

Психоневрологические нарушения в структуре постковидного синдрома

А. А. Солдатенко¹, Л. Н. Гуменюк², Ю. В. Бобрик²

¹ Медицинский центр «Авиценна», Симферополь, Россия

² Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»), Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обобщение и систематизация представлений о патофизиологических механизмах развития астенического синдрома на фоне перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. В работе проанализированы научные статьи и монографии, посвященные этиопатогенезу постковидного астенического синдрома (ПКАС). Поиск осуществлялся по ключевым словам «COVID-19», «постковидный синдром», «психоневрологические нарушения», «астенический синдром» с использованием баз данных PubMed, Medline, eLibrary.ru.

Результаты и обсуждение. Систематизированы представления о клинической структуре ПКАС, представлены механизмы проникновения вируса SARS-CoV-2 в нервную систему, освещены современные взгляды в отношении молекулярных механизмов развития неврологической симптоматики у реконвалесцентов COVID-19. Описаны ключевые патогенетические звенья ПКАС, включая иммунные девиации, ассоциированные с нарушением цитокинового баланса, реакции окислительного и нитрозативного стресса с последующей активацией анаэробных метаболических путей в мозговой и мышечной тканях; нейрометаболические изменения, сопровождающиеся дисфункцией серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и ГАМК-ергической систем.

Заключение. Анализ данных мировой литературы, а также собственный клинический опыт позволяют заключить, что психоневрологические нарушения, ассоциированные с инфекцией COVID-19, носят многогранный комплексный характер и сопровождаются весьма вариативной симптоматикой. При этом существующая фрагментарность знаний в отношении патомеханизмов психоневрологических нарушений на фоне COVID-19 диктует настоятельную необходимость продолжения дальнейших исследований в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, постковидный синдром, психоневрологические нарушения, астенический синдром, окислительный стресс, цитокиновый профиль, нейромедиаторные нарушения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Psychoneurological disorders in the stage of post-COVID syndrome

A. A. Soldatenko¹, L. N. Gumenyuk², Yu. V. Bobrik²

¹ Avicenna Medical Center, Simferopol, Russia

² Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute named after S. I. Georgievsky (structural unit V. I. Vernadsky Crimean Federal University), Simferopol, Russia

SUMMARY

Aim. Generalization and systematization of ideas about the pathophysiological mechanisms of asthenic syndrome development against the background of COVID-19.

Materials and methods. The work analyzed scientific articles and monographs devoted to the etiopathogenesis of post-COVID asthenic syndrome (PCAS). The search was carried out by the keywords «COVID-19», «post-COVID syndrome», «psychoneurological disorders», «asthenic syndrome» using the PubMed, Medline, eLibrary.ru databases.

Results and discussion. The ideas about the clinical structure of PCAS are systematized, the mechanisms of penetration of the SARS-CoV-2 virus into the nervous system are presented, modern views on the molecular mechanisms of the development of neurological symptoms in COVID-19 convalescents are highlighted. The key pathogenetic links of PCAS are described, including immune deviations associated with cytokine imbalance, oxidative and nitrosative stress reactions with subsequent activation of anaerobic metabolic pathways in brain and muscle tissues; neurometabolic changes accompanied by dysfunction of the serotonergic, dopaminergic, noradrenergic and GABAergic systems.

Conclusion. Analysis of world literature data, as well as our own clinical experience, allows us to conclude that psychoneurological disorders associated with COVID-19 infection are multifaceted and complex and are accompanied by highly variable symptoms. At the same time, the existing fragmentary knowledge regarding the pathomechanisms of psychoneurological disorders against the background of COVID-19 dictates an urgent need to continue further research in this area.

KEYWORDS: COVID-19, post-Covid syndrome, neuropsychiatric disorders, asthenic syndrome, oxidative stress, cytokine profile, neurotransmitter disorders.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Благодаря стремительному развитию медицинской науки с момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) достигнуты значительные успехи в лечении и профилактике заболевания, приумножены знания, касающиеся патофизиологии заболевания [1].

Между тем, несмотря на накопленный пул исследований в рамках указанной темы, остается много нерешенных вопросов, касающихся особенностей клинических вариантов и гетерогенности отдаленных последствий COVID-19.

Показано, что постковидный период у пациентов характеризуется различными неврологическими проблемами, такими

как нарушение обоняния, извращение вкусовых ощущений, полинейропатия, вестибулопатия. По различным данным, от 23 до 82 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, предъявляют жалобы, связанные с психопатологическими и неврологическими расстройствами [2–4]. При этом длительность сохраняющихся нарушений со стороны центральной и периферической нервной системы после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 может широко варьировать.

