

## Неврологічні ускладнення COVID-19 і противірусний імунітет: яка роль вітамінів групи В?

Останнім часом з'являється все більше повідомлень, що інфекція SARS-CoV-2 пов'язана з тяжкими неврологічними та психіатричними розладами, як-от метаболічна енцефалопатія, епілептичні напади, ішемічно-гіпоксичні пошкодження, когнітивні порушення тощо [1-8]. Ті чи інші неврологічні симптоми виникають у кожного другого хворого, поява цих симптомів асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю, а віддалені наслідки наразі невідомі [9, 10]. Для попередження цих ускладнень було запропоновано використовувати вітаміни групи В із нейротропними властивостями (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>); ці вітаміни також відіграють важливу роль у противірусному імунітеті [11].

### Неврологічні ускладнення COVID-19

**Імовірні нейроінвазивні механізми SARS-CoV-2.** Вірусам притаманні нейроінвазивні та нейротропні властивості, які дозволяють їм проникати в центральну нервову систему (ЦНС) й інфікувати нейрони [12-14]. У деяких випадках це може призводити до розвитку неврологічних ускладнень. Останні, зокрема, описані для інфекцій, зумовлених респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусами кору та грипу [15].

Коронавіруси, які спричиняють захворювання в людей, загалом є нейроінвазивними, про що свідчить виявлення коронавірусної РНК у зразках головного мозку. Потенційними механізмами потрапляння SARS-CoV-2 у ЦНС є безпосередня інвазія нейронів ольфакторного епітелію й ольфакторної цибулини, проникнення інфікованих моноцитів і макрофагів крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), взаємодія вірусу з ангіотензинперетворювальним рецептором 2 типу (ACE2) на ендотеліальних клітинах ГЕБ, а також трансинаптична передача між нейронами периферичної та центральної нервової системи (ЦНС) [15]. За повідомленнями, вірус може визначитися в спинномозковій рідині, при цьому дослідження зразків із носоглотки може бути негативним.

Артеріальна гіпертензія, частий супутній розлад у пацієнтів із COVID-19, може порушувати цілісність ГЕБ і таким чином підвищувати ризик асоційованих із вірусом церебральних пошкоджень [16, 17]. Нестача кисню внаслідок ураження легень зумовлює поліорганну недостатність із залученням головного мозку [18].

SARS-CoV-2 може пошкоджувати нейрони опосередковано із залученням імунної системи людини. У пацієнтів із COVID-19 і неврологічними ускладненнями розвивається так званий цитокіновий шторм, спричинений надмірною реакцією Т-лімфоцитів і високими рівнями прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів (IL) 1β, IL-6, гранулоцитарного й гранулоцит

арно-макрофагального колоніестимулювального фактора, CXCL10, MCP-1 тощо [19, 20]. У ЦНС головним джерелом прозапальних цитокінів, а також оксиду азоту, простагландину E2 й активних форм кисню є мікроглія, яка експресує рецептори ACE2 [21]. SARS-CoV-2 зв'язується з ACE2 і порушує відповідні сигнальні шляхи, що викликає надмірну запальну відповідь [22]. Крім того, SARS-CoV-2 інфікує мієлоїдні клітини та маніпулює вродженою імунною системою, що полегшує проникнення вірусу в інші тканини [23]. Віддалені наслідки COVID-19 можуть бути пов'язані з інфікованими лейкоцитами, які відіграють роль резервуару вірусу [24].

**Неврологічні ускладнення COVID-19** можуть бути зумовлені самою інфекцією або мати неінфекційну патофізіологію. На сьогодні отримані свідчення, що SARS-CoV-2 може бути залучений у розвиток енцефалопатії, енцефаліту, менінгіту, гострого дисемінованого енцефаломієліту, судомних нападів, інсульту, нейромиозових розладів (синдрому Гієна-Барре, поліневропатії, парезів, атаксії) [25-63]. Систематичний огляд із метаналізом показав, що серед тяжких неврологічних ускладнень COVID-19 найчастішим і таким, що асоціюється з найвищою летальністю (25,6%), є інсульт [64].

