Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 8, вып. 2, с. 58-64
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 8, issue 2, pp. 58-64
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258

SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии

© М.В. ПУТИЛИНА[1], Д.В. ГРИШИН[1,2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Резюме

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), привлекла внимание к проблеме нейровоспаления как неотъемлемому компоненту вирусной инфекции. Острый нейровоспалительный ответ включает активацию резидентных тканевых макрофагов в ЦНС и последующее высвобождение разнообразных цитокинов и хемокинов, связанных с активацией окислительного стресса и отсроченным повреждением нейронов. В связи с этим актуальным становится поиск лекарственных средств, обладающих опосредованным противовоспалительным действием. С этой точки зрения заслуживает внимания дальнейшее изучение терапии пациентов с COVID-19 препаратом дипиридамол (Курантил), который, обладая противовирусным и противовоспалительным эффектами, способностью ингибировать активность острого воспаления и прогрессирования фиброза, является перспективным препаратом, особенно у пациентов с ранним повышением концентрации D-димера и выраженными проявлениями микроангиопатии.

Ключевые слова: *коронавирус SARS-CoV-2, нейровоспаление, цитокиновый шторм, нейродегенерация, когнитивные нарушения, дипиридамол.*

Информация об авторах:
Путилина М.В. — https://orcid.org/0000-0002-8655-8501
Гришин Д.В. — https://orcid.org/0000-0002-3810-9971
Автор, ответственный за переписку: Путилина М.В. — e-mail: profput@mail.ru

Как цитировать:
Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(8):58–64.
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258

SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies

© M.V. PUTILINA[1], D.V. GRISHIN[1,2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Filatov City Clinical Hospital N 15, Moscow, Russia

Abstract

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) made it necessary to evaluate in more detail the processes of neuroinflammation as an integral component of the pathogenesis of viral infection. The acute neuroinflammatory response includes the activation of resident tissue macrophages in the CNS and the subsequent release of various cytokines and chemokines, which probably activates oxidative stress, causing long-term neuronal damage. This makes urgent the search for drugs with indirect anti-inflammatory effects with proven effectiveness. From this point of view, it is worth further studying the treatment of patients with COVID-19 with dipyridamole, which, with its antiviral activity and anti-inflammatory effect, inhibiting acute inflammation and progressive fibrosis, is the drug of choice, especially for patients with early signs of elevated D-dimer concentrations and pronounced clinical symptoms of microangiopathy.

Keywords: *SARS-CoV-2 coronavirus, neuroinflammation, cytokine storm, neurodegeneration, cognitive impairment, potential therapy strategies, dipyridamole.*

Information about the authors:
Putilina M.V. — https://orcid.org/0000-0002-8655-8501
Grishin D.V. — https://orcid.org/0000-0002-3810-9971
Corresponding author: Putilina M.V. — e-mail: profput@mail.ru

To cite this article:
Putilina MV, Grishin DV. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):58–64. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258

Коронавирус SARS-CoV-2, обнаруженный в 2019 г., в отличие от известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), характеризуется более высокой контагиозностью и большей скоростью распространения в популяции [1]. Течение вызванного им инфекционного заболевания COVID-19 характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями по сравнению с теми, которые наблюдаются при острых респираторных инфекциях и гриппе. Поражения органов человека при COVID-19 носят мультисистемный характер, вовлекая не только дыхательную, но и другие системы организма, в том числе нервную [2]. Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, привлекла пристальное внимание к процессам нейровоспаления как неотъемлемому компоненту вирусной инфекции, проявляющейся синаптической дисфункцией, изменениями межклеточных взаимодействий, деградацией макромолекул, нарушениями метаболизма и последующей нейродегенерацией. Нейровоспаление у пациентов с любой патологией ассоциировано с возрастзависимой повышенной сенсибилизацией иммунной системы к внешним и внутренним стимулам [3]. Процессы, опосредованные нейровоспалением, приводят к таким нейропсихическим расстройствам, как депрессия и деменция [4, 5]. В связи с этим актуально изучение возможных терапевтических стратегий, направленных на предотвращение развития и прогрессирования нейродегенерации, особенно у пожилых пациентов с COVID-19.

