствием очевидной логики и закономерности течения. Привычная форма постинфекционной астении не укладывается в формат «перенесенного ковида». Наряду с прямой корреляцией астенических проявлений и тяжестью перенесенной инфекции наблюдается все больше случаев возвращения симптомов после выздоровления и сохранение их более 3–6 мес. Иногда симптомы появляются намного позже случайно выявленного положительного теста на ковид, иногда наблюдается отсутствие симптомов заболевания при наличии положительного теста. Около трети переболевших больных не вернулись к своему обычному состоянию.

Все больше оснований говорить о ПКНС как о самостоятельном заболевании, признаки и симптомы которого появляются во время и/или после инфекции COVID-19, продолжаются свыше 12 нед. и не объясняются альтернативным диагнозом. Состояние обычно проявляется кластерами симптомов, часто перекрывающихся, которые могут меняться со временем и влиять на любую систему в организме. В настоящее время нет надежной доказательной базы, которая помогла бы определить длительность симптомов, наблюдаемых после инфицирования SARS-CoV-2.

Таким образом, ПКНС включает широкий спектр мультисистемных симптомов (физических либо ментальных), которые могут быть связаны с остаточным воспалением (фаза выздоровления), повреждением органов, нейрососудистыми нарушениями, запуском аутоиммун-

ных процессов в нервной системе, неспецифическими эффектами госпитализации или длительной респираторной поддержки (синдром после интенсивной терапии), социальной изоляцией. Вероятно, ПКНС может иметь и более глубокое развитие в виде нарастающих стойких когнитивных нарушений.

Как выяснилось, воспаление при вирусной инфекции сходно с нейровоспалением на ранних стадиях нейродегенеративных процессов и приводит к изменению экспрессии белков, участвующих в аксональном транспорте и синаптической передаче [63]. Дисфункция синапсов характерна для ранних стадий болезни Альцгеймера (БА). Вирусная инфекция и нейровоспаление являются триггерами нейродегенерации, особенно у лиц, уже подверженных риску нейродегенеративных заболеваний [64].

Ассоциация болезни Альцгеймера и представители более чем 30 стран под руководством ВОЗ сформировали международный консорциум с целью изучения краткосрочных и долгосрочных последствий SARS-CoV-2 для ЦНС, которые могут способствовать БА и другим деменциям. В последнее время появляются работы, свидетельствующие о росте маркеров БА в мозге пациентов с COVID-19. Одним из важных маркеров нейродегенерации является гиперфосфорилированный тау-белок. В 2016 г. были опубликованы статьи, в которых показано, что снижение ангиотензина обратно коррелирует с гиперфосфорилированием тау-белка у животных с моделью болезни Альцгеймера, а в исследовании P.G. Kehoe и соавт. показано также и увеличение патологического бета-амилоида в связи со снижением ACE2 [65, 66]. Большой интерес представляют результаты исследования, опубликованные в феврале 2022 г. группой исследователей (Department of Physiology and Cellular Biophysics, Clyde and Helen WuCenter for Molecular Cardiology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, USA). Изучение лизатов головного мозга пациентов с COVID-19 показало наличие в них маркеров окислительного стресса и воспаления, присущих БА.

Установлены связи SARS-CoV-2 с активацией передачи сигналов трансформирующим фактором роста- β (ТФР- β) и окислительной перегрузкой, обратная зависимость между ACE2 и ТФР- β [67]. Показано, что ТФР- β участвует в сигнальной трансдукции при нейродегенерации [68]. Учеными из центра молекулярной кардиологии при Колумбийском университете (США) в лизатах мозга пожилых пациентов с COVID-19 выявлено повышенное фосфорилирование тау в S199, S202, S214, S262 и S356. Лизаты более молодых пациентов с COVID-19 показали повышенное фосфорилирование тау в S214, S262 и S356, но не на S199 и S202. Повышенное фосфорилирование тау как у молодых, так и у пожилых людей предполагает патологию тау, аналогичную БА, у пациентов с COVID-19. Интересно, что как у молодых, так и у пожилых пациентов в мозге повышено фосфорилирование тау в мозжечке, что нехарактерно для БА [69].