Особую проблему в постковидном периоде представляет развитие астенического синдрома (ПКАС), представляющего собой сложное гетерогенное патологическое состояние, клинически проявляющееся общей слабостью, повышенной утомляемостью, психоэмоциональными расстройствами (тревожность, внутреннее напряжение, раздражительность и др.), когнитивным дефицитом (снижение памяти, рассеянность и др.), инсомнией, неспецифическими вегетативными нарушениями (гипервентиляция, тахикардия, гипергидроз и др.) и болевыми феноменами (миалгии, головные боли напряжения и др.). В зарубежной литературе для обозначения астенических расстройств используется термин «синдром хронической усталости» (СХУ), критериями для постановки которого являются постоянная слабость, продолжающаяся не менее 6 месяцев, значительно ограничивающая уровень активности.

Несмотря на существование многих сходных клинических проявлений астенического синдрома и СХУ, в одном из документов, опубликованных Национальным институтом здравоохранения Великобритании (NICE), подчеркивается, что рекомендации по лечению пациентов с СХУ не следует применять для лечения пациентов с постковидной утомляемостью.

Недооцененный вклад ПКАС в формирование физического и психологического благополучия пациента становится причиной прогрессирования симптоматики, декомпенсации имеющихся соматических и психоневрологических заболеваний, что в последующем оказывает влияние на трудоспособность и качество жизни населения.

Несмотря на широкую распространенность и медико-социальную значимость постковидных психоневрологических нарушений, многие аспекты, касающиеся патогенеза, клинических проявлений, методов диагностики и лечения ПКАС остаются предметом дискуссий. Недостаточная разработанность темы и ограниченное количество работ, посвященных патофизиологии постковидных психоневрологических нарушений, обуславливает на сегодняшний день отсутствие единой теории, способной объяснить механизм развития ПКАС. Не существует и четких алгоритмов ведения пациентов с ПКАС, а существующие подходы к лечению не дают долгосрочного устойчивого клинического эффекта. Представляется, что более совершенное понимание патофизиологии откроет большую перспективу для разработки диагностических алгоритмов и появления новых эффективных стратегий терапии.

Таким образом, целью данного обзора стали обобщение и систематизация представлений о патофизиологических механизмах развития астенического синдрома на фоне перенесенного COVID-19.

Материалы и методы

В ходе работы были проанализированы научные статьи и монографии, посвященные этиопатогенезу ПКАС.

Поиск осуществлялся по ключевым словам «COVID-19», «постковидный синдром», «психоневрологические нарушения», «астенический синдром» с использованием баз данных PubMed, Medline, eLibrary.ru.

Результаты и обсуждение

Клинические особенности ПКАС. В систематическом обзоре и метаанализе, включающем в общей сложности 81 исследование по вопросам эпидемиологии постковидных психоневрологических нарушений, показано, что в 32 % случаев у пациентов, перенесших COVID-19, развиваются симптомы астении [5]. В отношении эпидемиологии заболевания большой практический интерес представляет исследование из клиники Мэйо (США), посвященное оценке различных психических и иных нарушений после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. В указанной работе были проанализированы данные 100 пациентов, обратившихся в клинику спустя 93,4±65,2 дня после заражения COVID-19 и не имеющих хронических патологий в анамнезе. Как свидетельствует цитируемая работа, самыми частыми причинами для обращения к врачу в постковидном периоде являются утомляемость (80 %), когнитивные расстройства (45 %), хронобиологические нарушения (30 %) и психопатологическая симптоматика (26 %) [6].

Анализ доступной литературы позволил выделить еще несколько зарубежных оригинальных исследований, в которых изучались различные астенические проявления. Так, частота встречаемости ПКАС в них колеблется от 17,5 [7] до 64 % [8], а у пациентов-реконвалесцентов COVID-19, прошедших через отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), – 72 % [8]. Так, Halpin S. et al. было обследовано 100 пациентов спустя 1–2 месяца после стационарного лечения по поводу COVID-19. Показано, что в группе обследуемых лиц ПКАС был диагностирован в 64 % случаев, бессонница – в 31 %, нарушение памяти – в 18 %, а тревожное расстройство – в 23 % [8]. Аналогичная работа Huang C. et al., включавшая 1733 реконвалесцентов COVID-19, обследованных спустя 6 месяцев после выписки, указывает на наличие астении у 63 % пациентов, инсомнии – у 26 % и симптомов тревоги – у 23 % [9].

В этом контексте особого внимания заслуживает клинический полиморфизм ПКАС, который обусловлен не столько индивидуальными биологическими особенностями организма, сколько многокомпонентностью патогенеза патологии.

Механизмы нейротоксического действия SARS-CoV-2.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что ПКАС связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19.

