



# Когнітивні порушення при COVID-19: сучасні можливості медикаментозної терапії

**18-19 березня перед екранами моніторів зібралися неврологи, психіатри, лікарі загальної практики, реабілітологи – вони зустрілися в онлайн-форматі на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань». Наукова програма передбачала обговорення сучасних проблем діагностики, лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із різноманітними неврологічними захворюваннями та специфічними ускладненнями коронавірусної хвороби (COVID-19), які негативно позначилися на стані нервової системи.**



Професор кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук **Тетяна Миколаївна Слободін** презентувала доповідь «COVID-19 і когнітивні порушення».

Вона підкреслила, що постковідний синдром діагностують на підставі ознак/симптомів, які виникли безпосередньо під час COVID-19 або протягом ≤12 тиж після одужання та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом. Зазвичай постковідний синдром клінічно проявляється генералізованим болем, утомою, підвищенням температури тіла, психічними розладами. Крім зазначених проявів, перенесена інфекція SARS-CoV-2 може спричинити порушення когнітивних функцій, погіршення пам'яті, утруднення ясного мислення, що в сучасній літературі описують як «мозковий туман». За даними французьких учених, які спостерігали за хворими на COVID-19 (n=120), після одужання майже 1/3 пацієнтів скаржилися на погіршення пам'яті, а 27% хворих мали значне когнітивне зниження. Американські клініцисти стверджують, що перенесена COVID-19 зумовлює порушення психічних функцій у 33% хворих, із них 68% втрачають здатність

виконувати навіть прості повсякденні функції, як-от приготування їжі, оплата рахунків.

Доповідка прокоментувала результати клінічного дослідження, дизайн якого передбачав аналіз складу спинномозкової рідини (СМР) в осіб із тяжкою COVID-19, перебіг якої ускладнився розвитком і прогресуванням енцефалопатії. Автори цього дослідження виявили в СМР антитіла до SARS-CoV-2, причому в 50% випадків їхній титр був надто високим, що свідчило про порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) або підвищення інтратекального синтезу IgG. Наведені дані вчені трактували як опосередкований доказ здатності SARS-CoV-2 порушувати цілісність ГЕБ і провокувати виникнення енцефалопатії. Зазначену гіпотезу підтримують інші дослідники, котрі припускають, що високий рівень протизапальних цитокінів створює умови для проникнення антитіл, інших медіаторів запалення в паренхіму головного мозку. Нині ураження центральної нервової системи на тлі COVID-19 пояснюють прямою ушкоджувальною дією SARS-CoV-2 на нервові клітини, котрі експресують ангіотензинперетворювальний фермент і мають високий рівень васкуляризації, фізіологічно нещільний ГЕБ, що створює умови для прямого контакту нейронів із вірусними частинками, котрі переносяться кров'ю. Ендотеліальні клітини, що є структурною частиною ГЕБ, також можуть уражатися безпосередньо самим SARS-CoV-2 або циркулювальними антитілами з наступним розвитком ендотеліїту.

Альтернативним шляхом проникнення SARS-CoV-2 у головний мозок є епітелій носових шляхів, звідки віруси ретроградно чи транссинаптично проникають до аксонів нюхальних нейронів, нюхального центру. Системне запалення, порушення цілісності ГЕБ негативно відображається не тільки на стані нейронів; вони пошкоджують гліальні клітини та призводять до реактивації таких потужних еволюційних захисних механізмів, як астрогліоз і мікрогліоз. Доведено, що дистрофічно змінені астроцити та мікроглія ініціюють прогресування нейродегенеративних розладів. Іншими факторами, котрі зумовлюють появу вторинних нейродегенеративних змін (хвороби Альцгеймера), є високий рівень фібрoneктину та коагулопатія, що є основними складовими тромбоемболії. Виявлення білка 14-3-3 у СМР асоційовано не тільки з виникненням енцефалопатії, нейродегенерації у хворих на COVID-19, а й із несприятливим прогнозом для життя.