За даними Kaule та співавт., аносмію (втрагу нюху) мали 73% пацієнтів до встановлення діагнозу COVID-19, при цьому аносмія була першим проявом захворювання в 26% пацієнтів [65]. Британське дослідження показало, що другим (після аносмії) за поширеністю неврологічним проявом COVID-19 є порушення психічного стану, котрі нагадують такі при енцефалопатії, енцефаліті або первинних психічних розладах і частіше спостерігаються у більш молодих пацієнтів [66]. Частими неврологічними симптомами, які супроводжують COVID-19, також є гіпогезія/дисгезія, запаморочення, головний біль, порушення свідомості [66-69].

Загалом довготривалі наслідки COVID-19 у вигляді патологічної втоми, когнітивних розладів, головного болю, депресії, які зберігаються протягом декількох місяців після одужання, спостерігаються в кожного третього пацієнта, найчастіше в осіб віком 30-60 років [70]. Наразі тривають дослідження з вивчення більш віддалених ускладнень COVID-19, як-от деменція, хвороба Паркінсона, інші нейродегенеративні й демієлінізуючі захворювання.

### Нейротропні вітаміни групи В Імунна функція

Дотепер немає схвалених препаратів і загальнодоступних вакцин проти вірусу SARS-CoV-2, тож профілактика COVID-19, крім протиепідемічних заходів, має включати адекватне та збалансоване харчування для забезпечення нормального функціонування організму і посилення імунітету. Мікронутрієнти, передусім вітаміни D і магній, привернули значну увагу під час пандемії завдяки їхнім імуномодулювальним властивостям [71-75]. Низькі рівні вітаміну D зумовлюють коагулопатію, пригнічують імунну систему з розвитком лімфоцитопенії, а також асоціюються з підвищеною смертністю в пацієнтів із COVID-19 [76-79]. Так само дефіцит вітамінів деяких групи В може суттєво погіршувати функціонування клітин й імунну функцію, посилювати запалення внаслідок гіпергомоцистеїнемії [80, 81]. Роль вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> та В<sub>12</sub> у протидії інфекції SARS-CoV-2 представлена на рисунку.

**Вітамін В<sub>1</sub> (тіамін)** здатен покращувати імунну функцію і знижує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, кардіоваскулярних захворювань, вікових розладів, хронічної хвороби нирок, раку, психічних порушень і нейродегенеративних захворювань [82]. Дефіцит тіаміну погіршує роботу кардіоваскулярної системи, спричиняє нейрозапалення, підвищує рівень системного запалення і призводить до патологічних антитільних відповідей [83]. Оскільки антитіла й Т-лімфоцити є необхідними для елімінації SARS-CoV-2, дефіцит тіаміну може викликати неадекватне вироблення антитіл із тяжкими симптомами. Отже, достатні рівні тіаміну можуть сприяти адекватній імунній відповіді на інфекцію SARS-CoV-2. Крім того, симптоми COVID-19 дуже нагадують такі гірської хвороби й високогірного набряку легень [84]. Для попередження цих станів часто застосовується азетазоламід, який шляхом пригнічення карбоангідрази підвищує рівні кисню в крові. Тіамін також діє як інгібітор карбоангідрази [85]; відтак, адекватні дози тіаміну, призначені на ранніх стадіях COVID-19, можуть зменшити гіпоксію та потребу в госпіталізації.

Піридоксаль-5'-фосфат (П5Ф) є активною формою **вітаміну В<sub>6</sub> (піридоксину)** й есенціальним кофактором у багатьох запальних шляхах; його дефіцит призводить до імунної дисрегуляції [86-90]. При хронічних запальних станах концентрація П5Ф зворотно корелює з плазматичними рівнями фактора некрозу пухлини (TNF) та IL-6 [91]. Низькі рівні П5Ф властиві пацієнтам із ЦД 2 типу й кардіоваскулярними захворюваннями, особам похилого віку, тобто групам ризику тяжких наслідків COVID-19 [92-94]. У хворих на COVID-19 також визначають порушену імунну відповідь і підвищений ризик коагулопатії. У нещодавно опублікованій статті канадські дослідники зазначають, що призначення піридоксину може зменшувати симптоми

