

Шупрович А.А.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Нейротропні ефекти респіраторних вірусних інфекцій: ментальні та нейропсихологічні аспекти

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(6):496-502. doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243215

Резюме. Огляд присвячений проблемі неврологічних ускладнень, які виникають внаслідок респіраторних вірусних інфекцій через ураження вірусами центральної та периферичної нервової системи. Особливо розглянуті психоневрологічні наслідки після перенесеного захворювання на COVID-19. Вірусні патогени можуть проникати до центральної нервової системи різними шляхами, зокрема через зараження ендотелію гематогенним шляхом (механізм «троянського коня»), а також через периферичні нерви або нюхові сенсорні нейрони. Останній шлях здебільшого використовують респіраторні віруси, такі як коронавіруси (CoV), які потрапляють в організм інтраназально, адже нюховий нерв з'єднує носовий епітелій із нюховою цибулиною — шляхом до центральної нервової системи. CoV у мозку людини здатні спричинити тривалі наслідки, пов'язані з розвитком або загостренням хронічних неврологічних захворювань, наприклад розсіяного склерозу. Коронавірус COVID-19, що викликає коронавірусну хворобу, вже після одужання пацієнта може призводити до довгострокових результатів, таких як психіатричні симптоми та когнітивні порушення, що виявляють за допомогою засобів когнітивного скринінгу. У постковідному періоді в пацієнтів продемонстровано погану пізнавальну діяльність у сфері уваги, виконавчих функцій та пам'яті, а також підвищений рівень депресії, тривоги, посттравматичного стресу, втоми та порушення сну. Перелічені ефекти необхідно розглядати як можливі поствірусні порушення, що потребують спеціальної діагностики та відповідного лікування. Значна неоднорідність застосованих підходів та методів перешкоджає всебічній характеристиці когнітивних функцій у конкретних сферах, оскільки дослідження часто виключали осіб із попередніми когнітивними порушеннями. Попри це більшість досліджень свідчить про певний ступінь когнітивних порушень у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Незважаючи на те, що показники різняться, значна частина пацієнтів, які вижили, демонструє погану пізнавальну діяльність у сферах уваги, виконавчих функцій та пам'яті. Такі результати мають кілька важливих наслідків для подальших досліджень, клінічного ведення та лікування хворих, які перенесли COVID-19.

Ключові слова: респіраторні вірусні інфекції; нейротропна активність коронавірусів; довгострокові нейропсихіатричні ефекти в постковідний період; когнітивні порушення; методи скринінгу

Вірусні інфекції зазвичай починаються в периферичних тканинах, часто на поверхнях клітин епітелію або ендотелію, і можуть уражати нервову систему (НС), поширюючись у периферичну і, рідше, центральну нервову систему (ЦНС).

Зазвичай патології ЦНС спричинені відомими нейротропними вірусами, такими як вірус кору, вірус герпесу та вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). ЦНС захищена від більшості вірусних інфекцій ефективними імунними реакціями та багатошаровими бар'єрами. Однак деякі віруси потрапляють у НС із високою ефек-

тивністю через кров, або безпосередньо інфікуючи нерви, які іннервують периферичні тканини, що призводить до виснажливих прямих та імуноопосередкованих патологій. Більшість вірусів у НС є умовно-патогенними або випадковими патогенами, але деякі, наприклад альфа-герпесвірус та вірус сказу, можуть ефективно потрапити в НС та використати біологію нейрональних клітин [1].

Інфікування периферичних клітин зазвичай викликає специфічну для тканини протівірусну реакцію, що включає як клітинно-автономну відповідь (влас-



© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шупрович Анжела Анатоліївна, к.біол.н., старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології і клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: angelaanat7070@gmail.com

For correspondence: Shuprovych Angela, PhD, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: angelaanat7070@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

ний імунітет), так і паракринний сигнал від зараженої клітини до оточуючих неінфікованих клітин, що передається секретованими цитокінами (врожений імунітет), — це місцева запальна реакція. Через кілька днів може бути активована адаптивна імунна відповідь, що знищує патогени під дією специфічних антитіл та Т-клітин (набутий імунітет).

Вірусні інфекції, які уникають місцевого контролю в місці первинного зараження, можуть поширитися на інші тканини, де вони можуть спричинити більш серйозні проблеми через стійку реплікацію вірусу або надмірну реакцію вродженої імунної відповіді. Останню реакцію іноді називають «цитокіновим штормом», оскільки в сироватці крові сильно підвищені як прозапальні, так і протизапальні цитокіни, що призводить до енергійної системної імунної активності. Така реакція, як правило, руйнівна для мозку і може призвести до менінгіту, енцефаліту, менінгоенцефаліту або смерті, що, зокрема, спостерігалися при тяжкому перебігу COVID-19.