Так, в основе одной из гипотез, объясняющих формирование отдаленных психоневрологических последствий COVID-19, лежит персистирующая дисфункция ствола мозга, обусловленная экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE 2) и нейропилина 1 (NRP1), являющихся «точками входа» для вируса SARS-CoV-2 [10, 11]. Наличие описанных рецепторов в таких областях головного мозга, как поясная извилина, моторная кора, черная субстанция, желудочки, обонятельная луковица, средняя височная извилина, ядра ствола головного мозга, наряду с активным кровоснабжением данных структур в полной мере способствуют реализации нейротропного и нейроринвазивного потенциала SARS-CoV-2 [12–16].

С начала пандемии в литературе было описано несколько путей проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС. Один из них – ольфакторный путь, реализующийся посредством ретроградного перемещения вируса от рецепторов по аксонам обонятельных нервов в головной мозг [17]. Второй возможный путь – клеточная инвазия. Данный механизм хорошо изучен учеными на примере ВИЧ-инфекции и в литературе носит название «троянский конь». Суть данного механизма сводится к инфицированию иммунных клеток (лимфоцитов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда) с последующим их проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [18]. Имеющиеся экспериментальные исследования *in vitro* демонстрируют, что указанные иммунocyты могут служить резервуаром для SARS-CoV-2 и опосредовать распространение вируса в другие ткани [19]. Еще один механизм поражения ЦНС при COVID-19 может быть ассоциирован с прямым инфицированием вирусом эндотелиальных клеток церебральных сосудов, экспрессирующих на своей поверхности ACE2 [20]. Именно гематогенный путь распространения SARS-CoV-2 является наиболее обсуждаемым механизмом, которым можно объяснить развитие психопатологической и неврологической симптоматики у пациентов с COVID-19. Четвертым предполагаемым вариантом проникновения вируса в нервную систему является ретроградный аксональный транспорт от периферических обонятельных нейронов [21].

Роль иммунологических механизмов в патогенезе ПКАС. Согласно последним данным, степень тяжести и выраженность нейропсихических симптомов у пациентов с COVID-19 не зависят от непосредственной активности SARS-CoV-2 в головном мозге. Все больше исследователей сходятся во мнении о том, что психоневрологические нарушения, развивающиеся на фоне перенесенной инфекции COVID-19, в большей степени связаны со вторичными механизмами повреждения ЦНС.

Показано, что развитие «цитокинового шторма», отражающего интенсивность системной воспалительной реакции организма, может приводить к повреждению ГЭБ и последующему дисбалансу иммунных клеток и медиаторов воспаления [22]. Huber J. D. et al. подчеркивают, что воспаление, возникающее на периферии, может изменять уровень экспрессии плотных контактов, а именно снижать экспрессию окклюдина и повышать экспрессию белков ZO-1, тем самым влияя на проницаемость ГЭБ [23]. Повышенная проницаемость сосудов способствует запуску каскада вторичных нейровоспалительных процессов посредством активации нейрональных, эндотелиальных и глиальных клеток. Возникающее локальное воспаление в головном мозге замыкает патологический порочный круг и способствует развитию клинической симптоматики. Нарушение функционирования нейроваскулярных единиц имеет важнейшее значение в формировании и прогрессировании психоэмоциональных расстройств и когнитивной дисфункции [24]. Поражение вирусом клеток нейроглии сопровождается изменением их морфологии и функционального потенциала в сторону провоспалительного фенотипа. В работе Besteher B. et al. авторы демонстрируют, что у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 концентрация провоспалительных маркеров напрямую коррелирует со структурными изменениями в ткани

головного мозга (снижение перфузии, микроповреждения белого вещества, снижение объема серого вещества) спустя 3 месяца после выздоровления [25].

Таким образом, иммунологические механизмы психоневрологических осложнений на фоне перенесенного COVID-19 сопряжены с развитием нейровоспаления, опосредованного девиацией цитокинов в сторону провоспалительного профиля. При этом цитокины, являясь «дирижерами» межклеточных взаимодействий, выступают либо непосредственными (за счет селективного нейротропизма), либо опосредованными (при нарушении ГЭБ) факторами нейротоксичности.

Известно, что в формировании АС наибольшее значение имеют провоспалительные цитокины – интерлейкины 1-β (IL-1β), 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Эти же цитокины обнаруживаются в повышенных концентрациях у пациентов с затяжным постковидным синдромом [26]. К сожалению, к настоящему времени существует ограниченное количество исследований, оценивающих цитокиновый профиль у пациентов с астеническим синдромом на фоне перенесенного COVID-19. Между тем в работе Berentschot J. C. et al. имеется указание на гиперэкспрессию воспалительных генов в моноцитах, повышение сывороточного IL-6, TNF-α, галектина-9 и CXCL10, а также увеличение количества CD8+ Т-лимфоцитов у пациентов с постковидным СХУ по сравнению с группой контроля [27]. Известно, что медиаторы воспаления (в частности, IL-1β, IL-6 и TNF-α) играют важную роль в сложных когнитивных процессах посредством управления процессами нейромодуляции, нейрогенеза и модификации синаптической пластичности [28].