В январе 2022 г. опубликованы результаты исследования биомаркеров БА и других нейродегенеративных заболеваний у 251 человека с COVID-19, госпитализиро-

ванных в первые месяцы пандемии 2020 г. Средний возраст участников составил 71 год, до заболевания у них не было деменции или снижения когнитивных функций. Пациенты были разделены на две группы: с неврологическими симптомами и без них. Группы контроля — 54 здоровых человека, 54 человека с легким когнитивными нарушениями и 53 — с болезнью Альцгеймера. Оценивали уровни 7 маркеров (убиквитинкарбоксиконцевая гидролаза L1 (UCHL1), общий тау-белок, фосфорилированный тау-181 (p τ 181), бета-амилоид), которые указывают на гибель и разрушение нейронов мозга; глиальный фибриллярный кислый белок GFAP указывает на повреждение глиальных клеток; легкая цепь нейрофиламентов — повышение уровня указывает на повреждение аксонов мозга. У переболевших COVID-19 были обнаружены высокие уровни этих белковых молекул, которые ассоциировались с наличием неврологических симптомов в острый период болезни. Однако при обследовании переболевших в отдаленный период уровень белков-маркеров повреждения нервной ткани был также высок. Среди выявленных маркеров нейродегенерации большинство относятся к маркерам БА. В течение краткосрочного периода наблюдения после инфекции семь маркеров повреждения головного мозга были заметно выше у пациентов с COVID, чем у пациентов без COVID с БА [70]. Эти данные поднимают ключевые вопросы о влиянии SARS-CoV-2 на риск развития когнитивного снижения, деменций, в том числе БА.

Механизмы, которые приводят к когнитивным нарушениям во время и после COVID-19, изучены недостаточно. Однако открытые недавно новые пути связывания с рецепторами, экспрессируемыми в клетках мозга, дают надежду на прояснение многих вопросов патогенеза и лечебных тактик.

Перспективы профилактики и лечения нейрокогнитивных последствий COVID-19

Изучение потенциальных прогностических и терапевтических стратегий нейродегенеративных исходов COVID-19 подразумевает рассмотрение многих факторов. Однако уровни экспрессии эфринов и рецепторов Eph, NRP-1, P2X7, CD147 и TMPRSS2, 4 в клетках мозга человека во время заболевания COVID-19 делают возможным прогноз. Многообещающим терапевтическим подходом у этих пациентов может быть применение ингибиторов рецепторов: производные литохолевой кислоты (холановая кислота) и конъюгат L-Trp UniPR126, производные салициловой кислоты, полифенолы зеленого чая, антагонист α_1 -адренорецепторов доксазозин [71–75]. Эти вещества способны связываться с различными рецепторами Eph. Изучается возможность блокады разных входов вируса в ЦНС. Так, показано, что азитромицин блокирует взаимодействие S-белка с интерлейкином CD147 и таким образом ограничивает проникновение вируса, а также снижает экспрессию некоторых металлопротеиназ.

Таргетными и надежными препаратами являются гуманизированные антитела против CD147, такие как ме-

плазумаб, метуксимаб и метузумаб. Новой стратегией профилактики и лечения нейродегенеративных последствий, связанных с COVID-19, могут быть антагонисты рецепторов P2X7 [16]. Ингибиторы инфламасом и моноклональные антитела или антагонисты ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ИЛ-33 (из-за общих сигнальных путей) могут быть эффективными для лечения или предотвращения нейродегенеративных последствий вирусной инфекции.