Связь нейровоспаления и нейродегенерации

Нейровоспаление — многоуровневый молекулярно-клеточный механизм, на первом этапе обеспечивающий компенсаторно-адаптивную реакцию головного мозга, а в последующем активирующий процессы нейродегенерации [6], связан с активацией провоспалительных цитокинов в ответ на контакт с патогенными факторами (метаболические, токсические, инфекционные, травматические, в том числе хронический стресс). Острый нейровоспалительный ответ включает активацию резидентных тканевых макрофагов в центральной нервной системе (ЦНС) и последующее высвобождение различных цитокинов и хемокинов, чем, вероятно, активирует окислительный стресс, вызывая долгосрочное повреждение нейронов и провоцируя развитие коагуляционных каскадов, индуцирующих повреждение клеток эндотелия [7]. Провоспалительные цитокины представляют собой тип сигнальных молекул, которые высвобождаются из иммунных клеток, таких как Т-хелперы (Th) и макрофаги. К ним относятся не только интерлейкин (IL)-6, но и IL-1, -8, -12, -18, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), гамма-интерферон (IFN-γ).

Эндотелиальные клетки — ключевой компонент гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), поэтому эндотелиальная дисфункция всегда ассоциирована с повреждением последнего. При нарушении целостности ГЭБ разнообразные клетки попадают в поврежденную область мозга [8]. Мигрировавшие иммунокомпетентные клетки (вместе с поврежденными клетками) продуцируют воспалительные медиаторы, тем самым ускоряя процессы гибели нейронов [9]. Из внутриклеточного пространства погибших или поврежденных клеток высвобождаются эндогенные молекулы DAMP (*англ.*: danger-associated molecular patterns — молекулярные фрагменты, ассоциированные с опасностью), именно они считаются активаторами микроглии и инфильтрирующих ткань мозга периферических иммунокомпетентных клеток [10—14]. Микроглия, активированная HMGB1 (*англ.*: high-mobility group box 1, белок 1 высокомобильной группы), секретирует TNF-α,IL-1β, активные формы кислорода (АФК) и многочисленные провоспалительные цитокины [11, 12], которые инициируют воспалительные реакции в головном мозге в ответ на повреждающие стимулы [13, 14]. Увеличение количества активированных глиальных клеток и концентрации ряда цитокинов (например, TNF-α) в гиппокампе, коре больших полушарий, черной субстанции и стриатуме ассоциировано с уменьшением объемов гиппокампа и когнитивной дисфункции вследствие нейродегенеративного процесса [15].

Кроме микроглии, продуцировать провоспалительные цитокины могут поврежденные астроциты и перициты [15]. Активированные астроциты формируют глиальный рубец, ограничивающий возможность восстановления поврежденного аксона. Перициты, располагающиеся вдоль капиллярных стенок, обеспечивают плотность ГЭБ. При повреждении (гипоксия, ишемия, инфекции) плотность ГЭБ нарушается, что приводит к нарушению межклеточной циркуляции в периваскулярных пространствах с активацией макрофагов развитием местного воспаления [16]. Помимо местного иммунного ответа, в условиях повреждения нейроваскулярной единицы может наблюдаться феномен системного подавления иммунитета, что клинически проявляется повышенной восприимчивостью к вирусным и бактериальным инфекциям, включая пневмонию или инфекции нижних мочевых путей [17, 18]. Цитокиновые реакции вносят существенный вклад в механизмы повреждения ЦНС, приводящие к дегенерации нейронов при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, инсульте и др. [4].