Вірусні інфекції та неврологічні симптоми

Захворювання органів дихання, спричинені вірусними агентами, є однією з найбільш критичних проблем у галузі охорони здоров'я, оскільки щороку вони відповідають за високі показники захворюваності та смертності, головним чином серед маленьких дітей, осіб похилого віку та осіб із вадами імунітету [2].

Найпоширенішими респіраторними вірусами є респіраторний синцитіальний ортопневмовірус людини (hRSV), вірус грипу (IV), коронавірус (CoV) та метапневмовірус людини [3]. Передача даних вірусів відбувається переважно контактним або повітряно-крапельним шляхом [4]. Усі ці віруси мають спільну здатність викликати ураження бронхів і легень. Крім інфекцій дихальних шляхів, дані інфекції пов'язані з неврологічними клінічними проявами в пацієнтів із тяжким перебігом респіраторного захворювання ЦНС [2].

На сьогодні описаний зв'язок між респіраторними вірусними інфекціями та неврологічними симптомами. Найбільш частими клінічними проявами в даних пацієнтів є фебрильні або афебрильні напади, епілептичний статус, енцефалопатії та енцефаліт. Усі дані віруси були знайдені в лікворі (цереброспінальна рідина), що свідчить про те, що дані збудники, потрапляючи в легені, можуть поширюватися по всьому тілу і з часом потрапляти до НС.

Шляхи інвазії нервової системи нейротропними вірусами

Процес інвазії до ЦНС та подальша патологія були вивчені при інфекції, спричиненій вірусом японського енцефаліту (JEV), зостер-вірусом вітряної віспи (VZV), вірусом кору та ВІЛ. Неврологічні відхилення, виявлені в пацієнтів із тяжкими респіраторними захворюваннями, мають широкий спектр клінічних ознак, до яких належать судомні напади, епілептичний статус, енцефалопатії та енцефаліт [1, 2].

Важливу роль у захисті мозку від вільного проходження небажаних молекул і патогенів відіграють гематоенцефалічний (ГЕБ) і гематоцереброспинальний бар'єри. ГЕБ — це перша лінія захисту, що складається з мозкового мікросудинного ендотелію, астроцитів, перицитів та позаклітинного матриксу [5]. Бар'єрну проникність ГЕБ контролюють щільні стики між мікросудинними клітинами головного мозку [1, 6]. Вірусними патогенами можуть бути використані кілька шляхів інвазії до ЦНС, серед них зараження ендотелію гематогенним шляхом (механізм «троянського коня»), а також через периферичні нерви або нюхові сенсорні нейрони [5, 7].

Процес проникнення в кров і до ЦНС нейротропних вірусів називається віремією. Із крові віруси можуть проходити через ГЕБ за допомогою трансцитозу через мікросудинні клітини та перицити, шляхом зараження ендотеліальних клітин, а також через парацелюлярну трансміграцію. Дана подія є наслідком системної інфекції, що вивільняє медіатори запалення, такі як цитокіни та хемокіни, разом із матричною металопротеїназою. Врешті-решт механізм «троянського коня» полягає в зараженні лейкоцитів крові, переважно моноцитів/макрофагів, які можуть трансмігрувати в ЦНС парацелюлярним шляхом через ГЕБ. Деякі віруси можуть мігрувати через нервові закінчення (сенсорні або рухові), використовуючи рухові білки динеїн та кінезини, які відповідають за ретроградний та антероградний нейрональний транспорт [5]. Альтернативним шляхом нейроінвазії є транспорт через нюхові нейрони. Даний шлях є механізмом доступу до ЦНС для вірусів, які потрапляють в організм інтраназально, оскільки нюховий нерв з'єднує носовий епітелій із нюховою цибулиною — шляхом до ЦНС. Саме цей шлях зазвичай використовують респіраторні віруси, зокрема коронавіруси, які інфікують ЦНС [1, 5, 8].

Установлено, що віруси, що інфікують клітини ЦНС людини, можуть викликати різні типи енцефалопатій, включаючи енцефаліт, та довгострокові неврологічні захворювання. Як і інші нейроінвазивні віруси людини, респіраторні віруси можуть пошкодити ЦНС у результаті неправильно спрямованих імунних реакцій хазяїна, які можуть бути пов'язані з аутоімунітетом у сприйнятливих осіб (індукована вірусом нейроімуннопатологія) та/або вірусна реплікація, що безпосередньо спричинює пошкодження до клітин ЦНС (індукована вірусом нейропатологія). Етіологічний агент кількох неврологічних розладів залишається невстановленим.