COVID-19 завдяки регуляції імунної відповіді, зниженню рівня прозапальних цитокінів, підтриманню цілісності епителиального бар'єру й попередженню гіперкоагуляції [95]. Насправді ще три десятиліття тому було встановлено, що П5Ф зменшує порушення агрегації тромбоцитів й утворення тромбу [96]. Нещодавно дослідники з Університету Вікторія (Австралія) повідомили, що вітамін В<sub>6</sub> підвищує рівні IL-10 – потужного протизапального й імуносупресивного цитокіна, здатного деактивувати макрофаги й моноцити, пригнічувати антигенпрезентуючі клітини й Т-лімфоцити [97]. У пацієнтів із COVID-19 часто спостерігають надмірні відповіді Т-лімфоцитів і секрецію прозапальних цитокінів [98-103]. Отже, піридоксин може зменшувати цитокіновий шторм і запальні пошкодження органів у пацієнтів із COVID-19.

**Вітамін В<sub>12</sub> (ціанкобаламін)** є необхідним для утворення еритроцитів, нормального функціонування нервової системи, синтезу мієліну, росту клітин і швидкого синтезу ДНК [104-107]. Активними формами вітаміну В<sub>12</sub> є гідрокси-, аденозил- та метилкобаламін. Вітамін В<sub>12</sub> діє як модулятор кишкової мікробіоти; за низьких його рівнів збільшується утворення метилмалонової кислоти й гомоцистеїну, що стимулює запалення, утворення активних форм кисню й окислювальний стрес [108]. Гіпергомоцистеїнемія спричиняє ендотеліальну дисфункцію, активацію тромбоцитів і каскади коагуляції, мегалобластну анемію, порушення цілісності мієлінової оболонки та зниження імунних відповідей [109-112]. SARS-CoV-2 може втручатися в метаболізм вітаміну В<sub>12</sub>, порушуючи проліферацію кишкових бактерій. З огляду на це можна припустити, що симптоми дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>, як-от підвищені окислювальний стрес й активність лактатдегідрогенази, гіпергомоцистеїнемія, активація каскадів коагуляції, вазоконстрикція, ниркова та легенева васкулопатія, є пов'язаними з COVID-19 [113, 114]. Крім того, дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> може призводити до розладів дихальної, шлунково-кишкової та центральної нервової систем [115]. У нещодавньому дослідженні було встановлено, що призначення метилкобаламіну зменшує зумовлені COVID-19 симптоми й ураження внутрішніх органів [116]. Інше клінічне дослідження продемонструвало, що пацієнти з COVID-19, які приймали вітамін В<sub>12</sub> (500 мкг), вітамін D (1000 МО) і магній, мали легші симптоми хвороби, рідше потребували оксигенотерапії та госпіталізації до відділення інтенсивної терапії [117].

У нещодавній статті колектив авторів із США, Великої Британії, Австралії й інших країн зазначає, що вітаміни групи В не лише допомагають будувати й підтримувати здорову імунну систему, а й можуть попереджувати COVID-19 і зменшувати симптоми хвороби [118]. Вітаміни групи В модулюють імунну відповідь шляхом зниження рівнів прозапальних цитокінів і надмірного запалення, зменшують порушення дихання та шлунково-кишкові розлади, а також попереджують гіперкоагуляцію, що може покращувати наслідки та скорочувати термін госпіталізації в пацієнтів із COVID-19.

### Значимість для нервової системи

**Вітамін В<sub>1</sub>** давно відомий своєю визначною роллю в нормальному функціонуванні нервової системи. Зв'язок між дефіцитом тіаміну та розвитком фатальних станів, як-от бері-бері (синдром ураження периферичної нервової системи з поліневритом і кардіоваскулярними проявами) і нейропсихіатричний синдром Верніке-Корсакова (енцефалопатія з психозом), були описані ще в середині ХХ сторіччя [119, 120].