Тетяна Миколаївна навести результати клінічного дослідження, в якому взяли участь пацієнти з гострою COVID-19 та ознаками когнітивного дефіциту, котрі потребували кисневої підтримки (n=87). Залежно від типу респіраторної допомоги пацієнтів розподілили на чотири групи: до 1-ї групи увійшли інтубовані хворі, учасникам 2-ї групи здійснювали неінвазивну вентиляцію легень із підтриманням двохфазового позитивного тиску в дихальних шляхах, пацієнти 3-ї групи використовували маски з клапаном Вентурі, 4-ту групу становили хворі, котрі не потребували проведення кисневої терапії. Контрольне спостереження проводили через місяць після виписки зі стаціонару: за даними шкал MoCA та MMSE, нейропсихічний дефіцит діагностували у 80% обстежених, легку/помірну депресію – в 40%. Представники 1-ї групи, котрі перебували на штучній вентиляції легень, отримали високу кількість балів у таких підшкалах, як зорово-просторові функції (p=0,016), коротко- та довготривала пам'ять (p=0,010 і p=0,005 відповідно), орієнтування в просторі та часі (p=0,034) порівняно з особами, котрі не отримували кисневої підтримки. Виявлені когнітивні зміни корелювали з віком: тяжкість функціональних, когнітивних та емоційних порушень зростала зі збільшенням віку пацієнтів, незалежно від показників шкали функціональної незалежності FIM.

Окрім гострих неврологічних проявів, COVID-19 провокує виникнення підгострих і хронічних нейропсихічних змін: у 54,5% хворих, які одужали від COVID-19, діагностують посттравматичний стресовий розлад, у 39% – депресію, в 36,4 та 32,5% обстежених – відповідно, больові та панічні розлади, в 15,6% осіб – обесивно-компульсивний розлад. Наведені дані треба обов'язково враховувати з метою надання оптимальної нейропсихіатричної допомоги в гострій/підгострій фазах захворювання та визначення хворих, які потребуватимуть тривалої психологічної підтримки / лікування навіть після одужання від COVID-19.

Диференційну діагностику когнітивних порушень, які виникли на тлі постковідного синдрому, слід проводити з уперше виниклими васкулітами, німими інфарктами мозку, аутоімунними захворюваннями, мігренню, нейродегенеративною патологією. Інколи прийом лікарських засобів (антибіотиків, глюкокортикоїдних гормонів, седативних, снодійних) здатен спричинити помірне когнітивне зниження, як і деякі психологічні стани та тривожно-депресивні розлади.

«Ми зацікавлені в розумінні довготривалих наслідків COVID-19, у тому числі головного болю, втоми, когнітивних порушень – «мозкового туману» й інших розладів, які зберігаються протягом тривалого часу після гострої стадії COVID-19», – зауважила доповідачка й навести дані експериментальних досліджень. За допомогою МРТ-спектроскопії доведено, що в мозку хворих на COVID-19 знижуються рівні холіну й N-ацетил-аспартату, зростає концентрація міоїнозиту; ці зміни є аналогічними тим, які відбуваються у хворих на лейкоенцефалопатію після епізоду гіпоксії. Сучасні підходи до лікування інфекції SARS-CoV-2 передбачають внутрішньовенне введення імуноглобулінів, препаратів, які блокують цитокіни, інгібіторів Янус-кінази. З метою гальмування цитокінового шторму та виведення його наслідків багатьом пацієнтам призначають кортикостероїди; саме ці препарати деякі вчені вважають додатковим фактором ризику розвитку когнітивних порушень, безсоння, делірію, гіпоманії/манії, депресії та психозу в пацієнтів із COVID-19. Реабілітація хворих на постковідний синдром ґрунтується на виконанні дихальної гімнастики, наданні психологічної допомоги, призначенні імунологічних препаратів і засобів, які покращують когнітивні здібності.

Ефективним способом відновлення когнітивних функцій після перенесеної COVID-19 є застосування холіну. Холін є прекурсором ацетилхоліну, здатен гальмувати активацію мікроглії та зменшувати вираженість нейрозапалення, пригнічувати активність апоптозу та блокувати синтез амілоїдних бляшок. Відомо, що тривале підтримання дієти з високим вмістом холіну захищає мозок від хвороби Альцгеймера. Швидко підвищити рівень холіну в осіб із COVID-19-асоційованою невротичною поведінкою можна за допомогою препарату Гліатилін®. Потрапляючи в організм, холін альфосцерат перетворюється на холін і гліцерофосфат, які, відповідно, сприяють синтезу ацетилхоліну та фосфатидилхоліну. Зазначені сполуки поліпшують передачу нервових імпульсів, пластичність нейрональних мембран і функціонування рецепторів, зменшують набряк мозку.