Нейротропні ефекти коронавірусів та потенційні довгострокові неврологічні наслідки вірусної нейроінвазії

CoV — це група вірусів, які належать до родини *Coronaviridae* та порядку *Nidovirales*. Їх назва походить від характерної короноподібної форми і відповідає за широкий спектр респіраторних та кишкових захворювань у різних хазяїв, таких як гризуни, коти, свині та люди. Існує декілька CoV людини (HCoV), які описані як патогенні для людини, серед яких HCoV-OC43,

HCoV-229E, респіраторний синдром Близького Сходу CoV (MERS-CoV) та тяжкий гострий респіраторний синдром CoV (SARS-CoV). Нейротропні та нейроінвазивні властивості даних патогенів призводили в людей до таких симптомів, як розсіяний склероз (РС) та енцефаломієліт [9, 10].

CoV — це віруси з оболонкою з позитивним несегментованим одноланцюговим геном РНК довжиною близько 30 Kb, одним із найбільших серед РНК-вірусів. Вони кодують чотири структурні білки і кілька неструктурних білків [9]. Респіраторні віруси CoV виявляють нейротропну здатність, що не тільки дозволяє їм досягти латентності та уникнути імунної відповіді хазяїна, але також має неврологічні наслідки, які можуть ускладнити захворювання, пов'язане з зараженням.

HCoV є нейротропним та потенційно нейровірулентним патогеном, про що свідчать повідомлення про випадки енцефаліту, гострого або в'ялого паралічу та інших неврологічних симптомів, включаючи можливі ускладнення HCoV-інфекції, такі як синдром Гієна — Барре або ADEM.

Моделі на тваринах показали, що SARS-CoV може вторгнутись у ЦНС переважно за допомогою нюхового шляху або після внутрішньочеревної інфекції та викликати загибель нейрональних клітин. Незважаючи на те, що інтерпретувати дані, отримані в гризунів, слід з обережністю, цілком ймовірно, що описані механізми в мишей (сприйнятливих до енцефаліту та транзиторного м'якого паралічу) матимуть відношення до ситуації в людей. У мишей HCoV-OC43 проявляв селективний тропізм щодо нейронів, в яких він здатний використовувати аксональний транспорт як спосіб поширення вздовж аксона від нейронів до нейронів та досягати ЦНС [2].

У ЦНС мишей після зараження HCoV-OC43 спостерігали інфільтрацію імунних клітин та продукцію цитокінів. Дана імунна відповідь значно зросла після зараження вірусними варіантами, які містять мутації вірусного глікопротеїну (S). Ці варіанти також індукували ексайтотоксичність глутамату, таким чином

збільшуючи пошкодження нейронів та/або порушуючи гомеостаз глутамату і, отже, сприяючи дегенерації нейронів та демієлінізації. Дегенерація нейронів може в кінцевому підсумку призвести до загибелі даних важливих клітин шляхом безпосередньої генерації цитотоксичності, пов'язаної з реплікацією вірусу та/або індукцією різних шляхів регульованої загибелі клітин [11].

Виявлення РНК HCoV у ЦНС людини засвідчує природні нейроінвазивні властивості даних респіраторних вірусних агентів. Це також означає, що вони зберігаються в ЦНС людини, як це відбувається в ЦНС мишей, які перенесли гострий енцефаліт. У даних мишей після зараження проявлялись тривалі наслідки, пов'язані зі зменшенням гіпокампа та втратою нейронів у шарах CA1 та CA3, та значна втрата синапсів у межах CA3, аналогічно тому, що спостерігалось після зараження вірусом грипу А, RSV WNV [12, 13].

Точна етіологія поствірусних тривалих неврологічних патологій все ще не розкрита. РС є одним із таких неврологічних захворювань, при якому збудник інфекції або збудники можуть відігравати ініціюючу роль, причому віруси є найімовірнішим винуватцем у генетично схильних осіб. Існує припущення, що кілька нейротропних вірусів, зокрема коронавірусів, можуть бути залучені до патогенезу РС за допомогою подібних прямих та/або непрямих механізмів [13].