Опыт лечения пациентов с ПКНС

Наши впечатления о психоневрологических проявлениях ПКНС у амбулаторных больных сложились в процессе неврологического приема пациентов в клинике «Атлас» г. Москвы. Большинство обследованных больных перенесли COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме и обращались в клинику с жалобами психоневрологического характера. Контингент обследованных — люди с высшим образованием в возрасте от 23 до 68 лет. Большинство пациентов при опросе отмечали изменение состояния здоровья после перенесенного заболевания: ухудшилась память, снизились умственная трудоспособность, переносимость нагрузок, скорость обработки информации, возникли нарушения сна, тревога, рассеянность, нарушились волевые процессы с признаками апатии. У части пациентов возникли сложности при чтении, понимании прочитанного, ухудшилось зрение. Большинство пациентов имели жалобы в течение более 3 мес. после острого периода заболевания. Всем пациентам на приеме проводилось скрининговое нейропсихологическое обследование с помощью тестов *mini-cog* и «беглость речи». Практически у всех отмечено заметное снижение беглости речи ниже нормальных показателей. Тест на кратковременную память большинство пациентов выполняли без ошибок, в том числе после интерференции. В то же время тест рисования часов вызывал некоторые затруднения при выполнении у многих пациентов. Очень редко регистрировались случаи нарушения кратковременной памяти по «гиппокамальному» типу. Выявленные нами нейропсихологические нарушения в подавляющем большинстве случаев относились к нейродинамическим и исполнительным расстройствам.

Всем пациентам проводилось тестирование работы дыхательных мышц: экскурсия грудной клетки, состояние грудобрюшной диафрагмы, вовлеченность в дыхательный акт лестничных мышц (миофасциальное напряжение и увеличение скорости венозного кровотока на уровне С5–С6 позвонков по данным дуплексного сканирования). У большинства больных отмечено ограничение экскурсии грудной клетки за счет спазма межреберных мышц и дисфункции грудобрюшной диафрагмы. Дыхательные упражнения и самомассаж грудобрюшной диафрагмы обязательно входили в комплекс лечебных мероприятий. С пациентами по этому поводу проводилась специальная беседа и разъяснение важности восстановления дыхания для эффективности проводимой энергетической терапии.

Пациенты получали комплексную лекарственную терапию, ориентированную на восполнение энергетического резерва, дополненную холинергическими препаратами, витамином D и витаминно-минеральными комплексами (витамины B₁, B₆, B₁₂, магний). Схемы лечения подбирались индивидуально, с учетом конкретных запросов, жалоб и психоневрологического статуса. Некоторым больным был рекомендован прием пребиотиков. Большинство пациентов прошли курс сочетанной инфузионной и пероральной терапии. Схема лечения включала внутривенные капельные инфузии цитофлавина 10 мл, затем мексидола 5% 5 мл. Перед инфузией пациентам вводили препараты витаминов B (мильгамма или комбилипен) 2 мл внутримышечно или пациенты получали курсовой прием таблетированных форм витаминов группы B. Одновременно пациенты принимали мексидол в дозе 750 мг в день, этоксидол в дозе 100 мг в день, милдронат 1000 мг в день, цитихолин 1000 мг в день. Курс внутривенных инфузий составлял 10 дней. Прием препаратов *per os* продолжался в течение 2 мес. Ни одного случая побочных лекарственных эффектов отмечено не было.

Пациенты хорошо реагировали на предложенную терапию. После курса лечения проводилось контрольное тестирование. Отмечен положительный эффект по тесту беглости речи, который оказался в наших наблюдениях самым чувствительным. Например, пациент Ф., 47 лет, врач по образованию, кандидат медицинских наук, при первом визите показал значительную брадифрению. В течение 1 мин вспомнил только 5 слов. После первого курса терапии скорость речи увеличилась до 12 слов в минуту (норма для пожилых людей не менее 20 слов).

У части пациентов продолжительность положительного эффекта терапии сохранялась в течение 2–3 мес., а затем жалобы нейродинамического характера возвращались. Однако, как отмечали наблюдаемые, выраженность их была значительно меньше по сравнению с первоначальным состоянием.

У части пациентов продолжительность положительного эффекта терапии сохранялась в течение 2–3 мес., а затем жалобы нейродинамического характера возвращались. Однако, как отмечали наблюдаемые, выраженность их была значительно меньше по сравнению с первоначальным состоянием.

