

Довгострокові наслідки перенесеної інфекції COVID-19 та шляхи корекції неврологічних і когнітивних порушень

У рамках XII Міжнародної науково-практичної конференції «Мультиmodalні механізми профілактики, патогенезу та терапії цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань», яка тривала протягом 21-23 квітня, відбулося засідання «Проблеми когнітивних та психоемоційних порушень у неврології». Інтерес слухачів зумовила лекція професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Марини Анатоліївни Тріщинської «COVID-19 та неврологічні порушення. Що робити?». Доповідка зупинилася на актуальних даних сучасних досліджень, поділилася власним клінічним досвідом і запропонувала тактику лікування, засновану на патогенетичних підходах пацієнтів з неврологічними порушеннями, які з'явилися внаслідок перенесеної коронавірусної інфекції.



М.А. Тріщинська

Шляхи потрапляння вірусу SARS-CoV-2 до клітини

Вірус SARS-CoV-2, що спричиняє нову коронавірусну хворобу (COVID-19), потрапляє до клітин через рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). В людини АПФ-2 експресується в більшості органів і тканин організму, серед яких найуразливішими є нижні відділи дихальних шляхів, серце, кишечник, нирки, судини. Окрім того, АПФ-2 експресується нейронами, гліальними клітинами, ендотеліоцитами. Найнесприятливіші наслідки спостерігаються за проникнення вірусу в ендотеліоцити судин головного мозку (Gusev E.I. et al., 2021).

Роль АПФ-2

Функція АПФ-2 полягає, зокрема, в конвертації ангіотензину II в ангіотензин 1-7, який чинить протилежну ангіотензину II дію – судинорозширювальну. Внаслідок потрапляння вірусу до клітини рецептори АПФ-2 блокуються; саме це унеможливорює інактивацію ангіотензину II, через що гормон накопичується в кров'яному руслі та діє як негативний фактор, оскільки за відсутності ангіотензину 1-7 порушується баланс у судинній системі.

Патогенез COVID-19

Серед патогенетичних механізмів вірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, одним з основних є мікроваскулярне запалення, тобто ендотеліїт (ураження ендотелію дрібних судин), що є специфічною ознакою COVID-19. Так, результати дослідження Z. Varga та співавт. (2020) доводять наявність вірусних елементів в ендотеліальних клітинах з доказами їхньої загибелі.

Цей патологічний процес передбачає: ✓ швидку судинну відповідь дрібних судин у вигляді запалення і тромбозу капілярів;

✓ індукцію експресії прокоагулянтних білків, зокрема тканинного фактора, який ініціює зовнішній шлях згортання крові;

✓ активацію ендотелію (експресію фактора фон Віллебранда, Р-селектину, утворення та вивільнення цитокінів);

✓ гіперзапалення (або «цитокіновий шторм») – підвищення рівня прозапальних маркерів (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну (IL)-1, IL-6), які асоціюються з тяжким перебігом хвороби та високою смертністю (Gusev E.I. et al., 2021).

Як запалення, так і гіперкоагуляція зумовлюють тромбоутворення в різних судинних руслах. Логічно припустити, що одним із частих тяжких ускладнень є ішемічний інсульт, особливо в осіб, які належать до груп ризику: пацієнти з гіпертонією, дисліпідемією, цукровим діабетом, атеросклерозом (Rajdev K. et al., 2020).

Патогенез ураження нервової системи при COVID-19

Ураження нервової системи (НС) при COVID-19 відбувається двома шляхами – через нюховий нерв або будь-який периферичний нерв із цитоплазматичним током (Chen X. et al., 2021).

Крім того, ендотеліїт, який, як уже зазначалося, є патогномонічною ознакою COVID-19, специфічним механізмом проникнення і ураження НС додатково до перелічених факторів ризику. Так, зв'язування вірусу з рецепторами АПФ-2 в капілярах ендотелію спричиняє руйнування гематоенцефалічного бар'єра (Reddy S.T. et al., 2020; Zubair A.S. et al., 2019).

Марина Анатоліївна зупинилася на таких механізмах ураження центральної НС (ЦНС) при коронавірусній інфекції:

1 гіпоксична травма головного мозку (ГМ).

Тяжка пневмонія може зумовити системну гіпоксію, що спричиняє ушкодження мозку. Периферична вазодилатація, гіперкапінія, гіпоксія, анаеробний метаболізм з накопиченням токсичних сполук, набряк нейронів і набряк мозку зрештою зумовлюють неврологічні порушення;

2 імуноопосередкована травма ГМ. «Цитокіновий шторм» з підвищеним рівнем запальних цитокінів спричиняє ушкодження ендотеліальних клітин та органів-мішеней, зокрема ГМ (Imran Ahmad and Farooq Azam Rathore, 2020).