Віруси HCoV-OC43 та HCoV-229E були виявлені в мозках деяких пацієнтів із різними неврологічними захворюваннями. Поширеність HCoV-OC43 була значно вищою в мозку хворих на РС. Більше того, автореактивні Т-клітини змогли розпізнати вірусні та мієлінові антигени в пацієнтів із РС, але не в контролі під час зараження HCoV-OC43 та HCoV-229E. Це свідчить, що імунна відповідь може брати участь в індукції або загостренні тривалих нейропатологій, таких як РС, у генетично сприйнятливих осіб. Крім того, було показано, що в мишей із нокаутом гена активності рекомбінації (RAG) енцефаліт, індукований HCoV-OC43, частково опосередкований реакцією

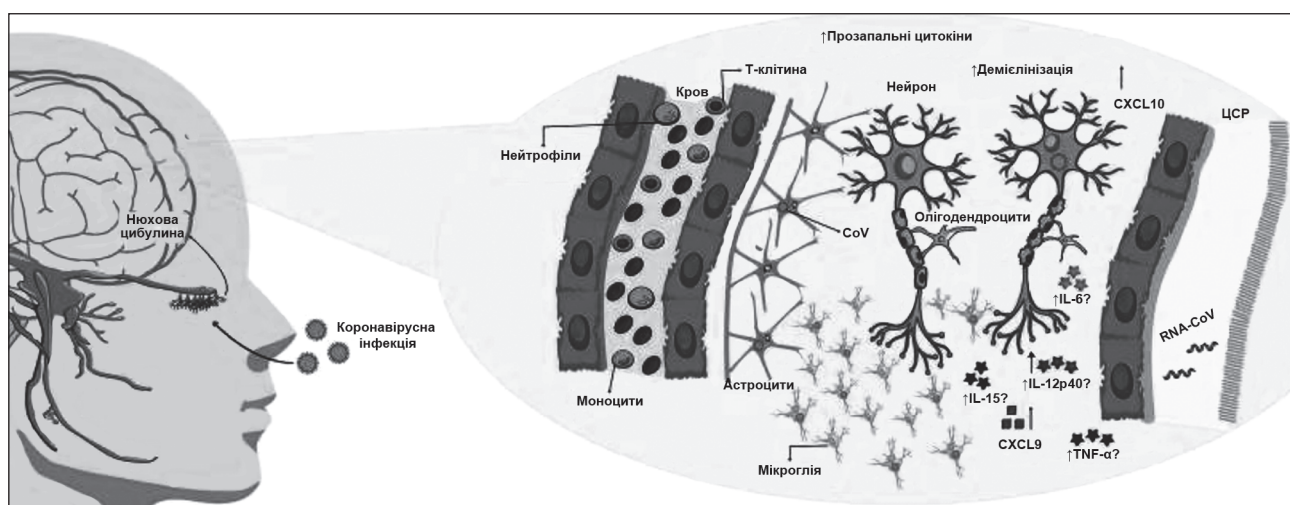


Рисунок 1. Проникнення коронавірусу до ЦНС через нюхову цибулину викликає запалення та демієлінізацію. При вірусному зараженні гліальні клітини виділяють IL-6, IL-12p40, IL-15, TNF- α , CXCL9 та CXCL10 [2]

T-клітин на інфекцію. Це дозволяє припустити можливість того, що тривала інфекція ЦНС НСoV може брати участь в індукції демієлінізуючих РС-подібних уражень. Отже, наявність та стійкість НСoV у мозку людини здатні спричинити довгострокові наслідки, пов'язані з розвитком або загостренням хронічних неврологічних захворювань [9].

Нейропсихологічні та когнітивні наслідки COVID-19 та способи їх об'єктивної нейропсихологічної оцінки

Усе частіше повідомляється про довгострокові симптоми після коронавірусної хвороби, включаючи психіатричні симптоми та когнітивні проблеми, які, найімовірніше, є головною причиною захворюваності та інвалідності [14–16]. Хоча етіологія досі в основному невідома, когнітивні дефіцити можуть виникнути внаслідок інсульту, менінгіту, гіпоксії та запальних травм або внаслідок інвазивних втручань, необхідних для лікування тяжкої форми COVID-19 [17, 18]. Психічні захворювання можуть виникати внаслідок поєднання біологічних, психосоціальних та екологічних факторів. Ранні висновки щодо COVID-19 узгоджуються з наявною літературою про пацієнтів із тяжкими та несподіваними захворюваннями, які відчувають психіатричні симптоми, пов'язані з деякими хворобами, функціональною інвалідністю та психосоціальними стресовими факторами [17, 19, 20].

Аномальні когнітивні показники були задокументовані приблизно в 15–40 % учасників, обстежених через 10–105 днів після виписки з лікарні. Порівняння когнітивних функцій у хворих на COVID-19 із відповідними контролями виявило значні відмінності щодо показників постійної уваги [21], виконавчої функції та візуально-просторової обробки [22], уваги, пам'яті та мовлення [23]. Примітно, що більшість досліджень спиралася на засоби когнітивного скринінгу (наприклад, Монреальська когнітивна оцінка, мініспит психічного стану, телефонне інтерв'ю для оцінки когнітивного статусу).