Обсуждение и выводы

Учитывая сложность и разнообразие механизмов повреждения ЦНС в практическом отношении возникает ряд проблем ведения пациента с нейропсихологическими, когнитивными, нейропсихиатрическими последствиями перенесенного заболевания. Не исключено, что окончание острого периода COVID-19 в некоторых случаях означает начало другого заболевания, патогенез которого не связан непосредственно с вирусной инфекцией, а представляет из себя самостоятельный кластер взаимоотношающихся патологических процессов. Очевидно, что повреждения нейроглии, нейронов, сосудов и миелина запускают аутоиммунные процессы и существенно изменяют метаболизм тканей мозга. Хронический воспалительный процесс, нарушения функции ГЭБ, регуляторных пептидов, синтеза белков и ферментов определяют степень нарушения высших корковых функций у больных с ПКНС. Можно с уверенностью предположить, что механизмы постковидного синдрома являются многофакторными: аберрантные иммунные реакции, вирусная персистенция, воспалительные по-

вреждения, вирусоспецифические патофизиологические изменения, взаимодействие SARS-CoV-2 с микробиомой хозяина, нарушения свертывания крови, нарушение передачи сигналов ствола мозга/блуждающего нерва и ряд других факторов. Течение патологических процессов в постковидном периоде поддерживается нарушением работы дыхательных мышц, нейродинамических функций, системы свертывания крови и микроциркуляции, сохранением признаков системного воспаления (повышение СРБ, ферритина, СОЭ, фибриногена и проч.), метаболических нарушений и др. К факторам риска ПКНС относятся тяжелое течение острого периода COVID-19, медикаментозная нагрузка, искусственная вентиляция легких, женский пол, возраст, наличие сопутствующей патологии.

Хотя склонность к хронизации ПКНС очевидна, продолжительность неврологических нарушений, включая когнитивные и нейропсихические расстройства, неизвестна. Неизвестен и характер течения постковидного синдрома, который по клиническим наблюдениям может демонстрировать постепенное улучшение с минимальными остаточными симптомами или способен протекать с обострениями и ремиссиями. При отсутствии убедительных статистических данных клинические впечатления свидетельствуют о высокой вероятности хронического течения ПКНС, признаки которого усугубляются после сезонных респираторных инфекций и под влиянием других факторов дестабилизации. Вероятно, это косвенно свидетельствует о включении аутоиммунных механизмов патологического процесса.

На сегодняшний день не существует окончательно разработанной программы лечения больных с ПКНС. Однако из сложившихся представлений об известных на сегодня патогенетических и патохимических звеньях психоневрологических расстройств, связанных с коронавирусной инфекцией, наиболее значимых нейропсихологических и неврологических синдромах можно определить основные цели терапевтического воздействия.

1. Восстановление дыхания, жизненной емкости легких, сна, обоняния, питания, когнитивной функции.

2. Борьба с церебрастенией, психастенией, дизэкузивным синдромом, нарушением эмоционально-волевых, нейродинамических процессов.

3. Предупреждение и лечение аутоиммунных процессов, приводящих к развитию нейрокогнитивных нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sieglera J.E., Abdalkaderb M., Michelc P., Nguyenb T. Therapeutic trends of cerebrovascular disease during the COVID-19 pandemic and future perspectives. *J. Stroke*. 2022;24(2):179–188. DOI: 10.5853/jos.2022.00843
- Shirokov E. The relationship of changes in the planet's biosphere with the COVID-19 pandemic and the foundations of the physical theory of virus expansion. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2021;7(4):74–80. DOI: 10.11648/j.ijcems.20210704.11