Роль нейровоспаления в патогенезе COVID-19

До настоящего времени патогенез повреждений, связанных с SARS-CoV-2, достаточно не изучен. Известно, что вирус SARS-CoV-2 имеет близкую к SARS-CoV-1 последовательность генома [1]. Оба вируса используют расположенные на их поверхности белки-шипы для связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) клеток млекопитающих, а затем мембрано-связанную сериновую протеазу-2 для активации шипа [19]. В отличие от других вирусов этой группы у SARS-CoV-2 скорость проникновения в клетки связана с предварительной преактивацией пепломера (шип) фурином. После заражения вирус распространяется по дыхательным путям, вызывая выброс провоспалительных цитокинов. Особенностью данной инфекции является наличие экстрамедуллярных ме-

гакариоцитов, которые активно продуцируют тромбоциты [20]. Одновременно наблюдаются снижение количества лимфоцитов в крови, в частности Т-лимфоцитов, и угнетение эндогенных механизмов иммунной системы с развитием вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [21]. Эти процессы получили название цитокинового шторма (ЦШ) — неконтролируемого воспаления с повышением синтеза многочисленных маркеров воспаления (С-реактивный белок, IL-6 и др.), приводящего к полиорганной недостаточности и поражению ЦНС [1]. ЦШ инициируется при взаимодействии спайк-белков и других белковых частиц на капсиде коронавируса с рецепторами на поверхности клеток. Взаимодействие вирусов с толлподобными рецепторами запускает воспалительный сигнальный каскад NF-kB. Активация NF-kB стимулирует секрецию проинтерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1, что приводит к возбуждению инфламмасомы и синтезу активного IL-1β. В свою очередь IL-1β, стимулируя секрецию других провоспалительных цитокинов, провоцирует развитие фиброза легких, лихорадки [21, 22]. Увеличение секреции провоспалительных цитокинов и дисбаланс экспрессии соответствующих рецепторов и ассоциированных с ними протеинов (основной компонент «феномена SARS-CoV-2») — результат неэффективной реализации противовоспалительного ответа с поражением различных органов [3, 4].

В ЦНС за иммунный ответ отвечают клетки эндогенного происхождения — микроглия, клетки эндотелия и экзогенные клетки — дендритные, Т- и В-лимфоциты, клетки системы мононуклеарных фагоцитов. Попадание вируса в ЦНС происходит вскоре после заражения. Получены доказательства сходства поражения ЦНС при COVID-19 и вызванного вирусом простого герпеса и ВИЧ, поскольку все они для заражения нейронов используют быстрый ретроградный аксональный транспорт [19]. SARS-CoV-2 является одновременно нейротропным и нейровирулентным. Он может проникать в ЦНС посредством нейрональной диссеминации, при которой вирус первоначально инфицирует периферические нейроны, а оттуда, используя аппарат клетки-хозяина, заражает нейроны ЦНС, вызывая ряд связанных с заболеванием последствий, в том числе нейродегенерацию. Такой механизм распространения получил название «троянского коня» [23]. Спайк-гликопротеин CoV, с помощью которого SARS-CoV-2 связывается с клеточными мембранами, вызывает экспрессию рецептора ACE2 в нейронах и эндотелиальных клетках, определяет нейроинвазивный потенциал вируса. Мишенями для вируса становятся клетки с CD4-рецепторами — макрофаги, нейроглия, эндотелий капилляров. После пересечения ГЭБ вирус может реплицироваться в микроглии и нейроны с сопутствующим повреждением ГЭБ. Инфицированные микроглиальные клетки продуцируют низкомолекулярные пептиды, оказывающие токсическое действие на астроциты, что приводит к избыточному накоплению глутамата в экстрацеллюлярном пространстве с развитием глутаматной эксайтотоксичности. Эти процессы проходят на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, вазоспазма, усиления агрегации тромбоцитов и формирования внутрисосудистого стаза, нарушений микроциркуляции, дисфункции эндотелия.

При нарушении функции эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ [7]. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы, часть из них (ренин-ангиотензиновая система) оказывает влияние на всю сердечно-сосудистую систему. Повышение свертываемости крови связано с высоким риском смертности от COVID-19 [23]. Повышенные концентрации в крови плазмина и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2, так как протеаза плазмин может разрезать соответствующий сайт S-белка SARS-CoV-2, что повышает его вирулентность [24].