Виконавча дисфункція частіше виявлялась у пацієнтів, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, а киснева терапія була пов'язана з більш низькими показниками щодо пам'яті, уваги, робочої пам'яті, швидкості обробки інформації, виконавчої функції та загального пізнання [24]. Специфічні симптоми, пов'язані з COVID-19, відносились до різних моделей пізнавальної діяльності. Неврологічні симптоми були пов'язані зі зниженням показників робочої пам'яті, головним боєм, зниженням показників кодування пам'яті, уваги, складної робочої пам'яті, швидкості обробки, виконавчих функцій та глобального пізнання, а також із нижчими показниками затримки зорової пам'яті, робочої пам'яті та складної робочої пам'яті [24]. В одному дослідженні погана пізнавальна здатність була пов'язана зі збільшенням маркерів запалення [21]. Магнітно-резонансна томографія головного мозку в іншому дослідженні не свідчила про тяжкі неврологічні травми в пацієнтів через 2–3 місяці піс-

ля одужання порівняно зі здоровими особами, однак пацієнти, які одужали, продемонстрували посилення двостороннього сигналу таламуса T2 та збільшення середньої дифузійності в задньому таламічному секторі та сагітальному стріатумі, що свідчить про можливе збільшення небезпеки мікросудинних подій. Зокрема, дані результати були пов'язані з маркерами запалення, але не з когнітивними показниками [22].

Через 4–15 тижнів після виписки з лікарні або одужання від COVID-19 були зареєстровані скарги на пам'ять у 19,5–34,0 % учасників, проблеми з увагою — у 24,4–28,0 % [25]. Супутні захворювання були пов'язані з частішими повідомленнями про проблеми з концентрацією уваги та втрату пам'яті [26, 27]. Спостереження за пацієнтами показало загальне поліпшення когнітивного статусу через 1 місяць після виписки з лікарні [28, 29].

Психіатричні наслідки COVID-19

Крім загальних проблем із психічним здоров'ям, серед пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігається підвищений рівень депресії, тривоги, посттравматичного стресу (ПТС), а також втоми та порушення сну.

Депресія. У різних дослідженнях, що оцінювали депресію, частота симптомів коливалася від 10,0 до 68,5%. Пацієнти після госпіталізації відчували високий рівень депресії як невдовзі після виписки з лікарні, так і в подальшому періоді. Протягом місяця після госпіталізації в багатьох пацієнтів відзначені субклінічні рівні депресії [23, 24, 30], а 10,0–19,0 % пацієнтів повідомили про помірну або тяжку депресію [31, 32]. Через 2–3 місяці після виписки показники середньої та тяжкої депресії коливалися від 10,0 до 42,0 % [15, 22, 33].

Поширеність депресії в групі негоспіталізованих осіб, які пережили COVID-19, коливалася від 15,0 до 68,5 % [34, 35]. Широкий діапазон поширеності відображає відмінності в методах оцінки (наприклад, опитувальники, клінічні інтерв'ю, опитування в Інтернеті, що подаються самостійно), які використовуються для фіксації симптомів депресії, відмінностей у термінах спостереження та різноманіття вибірок. Факторами ризику депресії в пацієнтів із легким перебігом захворювання були жіноча стать, старший вік та зниження нюху [33].

Тривога. Оцінки клінічної тривожності, наведені у 25 дослідженнях, серед пацієнтів із COVID-19 широко коливалися (від 5,0 до 55,2 %). Серед тих, хто вижив у лікарні, рівень тривожності після виписки коливався від 5,0 до 47,8 %, тоді як деякі повідомляли лише про субклінічні симптоми тривоги [30]. Найближчим часом (< 2 місяців) після виписки з лікарні рівень занепокоєння був дещо нижчим, ніж у хворих, які вижили після лікарні. У вибірці з 402 осіб, які пережили COVID-19 в Італії, 32,3 % раніше госпіталізованих пацієнтів відмітили тривожність від помірного до тяжкого ступеня, тоді як 44,2 % пацієнтів, які ніколи не були госпіталізовані, мали подібні рівні через місяць після звернення до відділення невідкладної допомоги [33]. Інші автори підтверджують більший рівень тривожності серед ні-

коли не госпіталізованих пацієнтів найближчим часом після зараження [36].