Загалом тіамін є необхідним для багатьох фізіологічних функцій, він бере участь у метаболізмі глюкози, підтриманні функціонування клітинних мембран нейронів, синтезі мієліну

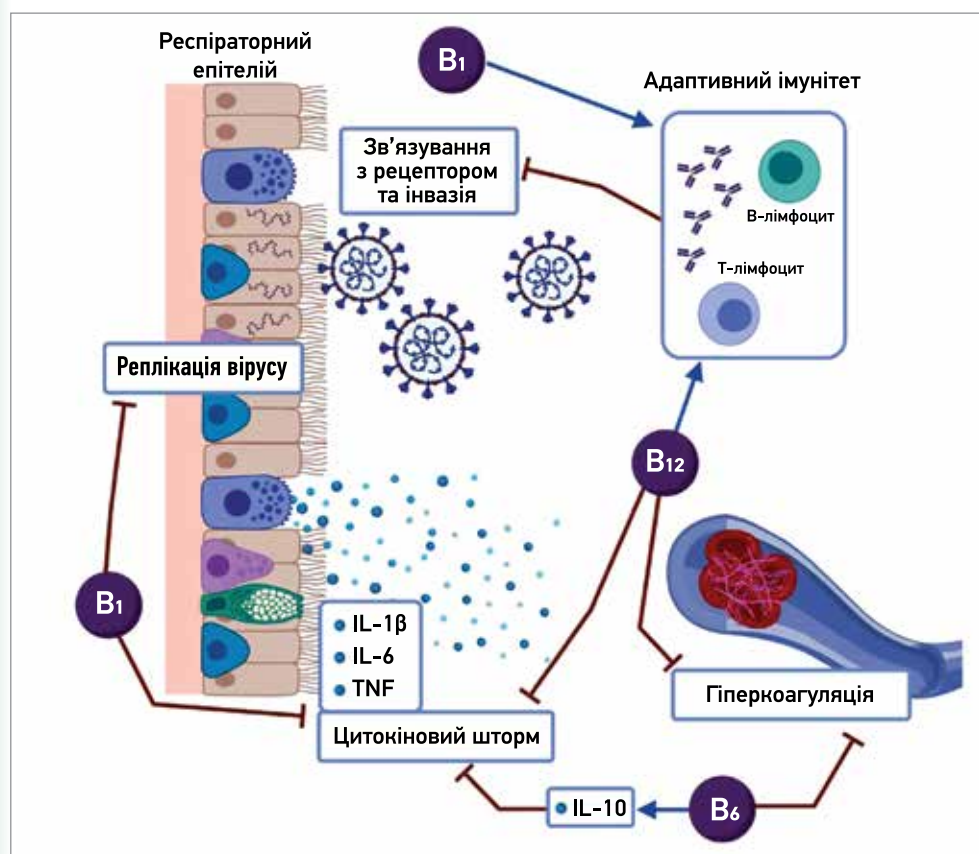


Рис. Роль вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> та В<sub>12</sub> у протидії інфекції SARS-CoV-2 (Shakoov H. et al., 2020; зі змінами)

й багатьох нейротрансмітерів (ацетилхоліну, серотоніну,  $\gamma$ -аміномасляної кислоти тощо) [121-125]. Однак чи не найважливішою функцією цього вітаміну вважають участь у клітинному енергетичному метаболізмі, де він є кофактором перетворення вуглеводів і допомагає постачати енергію нервовим клітинам [126, 127]. Постійне постачання енергією є необхідним, оскільки нервові клітини, особливо в головному мозку, споживають її у великій кількості для виконання своїх функцій, але самі не можуть зберегти високоенергетичні сполуки [128]. Якщо говорити докладніше, тіамін робить можливим біохімічні реакції в продукуючих енергію процесах – пентозофосфатному шляху, гліколізі й циклі Кребса. Ці процеси постачають нервовим клітинам енергію у вигляді аденозинтрифосфату (АТФ) або нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ), які, своєю чергою, необхідні для численних інших процесів і реакцій у нервах [129-131]. Завдяки цьому тіамін опосередковано забезпечує енергетично витратний синтез нуклеїнових кислот, нейротрансмітерів і мієліну. Оскільки вищезазначені метаболічні шляхи не лише продукують енергію, а й виконують відновлювальну функцію, тіамін також має антиоксидантні, а відтак, протекторні властивості в нервових клітинах [132, 133].