Описанные изменения цитокинового профиля способны оказывать влияние на синтез и секрецию многих центральных нейротрансмиттеров, включая норадреналин, дофамин, глутамат, серотонин, ГАМК и ацетилхолин, а также на экспрессию нескольких нейропептидов в разных областях мозга. Описаны также метаболические эффекты данных молекул, а именно возможность индуцировать пирогенные реакции в мозге путем синтеза простагландинов [29], а также регулировать работу нейроэндокринных систем, главной из которых является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось [30].

Так, повышенный синтез и высвобождение IL-6 нарушает нейрогенез в гиппокампе, усугубляя течение усталости, прогрессирование психопатологической симптоматики [31]. IL-1β оказывает прямое влияние на экспрессию GluN2B-субъединиц NMDA-рецепторов постсинаптической щели в церебральной коре и гиппокампе [32]. В свою очередь, TNF-α, воздействуя на AMPA-рецепторы, увеличивает высвобождение глутамата из глии. В обоих случаях изменяется метаболизм кальция, потенцируется развитие эксайтотоксичности, которая становится причиной развития клинической психопатологической симптоматики [33].

Дисбаланс оксидантно-антиоксидантных систем и ПКАС. Традиционно ключевое значение в развитии психоневрологических нарушений на фоне COVID-19 отводится и нарушению окислительно-восстановительного баланса, возникающего вследствие повышения концентрации реактивных форм кислорода/азота и истощения антиоксидантных систем защиты. Ранее было показано, что респираторные вирусы способны напрямую оказывать влияние на ферменты

(НАДФН-оксидазы, ксантиноксидазы, NO-синтазы), являющиеся источниками свободных радикалов [34]. В отношении SARS-CoV-2 вопрос о том, является ли активация процессов окислительного и нитрозативного стресса результатом прямого влияния вируса на митохондрии или следствием нарушения внутриклеточного метаболизма на фоне инфекционного процесса, остается дискуссионным.

В исследовании Lin C. W. et al. авторы указывают, что повышение уровня протеазы 3CL-Pro SARS-CoV индуцировала генерацию реактивных форм кислорода и активацию транскрипционного фактора NF- κ B, при этом молекулярные механизмы данного явления в работе не уточняются [35]. Результаты другой публикации демонстрируют ассоциацию гиперэкспрессии белка 3a SARS-CoV с повреждением митохондрий и развитием программируемой гибели клеток [36].

В предыдущих работах было показано, что для проникновения в эритроциты вирус SARS-CoV взаимодействует с рецептором CD 147. Данный процесс сопровождается разрушением гемоглобина и реализацией ферроптоза [37]. Кроме того, еще один возможный механизм увеличения продукции активных форм кислорода связан с повышением активности ангиотензина II и побочной активацией НАДФН-оксидаз. Развивающееся впоследствии нарушение работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (митокАТФ) сопровождается образованием митохондриальной поры и митохондриальным взрывом продукции свободных радикалов [38].

Имеющиеся экспериментальные и клинические работы подтверждают факт повышения у пациентов с ПКАС и СХУ маркеров окислительного стресса и снижение уровня ферментов, обладающих антиоксидантными свойствами. В исследовании Maes M. et al. у пациентов с СХУ после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 сообщалось о повышении уровня перекиси плазмы и окисленных в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности, что свидетельствует о повышенных концентрациях реактивных форм кислорода [39]. В аналогичной работе Петрова Л. В. и соавт. указывают на системное увеличение концентрации малонового диальдегида (MDA) – конечного продукта деградации полиненасыщенных жирных кислот у реконвалесцентов COVID-19 с диагностированным астеническим синдромом [40]. Кластерный анализ, проведенный Zhang G. X. et al., показал, что у 31,7% пациентов с постковидным синдромом наблюдались повышенная окислительная стрессовая токсичность (OSTOX) и снижение антиоксидантной защиты (ANTIOX) на фоне диагностированных симптомов депрессии, тревожности и фибромиалгии. Около 60% различий нейропсихиатрических симптомов постковидного синдрома было объяснено соотношением OSTOX/ANTIOX, показателями температуры тела и SpO_2 . При этом повышение температуры тела было связано с увеличением концентрации С-реактивного белка и уменьшением показателей ANTIOX и цинка, в то время как в случае снижения SpO_2 была установлена прямая корреляция с концентрацией глутатионпероксидазы (Gpx) и обратная – с активностью производства оксида азота (NO) [41].