Точный механизм развития коагулопатии и микроангиопатии при COVID-19 неизвестен. Вероятнее всего, он связан с диффузным воспалением или повреждением эндотелиальных клеток [25]. Наиболее распространенными нарушениями, связанными с тромботической микроангиопатией, являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и синдром гемолитической уремии. Вероятно, у пациентов развивается так называемая болезнь мелких сосудов. Этот термин используется для описания ряда синдромов, патогенез которых в значительной степени неясен, возможно, связанных с повреждением перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул [26]. Клинические проявления болезни мелких сосудов выходят за рамки явных острых синдромов и могут проявляться изменениями настроения, депрессией, нарушениями равновесия, падениями у пожилых, обратимой амнезией, вегетативной дисфункцией [5], кроме этого, болезнь мелких сосудов — самая распространенная причина немых инсультов.

Самыми уязвимыми при COVID-19 являются пожилые пациенты с такими коморбидными состояниями, как болезни сердца, почек, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз [27—29]. Развитие вирусной инфекции у таких пациентов ассоциировано с повышением уровней маркеров дисфункции печени (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, альбумин, билирубин), выраженными нарушениями коагуляции. Как правило, данные находки являются прогностически неблагоприятными показателями и свидетельствуют о более тяжелом течении пневмонии, прогрессировании поражения желудочно-кишечного тракта [30]. Наличие у пациента хронических коморбидных заболеваний является объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых. В многоцентровом китайском исследовании (n=280) тяжелое течение заболевания достоверно чаще наблюдалось у пациентов старше 65 лет, при этом 85,5% пациентов с тяжелым течением имели сахарный диабет, артериальную гипертензию или стенокардию, которые встречались в 7—10 раз чаще (p=0,042), чем у пациентов с легким течением COVID-19 [30]. Декомпенсация любого соматического или инфекционного заболевания оказывает существенное влияние на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов из-за большого количества патогенетических факторов.

Пациент с другими заболеваниями и новой вирусной инфекцией находится в «порочном круге»: с одной стороны, артериальная гипертензия, особенно плохо контролируемая, сахарный диабет, как известно, напрямую связаны с поражением мелких сосудов головного мозга и когнитивными нарушениями [31]. С другой стороны, пациенты с нарушением когнитивных функций имеют повышенный риск заразиться COVID-19, так как часто не могут получить и воспринять необходимую информацию об актуальности проблемы и методах профилактики заболеваемости. Такие пациенты не осознают необходимости профилакти-

ки заболевания и строгого соблюдения режима самоизоляции. Ограниченность их доступа к актуальной информации (особенно при самостоятельном проживании) может привести к тому, что ранние симптомы заболевания не будут распознаны, что приведет к риску прогрессирования инфекции и развитию осложнений [32]. Ранними неврологическими проявлениями COVID-19 могут быть общая слабость, апатия, потеря аппетита, астения, возможно эпизодическое нарушение памяти на начальных стадиях, характеризующееся затруднением запоминания информации. В более поздние сроки возможно развитие тотальной амнезии, прогрессирование когнитивных нарушений, дезориентировки, появление спутанности, галлюцинаций, бреда, депрессии [33, 34]. Тяжелая депрессия может привести к развитию нарушений когнитивных функций и даже имитировать деменцию.

Неврологические проявления COVID-19 обычно появляются сразу после заражения, но возможно развитие их на более поздних стадиях заболевания или после выздоровления [27]. Среди пациентов с COVID-19 зарегистрированы такие неврологические симптомы, как головная боль, головокружение, миалгия и аносмия, а также случаи энцефалита, некротизирующей геморрагической энцефалопатии, инсульта, эпилептических приступов, делирия, рабдомиолиза и синдрома Гийена—Барре [28, 29].