Найдовше дослідження на сьогодні (6 місяців після виписки) показало, що 23,0 % пацієнтів, які раніше перебували в лікарні, відчували тривогу або депресію [37]. 14,0–55,2 % пацієнтів, які ніколи не були госпіталізовані, відчували тривожність (від помірного до тяжкого ступеня) протягом чотирьох місяців від початку симптомів [34, 35]. До факторів ризику тривоги належали тяжкість захворювання, супутні захворювання, зниження якості життя та стійка задишка, молодший вік, наявність близьких родичів із COVID-19, попередній психіатричний анамнез та зниження нюху [22, 24, 37–39].

Гострий і посттравматичний стрес. Одинадцять досліджень повідомили про гостру стресову реакцію або симптоми ПТС. Показано, що серед дорослих, які перебували в карантинних установах у Китаї, поширеність гострих симптомів стресу становила 31,0 %. Поширеність ПТС серед пацієнтів, які не перебували в карантинній установі, коливалася від 7,0 до 36,4 % [25, 31, 32, 35, 38]. У середньому 10,0–28,0 % пацієнтів, хто вижив, проявлялися симптоми, що відповідають гострій стресовій реакції. Факторами ризику більш серйозної реакції на стрес були історія психічних розладів, жіноча стать та зараження COVID-19 членом близької родини, тоді як пенсійний статус та старший вік були пов'язані з меншим психологічним стресом [31–33, 36].

Серед досліджень, що оцінювали посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), його поширеність через 6–8 тижнів після виписки коливалася від 10,0 до 36,4 % [41, 42]. Через 3–4 місяці після госпіталізації 25,6 % хворих, які вижили, мали симптоми, що відповідають легкій формі ПТСР, 11,3 % — помірні симптоми, 5,9 % — тяжкі симптоми [43]. Серед ніколи не госпіталізованих пацієнтів із легким перебігом захворювання 7,0 % відповідали критеріям клінічно значущого ПТСР, тоді як 10,0 % мали симптоми гострого стресу [25].

Втома. Показники втоми в різних роботах вимірюються як за офіційною оцінкою (тобто за шкалою оцінки втоми [23]), так і за шкалою втоми Чейлдера чи CFQ-11 [44], за шкалою тяжкості втоми [22], за підшкалою енергії/втоми SF-36 [25]] та шкалою оцінки Борга для крайнього виснаження [30]. Повідомляють про частоту ПТСР від 12,7 до 88,6 % у 11 дослідженнях. У дослідженнях, проведених через 10–35 днів після госпіталізації, 88,6 % пацієнтів відмітили втому [24], однак два інші дослідження повідомляють про значно нижчі показники (12,7–16,7 %) через 1 місяць після виписки [23, 31]. Через шість тижнів після припинення симптомів або після виписки з лікарні 52,3 % пацієнтів, які перенесли COVID-19, відчували втому, а 31,0 % даних пацієнтів не повернулися на роботу, незважаючи на те, що вони були вільні від хвороби, спричиненої COVID-19 [44].

Через два-три місяці після виписки з лікарні 40,0–69,0 % осіб, які хворіли на COVID-19, страждали від постійної втоми, що перешкоджала повсякденному життю та знижувала якість життя [15, 22, 26, 30]. 63 %

осіб, які перенесли COVID-19, мали постійну втому або м'язову слабкість через шість місяців [37]. Фактори ризику постійної втоми включали жіночу стать та попередню історію депресії чи тривоги [45]. Загалом не було виявлено зв'язку між втомою та маркерами запалення або тяжкістю захворювання на COVID-19 [44, 45], проте в одному дослідженні повідомлялося, що пацієнти з помірною або тяжкою формою хвороби відчували сильнішу втому, ніж пацієнти з легкою формою захворювання [25].

Порушення сну. Оцінки частоти порушень сну у п'яти дослідженнях коливалися від 26,0 до 52,2 % [26, 27, 37, 45–47]. Ті особи, у яких спостерігалось багато медичних супутніх захворювань, за чотири тижні після виписки з лікарні частіше відчували порушення сну (41,3 %), ніж ті, хто їх не мав (32,0 %) [27]. Порушення сну було частіше в жінок і збільшувало ризик депресії [45]. Крім того, порушення сну зберігалось у 26,0 % осіб, які вижили, через 6 місяців після виписки [37].

Висновки

У пацієнтів, які одужали від COVID-19, зафіксована висока частота нейропсихологічних та психіатричних наслідків у вигляді депресії, тривоги, втоми та порушення сну, а також досить значні показники ПТС, як показано, наприклад, у систематичному огляді 33 досліджень. Якщо підвищені показники депресії та тривоги виявлені серед пацієнтів, які не були госпіталізовані (можливо, через молодший віковий діапазон даних когорт), то показники ПТС були вищими серед госпіталізованих пацієнтів. Втома є найпоширенішим симптомом протягом тривалого періоду спостереження і може сприяти утрудненню повернення до нормальної роботи. Дослідження в різні періоди після зараження свідчать про те, що психіатричні симптоми можуть бути достатньо стійкими. До факторів ризику психіатричних симптомів належать історія психічних розладів та жіноча стать. Додатковими факторами ризику є зараження члена сім'ї, ізоляція та супутня хронічна хвороба. Висновки щодо віку як чинника ризику суперечливі.