Таким образом, развивающийся окислительно-восстановительный дисбаланс на фоне COVID-19 влечет за собой нарушение тканевого дыхания, ослабление биосинтеза макроэргических соединений (АТФ), энергетический дефицит

нейрональных структур наряду с повреждением митохондриальных мембран клеток. Одновременно со снижением основной энергетической субстанции клетки – молекулы АТФ в митохондриях – и накоплением восстановленных форм компонентов дыхательной цепи в ишемизированной ткани происходит мобилизация аварийных компенсаторных механизмов с переходом метаболизма на анаэробный путь. Подтверждением этого выступают результаты работы Mueller C. et al. Так, по данным проведенной МР-спектроскопии головного мозга, у пациентов с СХУ в области островка, таламуса и в мозжечке отмечается накопление лактата – ключевого продукта клеточного анаэробного метаболизма. Развитие энергетического дефицита в ЦНС, а также активация процессов анаэробного гликолиза могут объяснять умственное переутомление, развитие когнитивного дефицита и прогрессирование психоэмоциональных расстройств, характерных для пациентов с ПКАС [42]. Стоит отметить, что весьма чувствительными к активации окислительного и нитрозативного стресса являются также митохондрии скелетных мышц. Таким образом, развитие вышеописанных процессов в мышечной ткани приводит к мышечной слабости за счет снижения показателей силы и массы, также характерной для пациентов с СХУ. Hatzigelaki E. et al. при проведении морфологических исследований мышечной ткани пациентов с СХУ обратили внимание на выраженную дегенерацию митохондрий и атрофию мышечных волокон у данной категории пациентов [43].

Роль нейротрансмиттерных изменений в развитии ПКАС. Важную роль в упомянутых процессах играют и нейротрансмиттерные нарушения. Как в случаях цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной патологии центральное значение в формировании когнитивной дисфункции и психопатологической симптоматики лежит изменение интенсивности нейромедиаторного обмена на всех уровнях синаптической регуляции. При этом стоит подчеркнуть, что главными образованиями в контексте патогенеза ПКАС выступают структуры ретикулярной активирующей системы (РАС). Согласно современному представлению, РАС – сложная сеть нейронных цепей, принимающая участие в реализации двигательной функции, модуляции и координировании работы нейроэндокринной, эмоциональной сферы и когнитивных функций [44]. Стоит подчеркнуть, что реализация перечисленных сложнейших форм регуляции опосредуется взаимосвязью РАС с лимбической системой и гиппокампом – центром когнитивных процессов и эмоциональных реакций. Отмеченная координация становится возможной именно благодаря эффекторным функциям нейромедиаторных систем.

Интересно, что недавно было высказано предположение о развитии дисфункции серотонинергической, норадренергической, дофаминергической, ГАМК-ергической на фоне COVID-19. Взаимодействия между рецепторами дофамина и ангиотензина, носящие контррегуляторный характер, наблюдаются в черной субстанции и полосатом теле. Было обнаружено, что ген ACE 2 коэкспрессируется и корегулируется с геном дофа-декарбоксилазы (DDC) в нейрональных клетках, которая является основным ферментом биосинтеза дофамина, серотонина и гистамина. DDC превращает L-3,4-дигидроксифенилаланин в дофамин, который впоследствии преобразуется в норадреналин и адреналин, а L-5-гидрокситриптофан – в серотонин. Эта связь коэкспрессии

и корегуляции между ACE2 и DDC дает возможность функциональной связи между продуктами указанных генов [45]. Следовательно, нарушение экспрессии ACE2, индуцированное SARS-CoV-2, может происходить параллельно дисфункции DDC, что впоследствии потенциально изменяет уровень нейротрансмиттеров у пациентов с COVID-19.

Серотонин является важным моноаминергическим нейротрансмиттером, который действует как стабилизатор настроения и связан с чувством счастья, благополучия и удовлетворенности. Известно, что серотонин играет важную регулируемую роль в нейрогенезе гиппокампа у взрослых. В мозге данный медиатор синтезируется нейронами ядер шва из триптофана под воздействием нейрон-специфических ферментов. Недавние исследования показали, что ACE2 играет важную роль в биосинтезе серотонина (5HT). Есть недавние исследования, которые показывают, что дефицит ACE2 приводит к снижению уровня триптофана в сыворотке крови и снижению уровня серотонина в мозге [46].

Дофамин участвует в исполнительных и волевых функциях, моторном контроле, мотивации, удовольствии/вознаграждении и внимании/концентрации. Дофаминовые рецепторы широко экспрессируются в гиппокампе и субжелудочковой зоне этих двух областей и играют регуляторную роль в процессах нейрогенеза и нейропластичности. Более ранние исследования *in vivo* показывают, что истощение дофамина снижает как пролиферацию, так и выживание нейронных клеток-предшественников в субгранулярной зоне зубчатой извилины [47].

