

Сведения о выполненных работах и
полученных научных результатах в 2023 году

по проекту **«Роль демиелинизации мозга в сохранении когнитивных, аффективных и неврологических нарушений после COVID-19»**,
поддержанному Российским научным фондом

Соглашение № 22-15-00481

Руководитель: Светлик Михаил Васильевич, канд. биол. наук

Прежний руководитель: Ходанович Марина Юрьевна (дата замены: 15.02.2023)

В 2023 году был продолжен набор пациентов с постковидным синдромом (ПКС) на базе НИИ ПЗ ТНИМЦ и ЛДЦ «Медика», и испытуемых контрольной группы среди сотрудников и студентов ВУЗов Томска. Всего за 2023 г. обследование прошли 83 чел.: повторное обследование прошли 29 пациентов с ПКС, дополнительно рекрутировано 34 пациента с ПКС и 22 здоровых добровольца, из них 15 не болели COVID-19, остальные – без осложнений. Таким образом, выборка увеличена до 118 чел., в том числе 25 пациентов с постковидной депрессией (ПКД), 45 – с ПКС без диагностированной депрессии и аффективных расстройств, 23 добровольца, не болевшие COVID-19, и 18 - переболевших без осложнений. Из 70 пациентов с ПКС повторное обследование прошли 29 чел.: 20 чел. через 12 мес. и 9 чел. через 6 мес. после первого сканирования. Исследование включало этапы, аналогичные предыдущему году, без изменений в методике и проводилось теми же специалистами, для снижения субъективности в результатах. Основные 4 экспериментальные группы с различными последствиями ПКС включали: пациентов с ПКД (n = 25), пациентов с ПКС без клинической депрессии (n= 46, группа ПКС), не болевших COVID-19 (n = 23) и болевших без осложнений (n = 18). За год наиболее детально были исследованы данные пациентов с ПКД: МПФ карты, данные нейрокогнитивного обследования и результаты анализа сывороточных маркеров.

Пациенты с ПКД отмечали значимо больше симптомов, как в острой фазе (ОС), так и в постковидной фазе (ПС). В ОС у пациентов с ПКД чаще отмечались агевзия и головная боль по сравнению с контролем. Пациенты без ПКД чаще ощущали головокружение в ОС, чем контроль. В ПС различия между группами еще более существенны. В группе ПКД чаще отмечались нарушения сна, утомляемость, дефицит памяти и внимания, признаки депрессии, миалгия, аносмия, агевзия и панические атаки. Пациенты с ПКС, но без ПКД также значимо чаще контроля отмечали нарушения сна, утомляемость и признаки депрессии. Общее количество симптомов у пациентов в группе ПКД в 1,3 раза выше, чем в группе с ПКС без депрессии, и в 2,8 раза выше в группе контроля.

У пациентов с ПКД обнаружено значимое снижение миелинизации в большом количестве структур головного мозга по сравнению с контролем и пациентами с ПКС. У пациентов с ПКД наблюдалась более обширная демиелинизация по сравнению с контролем и с пациентами с ПКС. В нашем исследовании впервые выявлено снижение МПФ у пациентов с ПКД для структур серого вещества (СВ):

миндалевидное тело, гиппокамп, скорлупа, бледный шар. При этом наибольшее снижение МПФ (3-4 %) у пациентов с ПКД по сравнению с контролем обнаружено в миндалевидном теле и гиппокампе. В юстакортикальном белом веществе (ЮБВ) у пациентов ПКД по сравнению с контролем снижение МПФ на 2-4 % наблюдалось во всех отделах затылочной доли, верхнем лобном, лобно-орбитальном, прецентральной, верхнем теменном, верхнем височном БВ, а также в БВ клина, веретенообразной и поясной извилин. Среди всех ЮБВ наибольшее снижение МПФ (5 %) выявлено для БВ веретенообразной извилины. Выявлено также значимое снижение миелинизации для проводящих путей БВ для группы ПКС по сравнению с контролем для задней таламической лучистости, сагиттальной исчерченности, нижнем лобно-затылочном пучке (IFOF), медиальном лемниске и покрове. Наибольшее снижение МПФ наблюдалось для IFOF (3 %).