Анатомічні мішені в ЦНС і неврологічні клінічні прояви COVID-19

Найуразливішими до згубного впливу вірусу SARS-CoV-2 є олігодендроцити, які відповідають за мієлінізацію, тому очікувано, що в хворих з неврологічними проявами коронавірусної інфекції можуть спостерігатися прояви демієлінізації нервових волокон, що діагностується за допомогою нейровізуалізаційних методів обстеження (Wardlaw J.M. et al., 2019).

Також звертає на себе увагу ураження астроцитів, які відповідають за метаболізм нейронів і нейромедіаторів. Так, в уражених вірусом астроцитах порушувалися енергетичний метаболізм, обмін ключових білків

і метаболітів, задіяних для трофіки нейронів і біогенезу нейротрансмітерів (наприклад, γ-аміномасляна кислота), що знижує життєздатність нейронів. Більше половини пацієнтів зі схожими порушеннями продовжують проявляти неврологічні симптоми навіть через 3 міс після початку захворювання, коли вірус уже не визначається (Crunfli F. et al., 2020).

На сьогодні виокремлюють найактивніші зони, в яких розташована найбільша кількість рецепторів до АПФ-2, отже, й мішеней для впливу коронавірусу – моторна кора (задня поясна кора – лімбічна система), шлуночки ГМ, чорна речовина, нюхові цибулини. Також під загрозою ураження середня скронева звивина, що відповідає за слухові та вербальні функції, вентролатеральна зона стовбура ГМ, ядро одиночного шляху – одне з ядер довгастого мозку та дорзальні моторні ядра, тобто це ураження парасимпатичної НС (Zubair A.S. et al., 2020). Слід зазначити, що вірус SARS-CoV-2 уражає як нейрони, так і мікроглію.

Спікерка наголосила, що за рахунок накопичення в кров'яному руслі ангіотензину II на тлі коронавірусної інфекції підвищується проникність ендотеліального шару. Отже, існує ризик розвитку не лише ішемічних інсультів за рахунок тромбоутворення, а й геморагічних, частка яких у загальній популяції складає до 6% випадків (Rajdev K. et al., 2020).

Великі ішемічні та дрібні розповсюджені осередки можуть розвиватися як за 6 днів до класичної маніфестації коронавірусної хвороби, так і протягом 1 міс після початку захворювання. Уражається не тільки ЦНС, а й периферична НС (Paterson R.W. et al., 2020).

Неврологічна маніфестація COVID-19 може мати різноманітні прояви; найрозповсюдженішими є ураження кортико-спинальних шляхів, тобто моторної функції, енцефалопатія, інсульт, порушення свідомості (Zubair A.S. et al., 2020). Пацієнти найчастіше скаржаться на головний біль, аносмію і зниження відчуття смаку тощо (рис.). Окрім того, хворі можуть тривало спостерігати «туман у голові», нездатність до тривалої концентрації уваги, тривогу, когнітивні розлади (Padda I. et al., 2020).

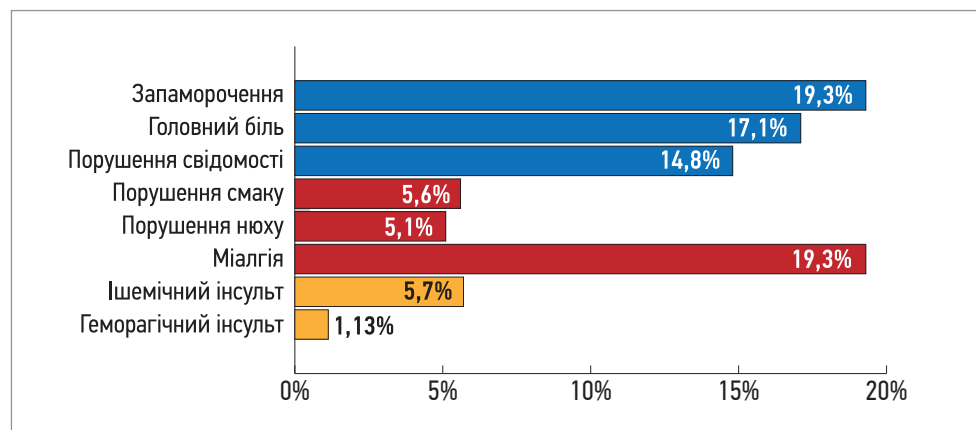


Рис. Неврологічні прояви при COVID-19 (Padda I. et al., 2020)