- Ступаков Г.П., Щербинина Н.В., Широков Е.А. Пандемия COVID-19 как следствие устойчивых изменений биосферы планеты. *Клиническая медицина*. 2022;100(6):261–267. [Stupakov G.P., Shcherbinina N.V., Shirokov E.A. The COVID-19 pandemic as a consequence of stable changes in the biosphere of the planet. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(6):261–267. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-6-261-267
- King A., Adams M., Carstens E., Lefkowitz E. Classification and nomenclature of viruses. In: *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier: San Diego. 2012:1326–1327.
- Thye A.Y.-K., Law J.W.-F., Pusparajah P., Letchumanan V., Chan K.-G., Lee L.-H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs): An impending global crisis. *Biomedicine*. 2021;9:1303. DOI: 10.3390/biomedicine9101303
- Update on Omicron. [(accessed on 5 December 2021)]. Available online: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>
- Nuzzo D., Cambula G., Bacile I. et al. Long-Term Brain Disorders in Post Covid-19 Neurological Syndrome (PCNS) Patient. *Brain Sci*. 2021;11(4):454. DOI: 10.3390/brainsci11040454. PMID: 33918426; PMCID: PMC8066611
- Koyuncu O.O., Hogue I.B., Enquist L.W. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13:379–393. DOI: 10.1016/j.chom.2013.03.010
- Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem*. 2000;275:33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200
- McGavern S.S., Kang D.B. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat. Rev. Immunol*. 2011;11:318–329.
- Koyuncu O.O., Hogue I.B., Enquist L.W. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13:379–393. DOI: 10.1016/j.chom.2013.03.010
- Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nature Rev. Immunol*. 2021;21(12):798–813. DOI: 10.1038/s41577-021-00543-w
- Kreye J.A. Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model. *Cell*. 2020;183(4):1058–1069.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.049
- Góralczyk-Bińkowska A., Szmajda-Krygier D., Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(19):11245. DOI: 10.3390/ijms231911245.
- Cai Q., Chen F., Wang T., Luo F., Liu X., Wu Q., He Q., Wang Z., Liu Y., Liu L. et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43:1392–1398. DOI: 10.2337/dc20-0576.
- Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection? *Lancet Respir. Med*. 2020;8:e21. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
- Ikeda K., Kawakami K., Onimaru H., Okada Y., Yokota S., Koshiya N., Oku Y., Iizuka M., Koizumi H. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J. Physiol. Sci*. 2017;67(1):45–62. DOI: 10.1007/s12576-016-0475-y
- Циркин В.И. Нейрофизиология: физиология ЦНС. 2 ч. Часть 1, 2021. [Tsikin V.I. Neurophysiology: physiology of the Central nervous system. 2 h. Part 1, 2021. (In Russian)].
- Kulkarni P., Sakharkar A. Understanding the role of nACE2 in neurogenic hypertension among COVID-19 patients. *Hypertens. Res*. 2022;45(2):254–269. DOI: 10.1038/s41440-021-00800-4
- Collantes M., Espiritu A. Anlacan and Roland Dominic G. Jamora Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can. J. Neurol. Sci*. 2022;48(1):66–76.
- Jackson C., Farzan M., Chen B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. Review Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2022;23(1):3–20. DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x
- Mori I. Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virol*. 2015;59:338–349.
- Lochhead J.J., Thorne R.G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv. Drug. Deliv. Rev*. 2012;64:614–628.
- Lochhead J.J., Kellohen K.L., Ronaldson P.T., Davis T.P. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. *Sci. Rep*. 2019;9:2621.
- Bohmwald K., Espinoza J.A., Gonzalez P.A., Bueno S.M., Riedel C.A., Kalergis A.M. Central nervous system alterations caused