Астенические расстройства превалируют у пациентов, перенесших вирусную инфекцию. Наиболее часто встречаются колебания уровня артериального давления, тахикардия и лабильность пульса, разнообразные болевые или просто неприятные ощущения, покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный (ладони, стопы, подмышечные впадины) или генерализованный гипергидроз. Пациенты редко жалуются на подавленность или снижение настроения, более характерна болезненная фиксация на неприятных соматических ощущениях, которые нельзя полностью объяснить имеющимися заболеваниями. Типичными жалобами являются головные боли, боли в спине, суставах, внутренних органах, головокружение, шум и звон в голове [34, 35].

Возможные терапевтические стратегии при COVID-19: фокус на нейровоспаление

Современная терапевтическая стратегия лечения нейродегенеративных заболеваний основана главным образом на коррекции клинических симптомов, однако у части больных ее эффективность сводится к минимуму, так как не всегда проводится с учетом сложных механизмов патогенеза, включая нейровоспаление, этиологических факторов и особенностей клинической картины. При выборе медикаментозной терапии следует учитывать тот факт, что когнитивные нарушения у пациентов с COVID-19 могут быть проявлением не прямого нейродегенеративного процесса, а опосредованного — связанного с развитием гипоксической энцефалопатии [36]. Нарушения функций нейротрансмиттеров (их недостаточная или, напротив, чрезмерная активность) являются причиной дезорганизации синаптических процессов и всегда синергичны гипоксии при ишемии или вирусной инфекции, поэтому выбор препарата первой линии всегда сложен.

В настоящее время при отсутствии рекомендательных документов для терапии последствий COVID-19 сложно говорить о преимуществах той или иной стратегии, поэтому целесообразно проводить выбор препаратов, максимально вписывающихся в большинство терапевтических подходов. В первую очередь необходима коррекция коморбидных состояний [37].

Антигипертензивные препараты и статины являются лекарственными средствами, влияние которых на функциональное состояние эндотелия изучено наиболее полно [38, 39]. В настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и другими антигипертензивными препаратами на прогноз и течение заболевания у пациентов с COVID-19 или пациентов с COVID-19, имеющих сердечно-сосудистые заболевания и получающих терапию этими препаратами.

Учитывая роль системного воспаления, представляется обоснованным применение противовоспалительных препаратов. В то же время количество побочных эффектов при их длительном применении (гипертензия, гипергликемия, остеопороз, повышение риска кардиоваскулярных событий, патология желудочно-кишечного тракта) делает назначение нецелесообразным. Многие другие препараты также оказывают противовоспалительное действие, проявляющееся в снижении активности клеточных компонентов воспаления (активация нейтрофилов и моноцитов, а также конъюгатов лейкоцитов—тромбоцитов) и/или растворимых биомаркеров (таких как С-реактивный белок, цитокины и интерлейкины). Ряд пилотных исследований с препаратами, ингибирующими IL-1, IL-6β, показали, что их применение в дополнение к общепринятой терапии улучшает исход заболевания, но имеет ряд противопоказаний, в частности отсутствуют данные о влиянии на когнитивные функции, особенно в отдаленном периоде COVID-19 [40].

Применение антитромбоцитарных препаратов за счет снижения уровня арахидоновой кислоты, явлений ЦШ и пр. на сегодняшний день представляется перспективным направлением при лечении COVID-19 [41—43]. Оно может повысить степень адаптации нейронов к повреждению, увеличить их жизнеспособность в неблагоприятных условиях и тем самым обеспечить лучшее восстановление кровотока в пораженных сосудах [44]. В последние годы появилось много публикаций, подтверждающих роль тромбоцитов как ключевых сигнальных и эффекторных клеток для преодоления гемостатического, воспалительного и иммунного континуумов при инфекционных и вирусных заболеваниях [45]. Эти клетки, связываясь с вирусом через Fc-рецепторы или белки плазмы, активируют высвобождение «микробных» белков и пептидов тромбоцитов, включая фактор тромбоцитов (PF-4), Т-клетки, рекомбинантный человеческий белок (RANTES) и фибринопептид В. RANTES действует как хемоаттрактант для моноцитов крови, Т-хелперов и эозинофилов, белок вызывает высвобождение гистамина из базофилов и активирует эозинофилы. Посредством разнообразного набора механизмов активированные тромбоциты могут напрямую изолировать, убивать патогены или способствовать их удалению из организма за счет активации макрофагов и нейтрофилов, способствуя образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек и формированию агрегатов тромбоцитов и микротромбов.