Загалом небагато досліджень оцінювали нейропсихологічні наслідки COVID-19, а значна неоднорідність застосованих підходів та методів перешкоджає всебічній характеристиці когнітивних функцій у конкретних сферах, оскільки дослідження часто виключали осіб із попередніми когнітивними порушеннями. Незважаючи на це, більшість досліджень свідчать про певний ступінь когнітивних порушень у пацієнтів, які переохворіли на COVID-19. Незважаючи на те, що показники різняться, значна частина хворих, які вижили, демонструє погану пізнавальну діяльність у сфері уваги, виконавчих функцій та пам'яті. Такі результати мають кілька важливих наслідків для подальших досліджень, клінічного ведення та лікування тих хворих, які перенесли COVID-19.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013 Apr 17;13(4):379-93. doi:10.1016/j.chom.2013.03.010.
2. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018 Oct 26;12:386. doi:10.3389/fncel.2018.00386.
3. Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Apr;21(2):274-90, table of contents. doi:10.1128/CMR.00045-07.
4. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol*. 2018 Feb;28:142-151. doi:10.1016/j.coviro.2018.01.001.
5. Swanson PA 2nd, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol*. 2015 Apr;11:44-54. doi:10.1016/j.coviro.2014.12.009.
6. Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol*. 2016 Feb;38:18-23. doi:10.1016/j.coi.2015.10.008.
7. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8562805. doi:10.1155/2016/8562805.
8. Wing YK, Leung CM. Mental health impact of severe acute respiratory syndrome: a prospective study. *Hong Kong Med J*. 2012 Aug;18 Suppl 3:24-7.
9. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019 Dec 20;12(1):14. doi:10.3390/v12010014.
10. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:945-946. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.017.
11. Favreau DJ, Meessen-Pinard M, Desforges M, Talbot PJ. Human coronavirus-induced neuronal programmed cell death is cyclophilin d dependent and potentially caspase dispensable. *J Virol*. 2012 Jan;86(1):81-93. doi:10.1128/JVI.06062-11.
12. Vasek MJ, Garber C, Dorsey D, et al. A complement-microglial axis drives synapse loss during virus-induced memory impairment. *Nature*. 2016 Jun 23;534(7608):538-43. doi:10.1038/nature18283.
13. Agner SC, Klein RS. Viruses have multiple paths to central nervous system pathology. *Curr Opin Neurol*. 2018 Jun;31(3):313-317. doi:10.1097/WCO.0000000000000556.
14. Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):e52. doi:10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
15. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):396-398. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
16. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):191-195. doi:10.1007/s13365-021-00954-4.
17. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Jul-Aug;65:47-53. doi:10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008.
18. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070. doi:10.1212/WNL.00000000000009937.
19. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*. 2018 Nov 23;22(1):310. doi:10.1186/s13054-018-2223-6.
20. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031.
21. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct;129:98-102. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
22. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EclinicalMedicine*. 2021 Jan 7;31:100683. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100683.
23. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi:10.1093/braincomms/fcaa205.
24. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100163. doi:10.1016/j.bbih.2020.100163.
25. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 7;73(5):e1089-e1098. doi:10.1093/cid/ciaa1750.
26. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029.
27. Mannan A, Mehedi HMH, Chy NUHA, et al. A multi-centre, cross-sectional study on coronavirus disease 2019 in Bangladesh: clinical epidemiology and short-term outcomes in recovered individuals. *New Microbes New Infect*. 2021 Mar;40:100838. doi:10.1016/j.nmni.2021.100838.
28. Bowles KH, McDonald M, Barrón Y, Kennedy E, O'Connor M, Mikkelsen M. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):316-325. doi:10.7326/M20-5206.
29. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):213-222. doi:10.1016/S2213-2600(18)30062-6.
30. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020 Nov-Dec;174:106197. doi:10.1016/j.rmed.2020.106197.
31. Liu D, Baumeister RF, Veilleux JC, et al. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res*. 2020 Oct;292:113297. doi:10.1016/j.psychres.2020.113297.
32. Park HY, Jung J, Park HY, et al. Psychological Consequences of Survivors of COVID-19 Pneumonia 1 Month after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 7;35(47):e409. doi:10.3346/jkms.2020.35.e409.
33. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037.
34. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brock-

meier SJ, Sedaghat AR. Mood, Anxiety and Olfactory Dysfunction in COVID-19: Evidence of Central Nervous System Involvement? *Laryngoscope*. 2020 Nov;130(11):2520-2525. doi:10.1002/lary.28964.