- by infection with the human respiratory syncytial virus. *Rev. Med. Virol.* 2014;24:407–419.
26. Driessen A.K., Farrell M.J., Mazzone S.B., McGovern A.E. Multiple neural circuits mediating airway sensations: recent advances in the neurobiology of the urge-to-cough. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016;226:115–120.
27. Brann D.H. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020;6:eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
28. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a part of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 2021;24(2):168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5
29. Berth S.H., Leopold P.L., Morfini G.N. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Front Biosci.* 2009;14:5239–5259.
30. Davies J., Randeve H.S., Chatha K. et al. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol. Med. Rep.* 2020;22(5):4221–6.
31. Brann D.H. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020;6(31). DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
32. Marshall M. View author publications COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs. *Nature.* 2021;595:484–485.
33. Eliezer M., Hautefort C. MRI evaluation of the olfactory clefts in patients with SARS-CoV-2 infection revealed an unexpected mechanism for olfactory function loss. *Acad. Radiol.* 2020;27:1191.
34. Vaira L.A., Salzano G., Fois A.G., Piombino P., De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:1103–1104.
35. Kasmi Y., Khataby K., Souiri A. Coronaviridae: 100,000 Years of Emergence and Reemergence. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens. Ennaji M. M. Elsevier.* 2019;1:135.
36. Abiodun O.A., Ola M.S. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: an update. *Saudi J. Biol. Sci.* 2020;27:905–912.
37. Lupala C.S., Ye Y., Chen H., Su X.D., Liu H. Mutations on RBD of SARS-CoV-2 Omicron variant result in stronger binding to human ACE2 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2022;590:34–41. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.12.079
38. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействия. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):72–74. [Konradi A.O., Nedoshivin A.O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):72–74. (In Russian)].
39. Li Z., He W., Lan Y. et al. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. *Peer J.* 2016;4:e2443.
40. Kabbani N., Olds J.L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology: journal.* 2020;1(97):351–353.
41. Michaud V., Deodhar M., Arwood M., Al Rihani S.B, Dow P., Turgeon J. ACE2 as a therapeutic target for COVID-19; its role in infectious processes and regulation by modulators of the RAAS system. *J. Clin. Med.* 2020;9(7):2096.
42. Ashton R.S., Conway A., Pangarkar C. et al. Astrocytes regulate adult hippocampal neurogenesis through ephrin-B signaling. *Nat. Neurosci.* 2012;15(10):1399–406.
43. Chen Y., Fu A.K., Ip N.Y. Eph receptors at synapses: implications in neurodegenerative diseases. *Cell Signal.* 2012;24(3):606–11.
44. Майи Б.С., Лейбовиц Я.А., Вудс А.Т., Аммон К.А., Лю А.Е., Раджа А. Роль нейропилина-1 в COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(1):e1009153. [Mai B.S., Leibovitz Ya.A., Woods A.T., Ammon K.A., Liu A.E., Raja A. Neuropilin-1 Role in COVID-19. *Pathogens PLoS.* 2021;17(1):e1009153. (In Russian)].
45. Qiao J., Li W., Bao J., Peng Q., Wen D., Wang J. et al. The expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and CD147, and protease TMPRSS2 in human and mouse brain cells and mouse brain tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;533(4):867–71.
46. Li Z., Xu X., Yang M., Feng J., Liu C., Yang C. Role of angiotensin-converting enzyme 2 in neurodegenerative diseases during the COVID-19 pandemic. *Aging (Albany NY).* 2020;12(23):24453.
47. Donoghue M. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ. Res.* 2000;87:E1–E9. DOI: 10.1161/01.RES.87.5.e1
48. Crackower M.A. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002;417:822–828. DOI: 10.1038/nature00786
49. Ribeiro D.E., Oliveira-Giacomelli Á., Glaser T., Arnaud-Sampaio V.F., Andrejew R., Dieckmann L. et al. Hyperactivation of P2X7 receptors as a culprit of COVID-19 neuropathology. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(4):1044–59.
50. Lee M., Perl D., Steiner J. et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19. *Brain.* 2022;145:2555–2568. DOI: 10.1093/brain/awac151/
51. Nakajima K., Tohyama Y., Kohsaka S., Kurihara T. Ability of rat microglia to uptake extracellular glutamate. *Neurosci. Lett.* 2001;307:171–174.
52. Гомазков О.А. Ковид-19. Клеточные и молекулярные механизмы поражения мозга. *Успехи современной биологии.* 2021;141(5):457–466. [Gomazkov O.A. COVID-19. Cellular and molecular mechanisms of brain damage. *The successes of modern biology.* 2021;141(5):457–466. (In Russian)].
53. Lledó G., Sellares J., Brotons C. and the Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19 (GCMSC), on behalf of. Post-acute COVID-19 syndrome: a new tsunami requiring a universal case definition. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28(3):315–318. Published online 2021 Nov 24. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.015
54. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Furrar-Poli P., Zandi M.S., Lewis G., David A.S. 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;7:611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
55. Kępińska A.P., Iyegbe C.O., Vernon A.C., Yolken R., Murray R.M., Pollak T.A. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza pandemic: Mechanisms of psychosis risk. *Front. Psychiatry.* 2020;11:72. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00072
56. Gabriel A., Snyder H., Carrillo M. et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning CNS SARS-CoV-2 Consortium. *Alzheimers Dement.* 2021;17(6):1056–1065. DOI: 10.1002/alz.12255
57. Goertz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: The post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6:542. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
58. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C., Halpin S. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020;52:333–335. DOI: 10.2340/16501977-2694
59. Hajure M., Tariku M., Mohammedhussein M., Dule A. Depression, anxiety and associated factors among chronic medical patients amid COVID-19 pandemic in Mettu Karl Referral Hospital, Mettu, Ethiopia, 2020. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020;16:2511–2518. DOI: 10.2147/NDT.S281995.
60. Amsalem D., Dixon L.B., Neria Y. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak and mental health: Current risks and recommended actions. *JAMA Psychiatry.* 2021;78:9–10. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1730
61. Xiang Y.-T., Yang Y., Li W., Zhang L., Zhang Q., Cheung T., Ng C.H. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:228–229. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8
62. Taquet M., Luciano S. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet.* 2021;8:130–140.
63. Centonze D., Muzio L., Rossi S. Inflammation triggers synaptic alteration and degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neurosci.* 2009;29:3442–3452.
64. Terry R., Masliah E., Salmon D.P. et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 1991;30:572–580.
65. Kehoe P.G., Wong S., Mulhim N., Palmer L.E., Miners J.S. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid-beta and tau pathology. *Alzheimers Res. Ther.* 2016;8:50. DOI: 10.1186/s13195-016-0217-7