Крім коферментних функцій, тіамін безпосередньо бере участь у нервовій стимуляції неферментними шляхами, пов'язаними з втручанням у структуру та функцію клітинних мембран і здатністю регулювати іонні канали [134-137]. Завдяки антиоксидантним властивостям тіамін може попереджувати пошкодження нервових клітин унаслідок гіперглікемії [138, 139].

Оскільки вітамін  $B_1$  є необхідним для вироблення енергії (АТФ і НАДФ) і нормального функціонування нервових клітин, його дефіцит може спричинити пошкодження і загибель нейронів [140]. Неврологічні прояви нестачі тіаміну включають сплутаність свідомості, психомоторну загальмованість, порушення пам'яті й інших когнітивних функцій; ці симптоми також спостерігаються в пацієнтів, які одужали від COVID-19 [141, 142]]. Слід зазначити, що серед пацієнтів із ЦД 2 типу, які є вразливою популяцією щодо тяжких наслідків COVID-19, поширеність дефіциту вітаміну  $B_1$  досягає 98% [143].

**Вітамін  $B_6$**  як кофермент бере участь у понад 140 біохімічних процесах [144-146]. Піридоксин є необхідним для синтезу нейротрансмітерів, зокрема дофаміну, серотоніну й ГАМК [145, 147, 148]. Вважають, що нейропротекторна роль цього вітаміну пов'язана з його здатністю регулювати глутаматергічну систему, тобто рівні ГАМК і глутамату [144, 145, 149]. ГАМК є головним гальмівним нейротрансмітером, і її дефіцит може призводити до тяжких наслідків, як-от судомні напади. У дослідженнях лікування ГАМК або піридоксином знижувало судомну активність [144, 150]. Крім того, призначення піридоксину зменшує ексайтотоксичність нейротоксину домоєвої кислоти [151]. Активна форма вітаміну  $B_6$  – П5Ф – є кофактором у синтезі сфінголіпідів, з якого складається мієлінова оболонка нервів.

В умовах дефіциту вітаміну  $B_6$  порушується баланс нейротрансмітерів, що проявляється погіршенням когнітивної функції, конвульсивними судомними нападами, депресією та передчасним старінням нейронів. На периферичному рівні виникають тунельні синдроми й сенсорна поліневропатія [144, 145, 152]. Дефіцит вітаміну  $B_6$  властивий групам ризику щодо COVID-19 – пацієнтам із ЦД (особливо 1 типу), особам похилого віку, пацієнтам із хронічними системними запальними захворюваннями [153-155].

**Вітамін  $B_{12}$** , крім визначної участі в гемопоезі, також відіграє есенціальну роль у багатьох біохімічних реакціях, які підтримують або відновлюють здоров'я нервової системи [156-161]. Так, ціанкобаламін є необхідним для синтезу ДНК олігодендроцитами та мієліну, забезпечує регенерацію нервів після пошкодження. Крім того, він залучений у метаболізм гомоцистеїну, обмінні реакції у нервах (трансметилювання), вироблення енергії, процеси дозрівання клітин. Рівні ціанкобаламіну впливають на кількість відновленого глутатіону – потужного антиоксиданта, тому нестача цього вітаміну наражає клітини на окислювальний стрес [156].

Дефіцит ціанкобаламіну може маніфестувати різноманітними симптомами – від легких проявів до станів, які загрожують життю [157-164]. Неврологічними проявами є склероз спинного мозку, поліневрити, нейропатія, мієлопатія, атрофія очного нерву й розлади когнітивної функції, зумовлені порушенням синтезу нейротрансмітерів,

стоншенням мієлінової оболонки, підвищеним утворенням гомоцистеїну й метилмалонової кислоти. Демієлінізація залучає периферичні й центральні нерви; особливо страждають довгі шляхи білої речовини задніх і латеральних стовпів спинного мозку, які містять сенсорні волокна, але також уражаються рухові волокна. Клінічно це може

проявлятися симетричною дизестезією, спастичним пара- або тетрапарезом, парестезіями, онімінням кінцівок, труднощами з виконанням повсякденних справ. Дефіцит вітаміну  $B_{12}$  є поширеним серед осіб похилого віку (30-40%), що є наслідком мальабсорбції, а також серед пацієнтів із ЦД 2 типу, які приймають метформін [165, 166].

З огляду на виражену нейротропність вірусу SARS-CoV-2, небезпеку гострих і довготривалих неврологічних ускладнень COVID-19, а також з урахуванням обнадійливих даних пілотних клінічних досліджень застосування вітамінів групи В, передусім нейротропних ( $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), було запропоновано як потенційно ефективна, безпечна і доступна стратегія для профілактики та зменшення симптомів інфекції SARS-CoV-2 [11].

Профілактичне або лікувальне призначення нейротропних вітамінів групи В може бути особливо корисним пацієнтам із ЦД 1 і 2 типу й особам похилого віку, які часто мають дефіцит цих вітамінів і є групою ризику щодо тяжких наслідків COVID-19, а також особам молодого віку, в яких найчастіше спостерігають довготривалі неврологічні ускладнення COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

37

# МІЛЬГАМА®

## ін'єкції, таблетки

### Якість. Досвід. Визнання.

- **Стойка комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі<sup>1</sup>**
- **Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мільгами таблетки<sup>2</sup>**
- **Курс терапії: 10 ампул, потім 1 таблетка/добу не менше 2 міс.<sup>3</sup>**



1. Зайченко А.В. «Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгама® ампулы», МНЖ, №1/2015.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Мильгама® таблетки.

3. Смирнова Н.К., Барінов А.Н. «Лечение невропатической боли при радикулопатии», МЗЖ, №5/2014.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® ампули. Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну В, у комбінації з вітаміном В<sub>12</sub> та/або вітаміном В<sub>6</sub>. **Склад.** 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанкобаламіну 500 мкг, лідокаїну 10 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, поліневропатії (діабетична, алкогольна), коричневий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; гострі порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованої серцевої недостатливості. **Спосіб застосування та дози.** По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. **Лікарські ефекти.** Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В<sub>6</sub> щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нудоти, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювотня, діарея, біль у животі; підвищення кислотності шлункового соку. З боку мієліної системи: реакції гіперчутливості (ширші висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вульри висипання; вкрай рідко – генералізований ексfolіативний дерматит; ангіоневротичний набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП. №UA/8049/02/01 від 05.07.2013 до 05.07.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну В, у комбінації з вітаміном В<sub>12</sub> та/або вітаміном В<sub>6</sub>. **Склад.** 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** При неврологічних захворюваннях, зумовлених дефіцитом вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Примом вітаміну В<sub>6</sub>**, протипоказаний при вираженій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. **Рекомендована доза становить 1 таблетку на добу.** В індивідуальних випадках дозу підвищують застосовуючи по 1 таблетці 3 рази на добу. Таблетки слід приймати щільно, запиваючи рідиною, після прийому їжі. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально у кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тижні) приймається рішення щодо скорочення та зменшення дози препарату. **Лікарські ефекти.** З боку травного тракту: нудота, блювотня, діарея, біль у животі; підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахикардія. З боку мієліної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок; свербіж; кропив'янка. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У вкрай рідких випадках – шоківий стан. **Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах більше ніж 50 мг вітаміну В<sub>6</sub> щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, запаморочення, головного болю.** Категорія відпуску. Без рецепта. РП. МОЗ України № UA/8049/01/01 від 13.05.2013 до 13.05.2018. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62. E-mail: info@voeagpharma.kiev.ua, www.voeagpharma.kiev.ua