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что дисрегуляция ACE2, индуцированная SARS-CoV-2, может увеличить уязвимость дофаминергических нейронов и впоследствии снизить уровень дофамина [48]. Удаление молекул ACE2 в модели нокаутной мыши вызвало значительное снижение экспрессии мРНК дофамина D1 в черной субстанции [49]. Эти результаты подтверждаются также фактами нарастания патологической симптоматики у пациентов с COVID-19 и сопутствующей болезнью Паркинсона, требующих повышенной заместительной терапии дофамином [50].

Норадреналин является важным катехоламином, который участвует в бдительности, возбуждении, цикле сна и бодрствования, хранении памяти и эмоциях. Он модулирует различные функции гиппокампа, такие как обучение, память и настроение. Норадреналин вместе с другими моноаминергическими нейротрансмиттерами играет важную роль в нейрогенезе взрослых. Снижение регуляции ACE2 на фоне COVID-19 может повлиять на активность DDC из-за соэкспрессии и корегуляции между генами ACE2 и DDC. Это может привести к снижению биосинтеза дофамина и впоследствии норадреналина [45].

Глутамат является преобладающим возбуждающим нейротрансмиттером ЦНС. Он играет ключевую роль как в развитии эмбрионального мозга, так и в нейрогенезе взрослых, регулируя этапы пролиферации, миграции и созревания, а также оказывая трофическое воздействие на развивающиеся нейроны [51].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным ингибирующим нейромедиатором в ЦНС. Она вырабатывается из глутамата под действием ферментов глутамат декарбоксилазы. Дисфункция в ГАМК-ергической системе связана с большим депрессивным расстройством и тревогой. Отсутствие ГАМК-ергической возбудимости

приведет к нарушению созревания нейронов и образования синапсов. В СГЗ ГАМК опосредует деполяризацию клеток-предшественников, которая участвует во включении рецепторов AMPA в незрелые гранулярные клетки, что имеет решающее значение для обучения и формирования памяти.

Показано, что, попадая в мозг, SARS-CoV-2 имеет потенциал для доступа к глутаматергическим и ГАМК-нейронам. Патомеханизм данного процесса неизвестен, однако имеются сведения, что проникновение вируса запускает каскад апоптотических реакций и дисбаланс возбуждающей и тормозной синаптической передачи, что приводит к гибели нейронов [52]. Высвобождение цитокинов из клеток нейроглии также может привести к снижению глутамата и ГАМК [53], в связи с чем краткосрочные и долгосрочные психопатологические и неврологические нарушения у пациентов с COVID-19, по крайней мере частично, могут быть объяснены дисфункцией/дисрегуляцией нейротрансмиссии.

Заключение

Даже после окончания пандемии COVID-19, когда эпидемический процесс стал контролируемым, проблема постковидных нарушений остается актуальной и продолжает привлекать внимание специалистов различных областей. Анализ данных мировой литературы, а также собственный опыт наблюдения позволяют заключить, что психоневрологические нарушения, ассоциированные с инфекцией COVID-19, носят многогранный комплексный характер и сопровождаются весьма вариабельной симптоматикой.

В настоящее время ключевым звеном, определяющим основные параметры патогенеза, клиники и эпидемиологии SARS-CoV-2, является его мутагенез, который неизбежно оказывает влияние на патогенетические особенности инфекционного процесса.

Другое возможное объяснение полиморфизма клинической картины кроется в структурных особенностях SARS-CoV-2. Предполагается, что разнообразная патологическая симптоматика обусловлена множественной тропностью вируса к тканям и гетерогенной иммунной активацией, обуславливающей развитие хронического воспаления.

При этом существующая фрагментарность знаний в отношении патомеханизмов психоневрологических нарушений на фоне COVID-19 диктует настоятельную необходимость продолжения дальнейших исследований в этой области. Более совершенное понимание механизмов развития заболевания на молекулярном уровне откроет большую перспективу для появления новых стратегий терапии с целью повышения результативности лечения пациентов с психоневрологическими нарушениями на фоне перенесенной инфекции COVID-19.