Опубликованные клинические исследования, проведенные в Китае, показали, что антитромбоцитарный препарат Дипиридамол обладает анти-HCoV-19 эффектами

[44]. В модели пневмонии, вызванной вирусом, он активировал противовирусный иммунитет и значительно улучшал выживаемость, обладал выраженным антиагрегантным действием. В клинической практике дополнительная терапия Дипиридамолом приводила к увеличению количества циркулирующих лимфоцитов и тромбоцитов, снижению уровня D-димера и заметному улучшению клинических исходов. Дипиридамол тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1-2), TNF-α, преимущественно замедляя транслокацию p65 субъединицы ядерного фактора kB (NF-kB), при этом усиливая активацию, дифференциацию и эффекторную функцию Т-клеток и инфламмасом [46—48]. Дипиридамол обладает системным и локальным противовоспалительным эффектом, достоверно снижая уровень матриксной металлопротеиназы-9 в моноцитах [48]. Как производное пиримидина Дипиридамол является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона; повышает сниженную продукцию IFN-α и IFN-γ лейкоцитами крови *in vitro*; повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям [47]. Препарат оказывает мощное противовирусное действие в отношении одноцепочечных РНК-вирусов *in vitro* и модели VSV-индуцированной вирусной пневмонии *in vivo*, показывает интерферон-модулирующее действие при рецидивирующих оппортунистических вирусных инфекциях на фоне хронического эмоционального стресса.

Дипиридамол подавляет репликацию SARS-CoV-2, позволяя предположить, что терапевтическая доза препарата может потенцировать противовирусные реакции у инфицированных пациентов [44]. Кроме того, являясь ингибитором фосфодиэстеразы, Дипиридамол имеет дополнительные преимущества у пациентов с новой вирусной инфекцией, так как обладает сосудорасширяющим действием, увеличивает уровень аденозина, тормозит фосфодиэстеразу в гладкомышечных клетках сосудов, являясь классическим эндотелиопротектором [49]. В дополнение к антитромботическому и сосудорасширяющему эффектам антиоксидантное и эндотелиопротективное действие Дипиридамола может обусловливать замедление процессов нейродегенерации, улучшая когнитивные функции [50].

Избыточное количество провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, приводит к экспрессии мозгового нейротрофического фактора [40], поэтому восстановление нейротрофики напрямую ассоциировано со степенью снижения выраженности ЦШ. Перспективным направлением лечения является использование нейротрофических препаратов [51].

Заключение

В настоящее время медицинское сообщество еще не имеет полной информации о патогенном действии вируса COVID-19 и его возможных последствиях для нервной системы. Однако уже имеющиеся данные позволяют считать, что вирус активирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации с последующей манифестацией когнитивных нарушений. В связи с чем актуальным становится поиск лекарственных средств, действующих на всю нейроваскулярную единицу, обладающих опосредованным или прямым противовоспалительными эффектами с доказанной эффективностью. С этой точки зрения, заслуживает дальнейшего изучения терапия пациентов с COVID-19 препаратом Дипиридамол, который, обладая противовирусной активностью, противовоспалительным действием, ингибирующим острое воспаление и прогрессирование фиброза, является перспективным препаратом, особенно для пациентов с ранними признаками повышенных концентраций D-димера и явлениями микроангиопатии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Mar 24;pii: gutjnl-2020-320926. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926
2. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med*. 2020 Mar 27. https://doi.org/10.1111/joim.13063
3. Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2010 Feb;129(2):154-169. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x
4. Streit WJ, Xue QS, Braak H, del Tredici K. Presence of severe neuroinflammation does not intensify neurofibrillary degeneration in human brain. *Glia*. 2014;62(1):96-105. https://doi.org/10.1002/glia.22589
5. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacological reviews*. 2013;66(1):80-101. https://doi.org/10.1124/pr.113.008144
6. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci*. 2014;8:315. https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00315
7. Путилина М.В. Эндотелий — мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):122-130. Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10):122-130. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130].
8. Gülke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 May 22;11:1756286418774254. https://doi.org/10.1177/1756286418774254
9. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):869-881. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9
10. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826-837. https://doi.org/10.1038/nri2873