66. Jiang T., Zhang Y.-D., Zhou J.-S. et al. Angiotensin-(1-7) is reduced and inversely correlates with tau hyperphosphorylation in animal models of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2016;53: 2489–2497.
67. Bao R., Hernandez K., Huang L., Luke J.J. ACE2 and TMPRSS2 expression by clinical, HLA, immune, and microbial correlates across 34 human cancers and matched normal tissues: implications for SARS-CoV-2 COVID-19. *J. Immunother. Cancer.* 2020;8:e00102010.1136/jitc-2020-001020
68. Рудой А.С., Москалев А.В., Сбойчаков В.Б. Роль трансформирующего ростового фактора β в иммунопатогенезе заболеваний соединительной ткани. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(2):103–106. [Rudoy A.S., Moskalev A.V., Sboychakov V.B. The role of transforming growth factor β in the immunopathogenesis of connective tissue diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016;61(2):103–106. (In Russian)].
69. Reiken S. et al. Alzheimer's-like signaling in brains of COVID-19 patients. *Alzheimer's & Dementia.* 2021;18:955–965.
70. Frontera J., Allal Boutajangout A., Masurkar A. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Journal Alzheimer's Dement.* 2021;1–12.
71. Zalpoor H. The roles of Eph receptors, neuropilin-1, P2X7, and CD147 in COVID-19-associated neurodegenerative diseases: inflammasome and JaK inhibitors as potential promising therapies. *Cellular & Molecular Biology Letters.* 2022;27:10.
72. Giorgio C., Hassan Mohamed I., Flammini L. et al. Lithocholic acid is an Eph-ephrin ligand interfering with Eph-kinase activation. *PLoS ONE.* 2011;6(3):e18128.
73. Noberini R., Koolpe M., Peddibhotla S. et al. small molecules can selectively inhibit Ephrin binding to the EphA4 and EphA2 receptors. *J. Biol. Chem.* 2008;283(43):29461–72.
74. Tognolini M., Hassan-Mohamed I., Giorgio C., Zanotti I., Lodola A. Therapeutic perspectives of Eph-ephrin system modulation. *Drug Discovery Today.* 2014;19(5):661–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.017
75. Petty A., Myshkin E., Qin H. et al. A small molecule agonist of EphA2 receptor tyrosine kinase inhibits tumor cell migration in vitro and prostate cancer metastasis in vivo. *PLoS ONE.* 2012;7: e42120. Поступила 15.02.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Сапроженкова Ольга Алексеевна (Sapronenkova Olga A.) — доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве

Широков Евгений Алексеевич (Shirokov Evgeny A.) — профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0002-8717-7372>