35. Zarghami A, Farjam M, Fakhraei B, Hashemzadeh K, Yazdanpanah MH. A Report of the Telepsychiatric Evaluation of SARS-CoV-2 Patients. *Telemed J E Health*. 2020 Dec;26(12):1461-1465. doi:10.1089/tmj.2020.0125.

36. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10):e0239570. doi:10.1371/journal.pone.0239570.

37. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

38. Cai X, Hu X, Ekumi IO, et al. Psychological Distress and Its Correlates Among COVID-19 Survivors During Early Convalescence Across Age Groups. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Oct;28(10):1030-1039. doi:10.1016/j.jagp.2020.07.003.

39. Wang PR, Oyem PC, Viguera AC. Prevalence of psychiatric morbidity following discharge after COVID-19 hospitalization. *Gen Hosp Psychiatry*. 2021 Mar-Apr;69:131-132. doi:10.1016/j.genhosppsych.2020.12.013.

40. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10):e0239570. doi:10.1371/journal.pone.0239570.

41. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *EClinicalMedicine*. 2021 Feb;32:100731. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100731.

eclinm.2021.100731.

42. Bonazza F, Borghi L, di San Marco EC, et al. Psychological outcomes after hospitalization for COVID-19: data from a multidisciplinary follow-up screening program for recovered patients. *Res Psychother*. 2021 Jan 14;23(3):491. doi:10.4081/ripppo.2020.491.

43. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2036142. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.

44. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020 Nov 9;15(11):e0240784. doi:10.1371/journal.pone.0240784.

45. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021 Apr;199(2):113-119. doi:10.1007/s00408-021-00423-z.

46. Islam MS, Ferdous MZ, Islam US, Mosaddek ASM, Potenza MN, Pardhan S. Treatment, Persistent Symptoms, and Depression in People Infected with COVID-19 in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 5;18(4):1453. doi:10.3390/ijerph18041453.

47. Di Pietro DA, Comini L, Gazzi L, Luisa A, Vitacca M. Neuropsychological Pattern in a Series of Post-Acute COVID-19 Patients in a Rehabilitation Unit: Retrospective Analysis and Correlation with Functional Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 31;18(11):5917. doi:10.3390/ijerph18115917.

Отримано/Received 26.08.2021

Рецензовано/Revised 10.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

Information about author

Shuprovych Angela, PhD, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: angelaanat7070@gmail.com

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.A. Shuprovich

State institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science", Kyiv, Ukraine

Neurotropic effects of respiratory viral infections: mental and neuropsychological aspects

Abstract. The review is devoted to the problem of neurological complications that result from respiratory viral infections due to viral invasion to the central and peripheral nervous systems. Psychoneurological consequences after the disease of COVID-19 are considered separately. Viral pathogens can enter the central nervous system (CNS) in various ways, including through hematogenous infection of the endothelium (the "Trojan horse" mechanism) as well as through peripheral nerves or olfactory sensory neurons. The latter route is mostly used by respiratory viruses, such as coronaviruses (CoV), which enter the body intranasally because the olfactory nerve connects the nasal epithelium with the olfactory bulb — the way to the CNS. CoV in the human brain can cause long-term effects associated with the development or exacerbation of chronic neurological diseases, such as multiple sclerosis. Coronavirus COVID-19, which causes coronavirus disease, can provoke long-term outcomes after recovery, such as psychiatric symptoms and cognitive impairment, which are detected by cognitive screening. In the post-COVID period,

patients demonstrated poor cognitive performance in the areas of attention, performance, and memory as well as increased levels of depression, anxiety, post-traumatic stress, fatigue, and sleep disturbances. These effects should be considered as possible post-viral disorders that require special diagnosis and appropriate treatment. Significant heterogeneity of applied approaches and methods hinders the comprehensive characterization of cognitive functions in specific areas since the studies often excluded people with previous cognitive impairment. Nevertheless, most studies indicate some degree of cognitive impairment in patients with COVID-19. Although the rates vary, a significant proportion of survivors show poor cognitive performance in the areas of attention, performance, and memory. These results have several important implications for further research, clinical management, and treatment of those who have experienced COVID-19.

Keywords: respiratory viral infections; neurotropic activity of coronaviruses; long-term neuropsychiatric effects in the post-COVID period; cognitive impairment; screening methods