11. Frank MG, Weber MD, Watkins LR, Maier SF. Stress sounds the alarmin: The role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. *Brain Behav Immun*. 2015;48:1-7. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.010

12. Fettelschoss A, Kistowska M, Leibund Gut-Landmann S, Beer HD, Johansen P, Senti G, Contassot E, Bachmann MF, French LE, Oxenius A, Kundig TM. Inflammasome activation and IL-1β target IL-1α for secretion as opposed to surface expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011 Nov;108(44):18055-18060. https://doi.org/10.1073/pnas.1109176108.

13. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. *Медицинская иммунология*. 2020;3(22):419-432.
Artemyeva OV, Gankovskaya LV. Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*. 2020;3(22):419-432. https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAT-1938. (In Russ.).

14. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019 May;56(5):3295-3312. https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6.

15. Черных А.И., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Лопатина О.Л, Пащенко С.И., Салмина А.Б. Провоспалительный фенотип периваскулярной астроглии и CD133+ клеток-предшественников эндотелиоцитов при моделировании болезни Альцгеймера у мышей. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(1):6-15.
Chernykh AI, Komleva YK, Gorina YV, Lopatina OL, Paschenko SI, Salmina AB. Pro-inflammatory phenotype of perivascular astroglia and CD133+ progenitor cells of endotheliocytes in murine model of Alzheimer's disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(1):6-15. (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-1-6-15.

16. Sajja VSSS, Hlavac N, VandeVord PJ. Role of glia in memory deficits following traumatic brain injury: Biomarkers of glia dysfunction. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2016, February 29. https://doi.org/10.3389/fnint.2016.00007

17. Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Aug;34(3):501-522. https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.04.005

18. Zhang G, Li J, Purkayastha S, Tang Y, Zhang H, Yin Y, Li B, Liu G, Cai D. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-p, NF-xB and GnRH. *Nature*. 2013;497(7448):211-216. https://doi.org/10.1038/nature12143

19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

20. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101623. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623

21. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14;34(2). https://doi.org/10.23812/CONTI-E

22. Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Semin Immunopathol*. 2016 Jul;38(4):517-534. https://doi.org/10.1007/s00281-016-0559-z

23. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-1027. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065

24. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020;50(1):54-67. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3

25. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1514-1516. https://doi.org/10.1111/jth.14832

26. Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):65-73.
Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):65-73. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165].

27. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70(9):311-322. https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179

28. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Hu Y, Li Y, Jin H, Hu B. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127

29. Acharya A, Kevadiya BD, Gendelman HE, Byrareddy SN. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(2):167-173. https://doi.org/10.1007/s11481-020-09924-9

30. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Epub ahead of print]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032

31. Люсов В.Н., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2009;4(14):6-16.
Lusov VA, Evsikov EM, Teplova NV. Main causes and risk factors of development and progression of severe and malignant arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;4(14):6-16. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-4-6-16

32. Martin-Jimenez P, Munoz-Garcia MI, Seoane D, Roca-Rodriguez L, Garcia-Reyne A, Lalueza A, Maestro G, Folgueira D, Blanco-Palmero VA, Herrero-San Martin A, Llamas-Velasco S, Perez-Martinez DA, Gonzalez-Sanchez M, Villarejo-Galende A. Cognitive impairment is a common comorbidity in COVID-19 deceased patients. A hospital-based retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125872

33. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*. 2020 Mar;12(3):e7352. https://doi.org/10.7759/cureus.7352

34. Wilcox C, Zhou H. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct;129:98. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022

35. Hall A, Pekkala T, Polvikoski T. Prediction models for dementia and neuropathology in the oldest old: the Vantaa 85+ cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):11. https://doi.org/10.1186/s13195-018-0450-3

36. Путилина М.В., Натарова Э.Б. Особенности проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Российские медицинские вести*. 2002;1:41-44.
Putilina MV, Natarova EB. Features of manifestations of cerebral circulation insufficiency in young patients. *Russian medical news*. 2002;1:41-44. (In Russ.).

37. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. *Временные методические рекомендации*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Вер. 7 (03.06.2020)
Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Ministry of health of the Russian Federation. Ver. 7 (03.06.2020). (In Russ.).

38. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*. 2006;5:29-34.
Putilina MV, Soldatov MA. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Doctor*. 2006;5:29-34. (In Russ.).

39. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Валсартан (Диован) в клинической практике. *РМЖ*. 2005;14:94-97.
Teplova NV, Evsikov EM. Angiotensin receptor Blocker Valsartan (Diovan) in clinical practice. *RMZh*. 2005;14:94-97. (In Russ.).

40. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, Oltolini C, Castiglioni B, Din CT, Boffini N, Tomelleri A, Farina N, Ruggeri A, Rovere-Querini P, Di Lucca G, Martinenghi S, Scotti R, Tresoldi M, Ciceri F, Landoni G, Zangrillo A, Scarpellini P, Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:325-331. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2

41. Philip BM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *International Journal of Stroke.* 2015;10(4):469-478. https://doi.org/10.1111/ijs.12466

42. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):58-63.
Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):58-63. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63.

43. Tingbo L. *Handbook of COVID-19. Prevention and Treatment*. 2020. https://www.zju.edu.cn/english/2020/0323/c19573a1987520/page.htm

44. Liu X, Li Z, Liu S, Chen Z, Zhao Z, Huang Y-Y, Zhang Q, Wang J, Shi Y, Xu Y, Sun J, Xian H, Fang R, Bai F, Ou C, Xiong B, Lew AM, Cui J, Huang H, Zhao J, Hong X, Zhang Y, Zhou F, Luo H-B. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *medRxiv* 2020.02.27.20027557. https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20027557

45. Guo L, Rondina MT. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:22-34. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02204

46. Kalayoglu Besisik S, Ozbalak M, Tor YB, Alibeyoglu A, Kose M, Şenkal N, Cagatay A, Erelel M, Gul A, Esen F, Umman S, Isoglu Alkoclar U, Tukek T. Dipyridamole Added to Anticoagulant Prophylaxis: Decline in Poor Outcome of Clinically Severe Ill COVID-2019 Patients [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(Suppl 1). https://abstracts.isth.org/abstract/dipyridamole-added-to-anticoagulant-prophylaxis-decline-in-poor-outcome-of-clinically-severe-ill-covid-2019-patients/. Accessed August 17, 2020.

47. Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):80-87.
Kareva EN. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):80-87. (In Russ.).

48.. Balakumar P, Nyoa Y, Renushiaa R. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole:Not enough light toilluminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014;87:144-150. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008

49. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;7:24-28.
Putilina MV. The Role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. *Doctor*. 2012;7:24-28. (In Russ.).

50. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;3:8-11.
Tanashyan MM, Domashenko MA. Application has chimes in chronic cerebrovascular disease. *Atmosphere. Nervous diseases*. 2005;3:8-11. (In Russ.).

51. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортексина в мозге. *Нейрохимия*. 2017;33:1:91-96.
Yakovlev AA, Gulyaeva NV. Molecular partners of cortexin in the brain. *Neurochemistry*. 2017;33:1:91-96. (In Russ.).
https://doi.org/10.1134/S1819712416040164

Поступила 11.09.2020
Received 11.09.2020
Принята в печать 14.09.2020
Accepted 14.09.2020