Т.М. Слободін навести результати дослідження ASCOMALVA, в якому взяли участь пацієнти з хворобою Альцгеймера й ішемічним ураженням головного мозку (n=210). Учасників рандомізували для комбінованого прийому донепезилу (10 мг/добу) та Гліатиліну (1200 мг/добу) чи монотерапії донепезилом (10 мг/добу) протягом 3 міс. Комбіноване застосування селективного інгібітора ацетилхолінестерази з Гліатиліном асоціювалося з поліпшенням когнітивних функцій: насичення організму холіном сприяло зниженню кількості балів за шкалою MMSE, зростанню показників психометричних тестів (ADAS-Cog), відновленню соціальної активності, уповільненню прогресування когнітивного згасання.

Отже, ефективним способом відновлення когнітивних порушень у хворих, які мають або мали COVID-19, є призначення Гліатиліну.

## ГЛІАТИЛІН®

Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ<sup>1,2</sup>



Сприяє відновленню функцій ЦНС<sup>3</sup>

Захищає від інвалідизації<sup>4</sup>

- **ІНСУЛЬТ**<sup>4,5,6</sup>
- **ЧМТ**<sup>7</sup>
- **ДЕМЕНЦІЯ**<sup>4,8</sup>



- ✓ Оригінальний європейський донор ацетилхоліну з доведеною ефективністю<sup>1,3</sup>
- ✓ Проникає через гематоенцефалічний бар'єр<sup>1,2</sup>
- ✓ Володіє пробуджуючим ефектом<sup>9</sup>

- ✓ Обов'язковий компонент терапії пацієнтів після інсульту і ЧМТ на всіх етапах реабілітації<sup>5,6,7</sup>

- ✓ Найбільша доказова база по лікуванню деменції<sup>8</sup>

1. Саватеева Т.Н., Ясучини П.Л., Лукьянова И.Ю., Афанасьев В.В. «... Структура – функція – терапевтичний ефект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинотропических веществ). Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 27:36.  
2. Teyebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J. Neurosci. 2011 Mar 15;30(11):3493–507.  
3. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Cres. F. Paltauf. ACS Press, USA 1995: 228–247.  
4. Ametani F., Carotenuto A., Fasano AM., Rea R., Traini E. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease vol. 56, no. 2, pp. 805–815, 2017 26 January 2017.  
5. Barbagallo S. G. et al. Glycero-phosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks/An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253–269.  
6. Orsini M.M., Bosman H.A., Partridge H.A. et al. Многоцентровое (полиное) исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте. Анализы клинической и экспериментальной неврологии, 2010; 4(1): 20–28.  
7. Mandat I., Wik A., Manowicz R., Kozlowski A., Zielinski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol., 2003.  
8. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data// Drugs Aging. 2001.  
9. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекторы при остром инсульте на догоспитальном этапе. Нейропсихические состояния в неврологии, 2009; 144–147.

ITALFARMACO

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404.  
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127  
dileo-farma.com.ua

Dileo  
FARMA

### Довідка «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку холіну альфосцерат під торговою назвою Гліатилін презентує компанія «Італфармако». Гліатилін завдяки наявності у своєму складі холіну (попередника ацетилхоліну та фосфатидилхоліну) нормалізує передачу нервових імпульсів, покращує стан мембрани нервових клітин і церебральний кровооток, посилює метаболічні процеси в нейронах, активує структури ретикулярної формації головного мозку. Потенційно терапія Гліатиліном здатна покращити пам'ять, відновити пізнавальні здібності й емоційний стан пацієнтів із постковідним синдромом.

Гліатилін має дві форми випуску – ін'єкційну (ампули по 4 мл, які містять 1000 мг холіну альфосцерату) та пероральну (м'які капсули, що містять 400 мг активної речовини). При гострих станах Гліатилін вводять внутрішньом'язово чи внутрішньовенно з розрахунку 1 ампула на добу протягом 15-20 днів; після стабілізації стану хворого переходять на пероральний прийом препарату.

Підготувала **Тетяна Можина**