Згідно з висновками А.Е. Budson (2021), понад 40% пацієнтів з COVID-19 від початку захворювання демонстрували неврологічні прояви, а в понад 30% з них спостерігалися когнітивні порушення. Результати досліджень дозволяють припустити, що в осіб, які перенесли інфекцію COVID-19 (за попередніми даними, в 7 млн американців і 27 млн людей у всьому світі), можуть бути довготривалі неврологічні наслідки. Найбільше занепокоєння зумовлює кількість свідчень (які лише збільшуються) того, що в багатьох пацієнтів, котрі вижили після коронавірусної хвороби, може спостерігатися легке ураження мозку, що спричиняє когнітивні, поведінкові та психологічні проблеми, які, на жаль, є малодіагностованими.

В дослідженні А. Hampshire та спів-авт. (2020) було проаналізовано дані 84 285 пацієнтів. Науковці намагалися з'ясувати те, чи вплинув перенесений COVID-19 на когнітивні функції. Визначали об'єктивний когнітивний дефіцит при виконанні тестів на вирішення семантичних задач, просторову робочу пам'ять, увагу й емоційний супровід. Згідно з висновками роботи, особи, які одужали, демонстрували значний когнітивний дефіцит відповідно до віку, статі, рівня освіти, доходу, расової та етнічної приналежності та захворювань в анамнезі. Значимі когнітивні розлади відзначали в госпіталізованих пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.

ЩО РОБИТИ?

«Нам необхідно попередити ці симптоми чи сприяти зменшенню їхньої вираженості. Саме тоді ми покладаємося на здатність нейронів до адаптації, тобто на нейропластичність», – зазначила Марина Анатоліївна.

В цьому контексті особливо цікавим є препарат цитиколін (Нейроксон® від Корпорації Arterium, випускається в лікарських формах розчин для ін'єкцій 500 мг/4 мл та 1000 мг/4 мл по 4 мл в ампулі та розчин для перорального застосування, 100 мг/мл по 45 мл у флаконі, виробництва АТ «Галичфарм» та у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат»), ефективність якого доведена при когнітивних порушеннях та ішемічних ураженнях НС (Никонов В. и соавт., 2012). Процес ішемії стимулює нейрогенез, проте ендогенного нейрогенезу недостатньо для відновлення ушкоджень мозку. Цитиколін за тривалого застосування посилює ендогенні механізми, нейрогенез і нейрорегенерацію після ішемії (Szelenberger R. et al., 2020). Дія цитиколіну полягає в інгібуванні апоптозу, покращенні процесів ангиогенезу, гліагенезу, синаптогенезу та модуляції нейротрансмітерів, тобто препарат чинить ефекти, аналогічні тим, які індукуються стовбуровими клітинами (Álvarez-Sabín J. et al., 2013).

Цитиколін сприяє біосинтезу мембран нейронів, отже, й відновленню їхньої цілісності; покращує функціонування іонообмінних каналів і нейрорецепторів; спричиняє зменшення осередків ішемії, вираженості неврологічного дефіциту.

За рахунок впливу не лише на нейрони, а й на гліальні клітини, а також здатності зменшувати негативний вплив ішемічних уражень цитиколін є патогенетично обґрунтованим препаратом вибору при коронавірусній хворобі (Szelenberger R. et al., 2020).

У виробництві Нейроксону від Корпорації Arterium використовується субстанція японської фірми Kyowa Hakko Bio Co. Ltd. Доведена

його терапевтична еквівалентність оригінальному цитиколіну (Никонов В. и соавт., 2012).

Доповідкачка запропонувала слухачам такий режим призначення Нейроксону 1000 мг протягом 1 міс (ін'єкції 10 днів із подальшим переходом на пероральні форми – таблетки чи розчин).

Важливою перевагою Нейроксону, зокрема для лікування пацієнтів з віддаленими неврологічними наслідками перенесеного COVID-19, є можливість тривалого прийому.