Для выявления структур мозга, критически связанных с клинической ПКД, был применен множественный регрессионный анализ. Выявлено 19 факторов, связанных с процентным изменением МПФ, которые объяснили 87 % вариабельности МПФ у ПКС-пациентов. Выявленные факторы не коррелировали друг с другом, что подтвердило их уникальный вклад в дисперсию данных. Фактор, связанный с IFOF и крючковидным пучком, был идентифицирован как наиболее значимый предиктор для классификации между группами пациентов ПКД и ПКС. Количество симптомов ПКС также было значимым в уравнении регрессии. Количество острых симптомов было значимым в уравнении регрессии только для группы ПКД. Таким образом, исследование впервые выявило обширную демиелинизацию во многих БВ и СВ при ПКД, а также демиелинизацию IFOF как ключевой биомаркер ПКД. В течение года глобальные средние значения МПФ БВ, СВ и смешанного вещества значимо не отличаются при повторном сканировании у пациентов с ПКС, однако процент снижения МПФ в течение года для этих компартментов достаточно высок и составляет от 1,7 до 2,6 %.

Ни у одного из пациентов не выявлены микрокровоизлияния по SWI изображениям. На данном этапе исследования мы можем сделать предварительный вывод об отсутствии связи микрокровоизлияний после COVID-19 и снижением миелинизации в соответствии с МПФ картами.

Результаты психофизического тестирования лиц с ПКД и ПКС указывают на нарушения в когнитивной сфере связанное со снижением исполнительских функций, памяти и внимания. В когнитивном тесте MoCA все показатели для групп с ПКД и без ПКД, особенно показатели памяти, были ниже, чем у контроля, но значимо отличались только общие баллы ($p < 0.05$). Среди пациентов с ПКД у 16 % наблюдалось выраженное снижение когнитивных функций (< 25 баллов), среди пациентов ПКС этот показатель достигал 15 %. В тесте запоминания слов группы как с ПКД, так и без ПКД показали значимо худшее немедленное воспроизведение слов и общий балл этого теста ($p < 0,05$ и $p < 0,05$) по сравнению с контролем. Показатели немедленного воспроизведения слов у пациентов с ПКД были значимо ниже, чем у пациентов из группы ПКС. Тест последовательных соединений выявил более длительное время обработки у пациентов с ПКД по сравнению с контролем, а также с

группой ПКС. Однако количество ошибок в этом тесте у группы ПКД было меньше, чем в контроле. Тест Струпа показал близкие к значимым межгрупповым различиям. Группа с ПКД характеризовалась большим временем при чтении одноцветных слов и высоким индексом интерференции при несовпадении значения слова, обозначающего цвет, и цвета слова по сравнению с контрольной группой. Тест на ольфакторную чувствительность различий не выявил. Подробная характеристика различий представлена. Кроме того, у пациентов в группе ПКД наблюдается значительно более высокий индекс инсомнии как по сравнению с контролем ($p < 0.001$), так и с группой ПКС без ПКД ($p < 0,001$).

У этих же пациентов с ПКД мы выявили демиелинизацию IFOF как основного предиктора ПКД. Анатомически IFOF соединяет раннюю обработку зрительной информации в затылочной доле и теменных областях с лобной долей, а также включает связи между поясной извилиной и лобно-теменной сетью. IFOF играет решающую роль в семантической обработке, целенаправленном поведении, задачах визуального переключения и исполнительских функциях. Таким образом, демиелинизация IFOF во многом объясняет результаты психологических тестов, которые мы обнаружили в настоящем исследовании: нарушение визуальной вербальной обработки, нарушения в задаче Струпа, увеличение времени обработки в тесте последовательных соединений, при немедленном воспроизведении слов у пациентов с ПКД.

Уровень аутоантител, компонентов миелина и маркеров нейрокогнитивных нарушений различался у обследованных лиц в зависимости от тяжести COVID-19 и контроля. Достоверное повышение уровня антител к PLP наблюдалось у лиц, переболевших в тяжелой форме и не болевших. Уровень антител к s-100 в группе пациентов с легким течением COVID-19 был достоверно выше, чем у лиц с тяжелым течением. Схожие результаты были получены в прошлом году для уровня аутоантител к MBP, но содержание самого белка MBP в сыворотке не различалось между группами, и не зависело от тяжести заболевания. Однако уровень BDNF был максимальным у неболевшего контроля, и минимальным при среднетяжелой форме течения. Фактор тяжести течения заболевания оказался значимым для этого нейротрофического фактора ($F = 2,18$, $p = 0,04$). Детальный анализ содержания антител IgG к тримеру S-белка вируса SARS-CoV-2 и изменение уровня антител IgG против MBP, PLP спустя 6 и 12 месяцев после первого обследования пациентов будет проводиться в следующем отчетном году. Более детально связь очаговых, глобальных и региональных изменений миелинизации у пациентов с различным исходом ПКС с результатами оценки когнитивных функций и показателями крови планируется изучить на следующий год выполнения проекта.