Список литературы / References

1. Carod-Artal F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados*. *Rev. Neurol.* 2021; 72 (11): 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
2. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99 (6): 470–474. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001443
3. Li L. Q., Huang T., Wang Y. Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757
4. Chou S. H., Beghi E., Helbok R. et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (5): e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131

5. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020
6. Vanichkachorn G., Newcomb R., Cowl C.T. et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin. Proc.* 2021; 96 (7): 1782–1791. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.024
7. Simani L., Ramezani M., Darazam I.A. et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J. Neurovirol.* 2021; 27 (1): 154–159. DOI: 10.1007/s13365-021-00949-1
8. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368
9. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 32656-8
10. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
11. Yong S.J. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021; 12 (4): 573–580. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
12. Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A. Interactions of SARS-CoV-2 with the Blood-Brain Barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (5): 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681
13. Jha N.K., Ojha S., Jha S.K. et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J. Mol. Neurosci.* 2021; 71 (11): 2192–2209. DOI: 10.1007/s12031-020-01767-6
14. Al-Ramadan A., Rabab'h O., Shah J., Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol Int.* 2021; 13 (1): 102–119. Published 2021 Mar 9. DOI: 10.3390/neurolint130101010
15. Ramani A., Müller L., Ostermann P.N. et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020; 39 (20): e106230. DOI: 10.15252/embj.2020106230
16. Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *eClinicalMedicine.* 2020; 25: 100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
17. Aghagholi G., Gallo Marin B., Katchur N.J. et al. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* 2021; 34 (3): 1062–1071. DOI: 10.1007/s12028-020-01049-4
18. Chan J.F., Chan K.H., Choi G.K. et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J. Infect. Dis.* 2013; 207 (11): 1743–1752. DOI: 10.1093/infdis/jit123
19. Desforges M., Miletti T.C., Gagnon M., Talbot P.J. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007; 130 (1–2): 228–240. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.06.016
20. Li J., Gao J., Xu Y.P. et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007; 87 (12): 833–837.
21. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hirano N. et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J. Comp. Neurol.* 2013; 521 (1): 203–212. DOI: 10.1002/cne.23171
22. Ali Awan H., Najmuddin Diwan M., Amir A. et al. SARS-CoV-2 and the Brain: What Do We Know about the Causality of Cognitive COVID? *J. Clin. Med.* 2021; 10 (15): 3441. DOI: 10.3390/jcm10153441
23. Huber J.D., Witt K.A., Hom S. et al. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001; 280: 1241–1248.
24. Beishon L., Panerai R.B. The Neurovascular Unit in Dementia: An Opinion on Current Research and Future Directions. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 721937. DOI: 10.3389/fnagi.2021.721937
25. Besteher B., Rocktäschel T., Garza A.P. et al. Cortical thickness alterations and systemic inflammation define long-COVID patients with cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2024; 116: 175–184. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.11.028
26. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020; 12 (4): e7889. DOI: 10.7759/cureus.7889
27. Berentschot J.C., Drexhage H.A., Ayneku Mersha D.G. et al. Severe fatigue as symptom of long COVID is characterized by increased expression of inflammatory genes in monocytes, increased serum pro-inflammatory cytokines, and increased CD8+ T-lymphocytes: A putative dysregulation of the immune-brain axis, the coagulation process, and auto-inflammation to explain the diversity of long COVID symptoms. *medRxiv.* 2022. DOI: 10.1101/2022.09.15.22279970
28. Khairova R.A., Machado-Vieira R., Du J., Manji H.K. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12 (4): 561–578. DOI: 10.1017/S1461145709009924
29. Kluger M.J. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev.* 1991; 71 (1): 93–127. DOI: 10.1152/physrev.1991.71.1.93
30. Dunn A.J. Systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone. *Life Sci.* 1988; 43 (5): 429–435. DOI: 10.1016/0024-3205(88)90522-x
31. Levin S.G., Godukhin O.V. Modulating Effect of Cytokines on Mechanisms of Synaptic Plasticity in the Brain. *Biochemistry (Moscow).* 2017; 82 (3): 264–274. DOI: 10.1134/S000629791703004X
32. Pearson V.L., Rothwell N.J., Toulmond S. Excitotoxic brain damage in the rat induces interleukin-1β and protein in microglia and astrocytes: correlation with the progression of cell death. *Glia.* 1999; 25 (4): 311–323.
33. Galic M.A., Riaz K., Pittman Q.J. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33 (1): 116–125. DOI: 10.1016/j.ynme.2011.12.002
34. Khomich O.A., Kochelkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses.* 2018; 10 (8): 392. DOI: 10.3390/v10080392
35. Lin C.W., Lin K.H., Hsieh T.H. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 46 (3): 375–380. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00045.x
36. Padhan K., Minakshi R., Towheed M.A.B., Jameel S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a protein activates the mitochondrial death pathway through p38 MAP kinase activation. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (Pt 8): 1960–1969. DOI: 10.1099/vir.0.83665-0
37. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанта – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020; 2: 97–102.
38. Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants – the missing puzzle of effective pathogenetic therapy of patients with COVID-19. *Infectious diseases.* 2020; 2: 97–102.
39. Zhang G.X., Lu X.M., Kimura S., Nishiyama A. Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation. *Cardiovasc Res.* 2007; 76 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.07.014
40. Maes M., Kubera M., Uytendaele H. et al. Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Med. Sci. Monit.* 2011; 17 (4): SC 11–SC 15. DOI: 10.12659/msm.881699
41. Петрова Л.В., Костенко Е.В., Энеева М.А. Астенция в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (9): 36–42.
42. Petrova L.V., Kostenko E.V., Eneyeva M.A. Asthenia in the structure of post-covid syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnostics and medical rehabilitation. *Doctor. Ru.* 2021; 20 (9): 36–42. (In Russ.).
43. Zhang G.X., Lu X.M., Kimura S., Nishiyama A. Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation. *Cardiovasc Res.* 2007; 76 (2): 204–212. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.07.014
44. Mueller C., Lin J.C., Sheriff S. et al. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav.* 2020; 14 (2): 562–572. DOI: 10.1007/s11682-018-0029-4
45. Hatziagelaki E., Adamaki M., Tsilioni I. et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Metabolic Disease or Disturbed Homeostasis due to Focal Inflammation in the Hypothalamus? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018; 367 (1): 155–167. DOI: 10.1124/jpet.118.250845
46. Feuerstein C. Donnees neurophysiologiques de la fatigue. *Role du systeme reticulaire activateur.* 1992; 1: 11–19.
47. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1743–1744. DOI: 10.1002/jmv.25826
48. Klempin F., Mosenko V., Matthes S. et al. Depletion of angiotensin-converting enzyme 2 reduces brain serotonin and impairs the running-induced neurogenic response. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018; 75 (19): 3625–3634. DOI: 10.1007/s00018-018-2815-y
49. Khairavva V., Salin P., Melon C. et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus impacts adult neurogenesis in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2011; 42 (3): 284–291. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.018
50. Villar-Cheda B., Dominguez-Mejide A., Valenzuela R. et al. Aging-related dysregulation of dopamine and angiotensin receptor interaction. *Neurobiol Aging.* 2014; 35 (7): 1726–1738. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.017
51. Rodriguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Pedrosa M.A. et al. Angiotensin type 2 receptors: Role in aging and neuroinflammation in the substantia nigra. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 256–271. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.12.011
52. Antonini A., Leta V., Teo J., Chaudhuri K.R. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord.* 2020; 35 (6): 905–908. DOI: 10.1002/mds.28104
53. Castiglione M., Calafate M., Costa L. et al. Group I metabotropic glutamate receptors control proliferation, survival and differentiation of cultured neural progenitor cells isolated from the subventricular zone of adult mice. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (4): 560–567. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.021
54. Ramani A., Müller L., Ostermann P.N. et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020; 39 (20): e106230. DOI: 10.15252/embj.2020106230
55. Galic M.A., Riaz K., Pittman Q.J. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33 (1): 116–125. DOI: 10.1016/j.ynme.2011.12.002

Статья поступила / Received 22.08.2024

Получена после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята к публикации / Accepted 18.09.2024

Сведения об авторах

Солдатенко Александр Александрович, врач-психиатр¹. ORCID: 0009-0001-4791-8674

Гуменюк Леся Николаевна, д.м.н., проф. кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии². ORCID: 0000-0003-2785-388

Бобрик Юрий Валерьевич, д.м.н., проф. кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины и физиотерапии с курсом физического воспитания². ORCID: 0000-0003-1505-4506

¹ Медицинский центр «Авиценна», Симферополь, Россия

² Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»), Симферополь, Россия

Автор для переписки: Гуменюк Леся Николаевна. E-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru

About authors

Soldatenko Alexander A., psychiatrist¹. ORCID: 0009-0001-4791-8674

Gumenyuk Lesya N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy with a Course of General and Medical Psychology². ORCID: 0000-0003-2785-388

Bobrik Yuri V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physical Therapy and Sports Medicine and Physiotherapy with a Course of Physical Education². ORCID: 0000-0003-1505-4506

¹ Avicenna Medical Center, Simferopol, Russia

² Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute named after S.I. Georgievsky (structural unit V.I. Vernadsky Crimean Federal University), Simferopol, Russia

Corresponding author: Gumenyuk Lesya N., E-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru.

Для цитирования: Солдатенко А.А., Гуменюк Л.Н., Бобрик Ю.В. Психоневрологические нарушения в структуре постковидного синдрома. *Медицинский алфавит.* 2024; (21): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-47-52>

For citation: Soldatenko A.A., Gumenyuk L.N., Bobrik Yu.V. Psychoneurological disorders in the stage of post-COVID syndrome. *Medical alphabet.* 2024; (21): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-47-52>