Ще один препарат, який слід «взяти на озброєння» під час лікування неврологічних порушень при коронавірусній інфекції, – Тіоцетам®, розчин для ін'єкцій, по 5 мл в ампулі, виробництва

АТ «Галичфарм»; 1 мл розчину містить 100 мг пірацетаму та 25 мг морфолініевої солі тіазотної кислоти. Препарат чинить ноотропну й антиішемічну дію; його доцільно призначати у віддалений період. Тіоцетам® покращує метаболізм нейронів в умовах хронічної гіпоксії та поліпшує когнітивні функції (зменшує вестибулярні розлади, сприяє покращенню / відновленню пам'яті та концентрації уваги). Призначення Тіоцетаму є обґрунтованим і суттєво поліпшує якість життя пацієнтів, оскільки більшість з них у віддалений постковідний період скаржаться саме на зазначені симптоми.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



ТІОЦЕТАМ® – ФОРМУЛА ВІДРОДЖЕННЯ

- **ЗМЕНШЕННЯ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ**
- **ЗМЕНШЕННЯ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ**
- **ВІДНОВЛЕННЯ ПАМ'ЯТІ**
- **ПОКРАЩЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТА УВАГИ**
- **ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ**

Склад:
1) Розчин для ін'єкцій. Діючі речовини: 1 мл розчину містить морфолініевої солі тіазотної кислоти в перерахуванні на 100% речовину – 25 мг, що еквівалентно 16,6 мг тіазотної кислоти; пірацетаму – 100 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій;
2) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Діючі речовини: 1 таблетка містить пірацетаму у перерахуванні на 100% речовину, 400 мг, морфолініевої солі тіазотної кислоти, у перерахуванні на 100% речовину, 100 мг, що еквівалентно 66,6 мг тіазотної кислоти; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, маніт, цукор-пудра, магнію стеарат, повідон, суміш для покриття «Opadray II Yellow» 33 G22623 (гіпромелоза, лактоза, моногідрат, титану діоксид (E 171); поліетиленгліколь (макрогол) 3000; триацетин; хіноліновий жовтий (E 104); жовтий захід FCF (E110); заліза оксид жовтий (E 172); індигокармін (E 132)).
Фармакотерапевтична група. Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X.

Показання: Розчин для ін'єкцій. Лікування ішемічного інсульту та його наслідків, таких як порушення мовлення, психічні та соматичні розлади, зниження активності, порушення емоційної сфери; лікування (у відновлювальному періоді) судинної, токсичної та травматичної енцефалопатії; усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації, діабетична енцефалопатія.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Транзиторні і хронічні порушення мозкового кровообігу, зумовлені атеросклерозом судин головного мозку та порушеннями мозкового кровообігу у минулому. Препарат також показаний при порушеннях мозкового кровообігу, порушеннях обмінних процесів мозку, зумовлених черепно-мозковими травмами, інтоксикаціями, діабетичною енцефалопатією, а також у реабілітаційний період ішемічного інсульту.

Протипоказання: Індивідуальна гіперчутливість до пірацетаму та/або тіазотної кислоти, а також до будь-якого іншого компонента препарату, термінальна стадія ниркової недостатності, хворя Хантингтона, гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом.

Спосіб застосування та дози. При ішемічному інсульті та для лікування його наслідків призначати по 20–30 мл препарату, розведеного у 100–150 мл 0,9% розчину натрію хлориду, і вводити в/в крапельно 1 раз на добу. Курс лікування становить 2 тижні. Для лікування енцефалопатії та усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації призначають в/м 5 мл препарату 1 раз на добу протягом 10–15 діб. При діабетичній енцефалопатії по 5 мл в/м 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим призначенням по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 45 днів за 30 хв до прийому їжі.

Побічні реакції:
- з боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, загальна слабкість;
- з боку травного тракту: нудота, блювання;
- з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок;
- з боку серцево-судинної системи: зниження артеріального тиску;
- з боку вестибулярної системи: головокружіння;
- загальні розлади і порушення у місці введення: гіперемія шкіри та свербіж у місці введення.

У хворих можливий розвиток побічних реакцій, зумовлених окремими компонентами препарату – пірацетамом та тіазотною кислотою. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Тіоцетам®, розчин для ін'єкцій; ЛЗ Тіоцетам® форте, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

Для використання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Виробники: АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8); АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Р.П.: UA/6941/01/01 необмежений з 12.06.2017; № UA/0693/02/01 необмежений з 18.02.2015.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.05.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

Ближче до людей

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

ARTERIUM

НЕЙРОКСОН®

NEUROXON®

ЮВЕЛІРНЕ ВІДНОВЛЕННЯ МОЗКУ

Міжнародне непатентоване найменування: citicoline*

Показання: інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції:** побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10–<000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм:** у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 крап./хв. **Особливості застосування для пероральних форм:** пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу). Виробники: * АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м.Київ, вул. Саксаганського, 139) – Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою упаковкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) – Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування). *Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкції для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 необмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01 необмежений з 15.02.2017; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.05.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM