

# Сосудистые, гипоксические и воспалительные механизмы патологоанатомического поражения головного мозга при COVID-19

Литературный обзор

## **Сосудистые, гипоксические и воспалительные механизмы патологоанатомического поражения головного мозга при COVID-19**

2024

### **Аннотация**

Поражение головного мозга при COVID-19 представляет собой неоднородный комплекс сосудистых, гипоксических и воспалительных изменений, которые не могут быть объяснены одним универсальным механизмом. Цель обзора — сопоставить патологоанатомические, нейровизуализационные, молекулярные и экспериментальные данные, характеризующие вклад этих компонентов, а также оценить значение прямой нейроинвазии SARS-CoV-2. Анализ включает преимущественно аутопсийные серии, исследования магнитно-резонансной визуализации, иммуногистохимические и молекулярные методы, модели гематоэнцефалического барьера и исследования на нечеловекообразных приматах. Наиболее воспроизводимыми находками являются гипоксически-ишемическое повреждение, микрососудистые геморрагические и ишемические очаги, эндотелиальная дисфункция, нарушение гематоэнцефалического барьера и реактивная активация микроглии и астроцитов. В то же время выраженность воспалительной реакции и наличие вирусного материала существенно варьируют. Доступные данные поддерживают многофакторную модель, в которой гипоксия, системное воспаление, коагулопатия и повреждение нейроваскулярной единицы взаимодействуют, тогда как широко распространённая прямая инфекция центральной нервной системы не подтверждена как основная причина большинства неврологических нарушений. Главный нерешённый вопрос связан с определением относительного вклада каждого механизма и его временной последовательности.

**Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; головной мозг; нейропатология; микрососудистое повреждение; гипоксия; нейровоспаление; гематоэнцефалический барьер; нейроинвазия.

### **Актуальность и границы проблемы**

Неврологические проявления COVID-19 охватывают широкий спектр состояний — от головной боли, головокружения, тошноты, рвоты и делирия до энцефалопатии, воспалительных синдромов центральной нервной системы, ишемического инсульта и перифе-

рических неврологических расстройств. В клинических исследованиях эти проявления группировались в несколько категорий, включавших энцефалопатии, воспалительные синдромы центральной нервной системы, ишемические инсульты, периферические расстройства и другие центральные нарушения [1][2]. Такая клиническая неоднородность имеет непосредственное патологоанатомическое значение: одинаковый симптом может быть связан с гипоксическим поражением, сосудистым событием, системным воспалением, лекарственным воздействием или, в отдельных случаях, непосредственным вовлечением нервной ткани.

Патологоанатомические данные особенно важны потому, что позволяют перейти от синдрома к морфологическому субстрату. Систематический обзор 21 исследования, включившего данные преимущественно посмертных наблюдений 197 пациентов, показал, что наиболее часто описывались гипоксические изменения мозга, за которыми следовали ишемические и геморрагические поражения, а также реактивный астро- и микроглиоз [3]. Однако частота находки в посмертной серии не тождественна её специфичности для SARS-CoV-2. Большинство таких пациентов имели тяжёлое системное заболевание, дыхательную недостаточность, сепсис, нарушения свёртывания крови и длительное лечение в отделении интенсивной терапии.

В настоящем обзоре рассматриваются патологоанатомические изменения головного мозга и непосредственно связанные с ними данные нейровизуализации, иммуногистохимии, ПЦР, транскриптомики и экспериментальных моделей. Основное внимание уделено сравнению сосудистого, гипоксического и воспалительного компонентов. Наличие вирусной РНК, белка или признаков инфицирования клеток рассматривается как отдельный вопрос, поскольку обнаружение вирусного материала само по себе не устанавливает причинность морфологического повреждения. Такой подход позволяет отделить непосредственное действие SARS-CoV-2 от неспецифических осложнений критического состояния.

## **Ключевые понятия и постановка патогенетической проблемы**

Сосудистый компонент включает повреждение эндотелия, нейроваскулярной единицы и гематоэнцефалического барьера, активацию тромбоцитов, микротромбоз, ишемические инфаркты, микрокровоизлияния и внутримозговые кровоизлияния. Потенциальная уязвимость сосудистого русла связана с присутствием ACE2 в эндотелиальных клетках артерий и вен и в гладкомышечных клетках артерий; этот рецептор используется SARS-CoV-2 для проникновения в клетки [4][5]. Вместе с тем экспрессия рецептора не доказывает, что инфицирование эндотелия является обязательным или доминирующим механизмом поражения мозга. Она лишь создаёт биологическую возможность для сосудистого взаимодействия вируса с организмом.

Нарушение гематоэнцефалического барьера следует понимать как функциональное и структурное расстройство границы между кровью и нервной тканью, а не как синоним прямой инфекции мозга. В исследовании пациентов с когнитивными нарушениями после COVID-19 динамическая контрастная МРТ выявляла локальное нарушение барьера, которое наблюдалось также в острой фазе инфекции и сохранялось у части пациентов с длительным COVID-19 [6]. В этом контексте барьер может быть одновременно мишенью воспалительных сигналов, источником сосудистого повреждения и потенциальным путём проникновения вирусного материала.

Гипоксический компонент связан прежде всего с тяжёлой пневмонией, дыхательной недостаточностью, системной гипоксемией и критическим состоянием. Поэтому гипоксически-ишемическое повреждение не следует автоматически трактовать как следствие нейроинвазии. В ранних работах обсуждалась возможность участия нейроинвазивного механизма в острой дыхательной недостаточности, однако сама эта гипотеза

требовала дальнейшей проверки и не заменяет более непосредственного объяснения через тяжёлое поражение лёгких и системную гипоксию [7].

Воспалительный компонент включает активацию микроглии и астроцитов, периваскулярные скопления макрофагов и Т-клеток, интерфероновую и цитокиновую сигнализацию, а также возможные параинфекционные процессы. Эти категории аналитически различимы, но морфологически часто перекрываются. Эндотелиальное повреждение может усиливать воспалительную адгезию клеток и тромбообразование; гипоксия — нарушать функцию барьера; воспаление — поддерживать микрососудистую дисфункцию. Поэтому один очаг может отражать последовательное воздействие нескольких факторов, а не единичную причину.

Сравнение основных механизмов поражения головного мозга при COVID-19

| Механизм                  | Морфологические признаки                                                                                 | Типичные методы выявления                                         | Альтернативные объяснения                                                      | Степень доказанности                                                    |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Сосудистый                | Эндотелиальная активация, выход сывороточных белков, микротромбы, инфаркты, микро- и макро-кровоизлияния | Аутопсия, гистология, иммуногистохимия, SWI-MPT                   | Коагулопатия критического состояния, сепсис, предшествующая сосудистая болезнь | Поддерживается аутопсийными и нейровизуализационными данными            |
| Гипоксический             | Гипоксическое ишемическое повреждение, многоочаговые изменения белого вещества, инфаркты                 | Гистология, МРТ, клинические данные о дыхательной недостаточности | Сепсис, гипоперфузия, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание           | Широко описан, но неспецифичен                                          |
| Воспалительный            | Астроцитоз, активация микроглии, нейтрофagia, периваскулярные макрофаги и Т-клетки                       | Иммуногистохимия, транскриптомика, анализ цитокинов               | Системное воспаление, лекарственные воздействия, параинфекционные реакции      | Поддерживается, но выраженность инфильтрации варьируется                |
| Прямой вирусный компонент | Вирусный материал в нейронах, эндотелии или других клетках нервной ткани                                 | ПЦР, иммуногистохимия, гибридизация, клеточные и животные модели  | Контаминация, транзитное присутствие вируса без причинного повреждения         | Возможен в отдельных случаях; роль в большинстве случаев не установлена |

## Основные направления исследований и спектр морфологических изменений

Сосудистая группа находок наиболее убедительно представлена признаками поражения микроциркуляторного русла. В аутопсийном материале описывались многоочаговое по-

вреждение сосудов с выходом сывороточных белков в паренхиму мозга, выраженная активация эндотелия, скопления тромбоцитов и прилежащие микротромбы [8]. В проспективном аутопсийном исследовании тромбы выявлялись у 15 пациентов, а нейтрофильные пробки — у 10; чаще они встречались на поздних стадиях заболевания и обнаруживались не только в мозге, но и в других органах [9]. Это распределение поддерживает системный характер сосудистого процесса, однако не позволяет определить, был ли мозг первичной мишенью или одним из органов, пострадавших вследствие общей иммунной и коагуляционной дисрегуляции.

Гипоксически-ишемические изменения образуют второй крупный морфологический кластер. В серии из 41 умершего пациента такие изменения выявлялись во всех исследованных мозгах; одновременно часто обнаруживались крупные и мелкие, в том числе геморрагические, инфаркты [10]. Эти наблюдения согласуются с систематическим обзором, в котором гипоксическая патология занимала центральное место среди посмертных находок [3]. Однако подобный паттерн может формироваться при тяжёлой дыхательной недостаточности, сепсисе, гипоперфузии и диссеминированном внутрисосудистом свёртывании. Поэтому он свидетельствует о тяжести системного заболевания, но не является специфическим маркером SARS-CoV-2.

Нейровизуализационные данные уточняют микрососудистую составляющую поражения. В группе из 16 пациентов с тяжёлым COVID-19 и неврологическими проявлениями точечные или линейные поражения на МРТ с взвешенностью по магнитной восприимчивости выявлялись у 11 человек, то есть у 69% обследованных; очаги преимущественно располагались в субкортикальном и глубоком белом веществе [11][12]. SWI чувствительна к микрокровоизлияниям и изменениям магнитной восприимчивости, но сама по себе не устанавливает, вызваны ли очаги вирусным эндотелиальным повреждением, гипоксией, коагулопатией или сочетанием этих процессов.

Особое место занимают поражения белого вещества, сочетающие сосудистые и воспалительно-демиелинизирующие признаки. В аутопсийной серии описаны периваскулярные кластеры макрофагов, геморрагические очаги с аксональным повреждением, очаговый некроз белого вещества и редкие организующиеся микроскопические инфаркты неокортекса; общий паттерн напоминал острый рассеянный энцефаломиелит, но не был тождествен классическому ADEM [13]. Такая морфология допускает парainфекционный механизм, особенно у критически больных пациентов с длительной госпитализацией, однако не исключает участия гипоксии, микротромбоза и интенсивной терапии.

Воспалительные изменения включали выраженный астроцитоз, периваскулярные макрофаги и CD8<sup>+</sup>-клетки при небольшом количестве CD4<sup>+</sup>- и В-клеток. В другой серии наблюдались выраженная активация микроглии и нейронофагия, особенно в стволе мозга, тогда как скопления Т-лимфоцитов были редкими и признаков церебрального васкулита не выявлялось [8][10]. Повышение экспрессии Iba-1 в тканях ствола мозга также указывает на широкую активацию глии [14]. Следовательно, нейровоспаление может быть выраженным даже при отсутствии массивной лимфоцитарной инфильтрации и классического васкулита.

## Таксономическая матрица морфологических паттернов

| Морфологический паттерн                             | Анатомическая локализация                        | Наиболее вероятный механизм                  | Перекрытие механизмов                                         | Ограничение специфичности                        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Микротромбы и эндотелиальная активация              | Микрососудистое русло, периваскулярная паренхима | Сосудистый и воспалительно-коагуляционный    | Может приводить к ишемии и вторичной гипоксии                 | Возможны при системной коагулопатии и сепсисе    |
| Гипоксическое ишемическое повреждение               | Кора, глубокие структуры, белое вещество         | Системная гипоксия и гипоперфузия            | Усиливается микротромбозом и воспалением                      | Не доказывает прямое поражение вирусом           |
| Микрокровоизлияния и геморрагические инфаркты       | Субкортикальное и глубокое белое вещество        | Микрососудистый и коагуляционный             | Могут сочетаться с гипоксией и повреждением барьера           | Зависят от тяжести болезни и лечения             |
| Астроцитоз, микроглиоз, нейронофагия                | Ствол мозга и другие отделы ЦНС                  | Нейровоспалительный                          | Может быть реакцией на ишемию, гипоксию или вирусный материал | Реактивная глия не специфична для COVID-19       |
| Периваскулярные макрофаги и аксональное повреждение | Субкортикальное белое вещество                   | Параинфекционный и сосуздисто-воспалительный | Возможна последовательность «барьер — воспаление — ишемия»    | Паттерн наблюдался в небольших посмертных сериях |

## Методы и доказательная база

Аутопсия остаётся основным способом непосредственной оценки морфологического субстрата. Её преимущество заключается в возможности сопоставить макроскопическую анатомию, микроскопию, иммуногистохимию и вирусологический анализ в одной ткани. Однако посмертные серии обычно невелики и преимущественно включают пациентов с тяжёлым или летальным течением болезни. Например, в одной серии из четырёх пациентов у двух выполнялось полное нейрпатологическое исследование мозга, а у двух других — расширенный забор образцов как минимум из девяти областей центральной нервной системы; дополнительно исследовались обонятельная слизистая и каротидные тельца [15]. Такой дизайн позволяет детально искать очаговые поражения, но ограничивает переносимость результатов на пациентов с лёгким течением.

Гистологическое исследование выявляет инфаркты, кровоизлияния, некроз, аксональное повреждение, астроцитоз и микроглиоз. Иммуногистохимия уточняет клеточный состав и активность отдельных структур: Iba-1 используется как маркер микроглиальной активации, а выявление комплемента, иммунных комплексов, вирусного белка или клеточных маркеров помогает реконструировать сосуздисто-воспалительную последовательность. При этом морфологическая ассоциация между маркером и очагом не равнозначна доказательству причинности: например, микроглиоз может быть вторичной реакцией на гипоксию или ишемию.

ПЦР и другие методы обнаружения вирусного материала отвечают на вопрос о присутствии SARS-CoV-2, но не полностью — на вопрос о его патогенетической роли. В исследовании тканей мозга 28 пациентов низкие или очень низкие, но определяемые уровни вирусной РНК выявлялись в большинстве образцов, тогда как транскриптомные данные указывали на относительно низкую экспрессию факторов проникновения вируса при выраженном нейровоспалении [10][16]. Такое сочетание допускает транзиторное или очаговое присутствие вируса при более широком системном или иммунном повреждении.

Нейровизуализация связывает морфологию с клиническими проявлениями у живых пациентов. SWI выявляет микрокровоизлияния и другие микрососудистые изменения, а контрастная МРТ позволяет оценивать нарушение гематоэнцефалического барьера. Важно, что визуализационный признак фиксирует структурное или функциональное следствие, но не всегда раскрывает его причину. Так, SWI-очаги могут соответствовать микроскопическим кровоизлияниям и ишемическим очагам, однако их происхождение требует сопоставления с данными о гипоксии, коагуляции, воспалении и лечении [11].

Экспериментальные модели позволяют проверять причинные связи, недоступные в смертных сериях. В моделях эндотелия мозга и гематоэнцефалического барьера SARS-CoV-2 инфицировал эндотелиальные клетки и проходил через барьер трансцеллюлярно с высвобождением вируса в базолатеральный компартмент; процесс зависел от взаимодействия со спайковым белком, ACE2, NRP1 и TMPRSS2 [17]. Эти результаты подтверждают биологическую возможность сосудистого пути нейроинвазии, но клеточная модель не воспроизводит полностью системную гипоксию, сепсис, коагулопатию и лечение человека.

Органоиды, мышинные модели и модели нечеловекообразных приматов дополняют друг друга. Вирус способен инфицировать органоиды человеческого мозга и вызывать изменения в инфицированных и соседних нейронах, однако степень соответствия органоидов зрелой нервной ткани ограничена. У инфицированных нечеловекообразных приматов одновременно наблюдались нейровоспаление, микрокровоизлияния, гипоксия мозга и гипоксически-ишемическая нейропатология [18]. Это делает модель полезной для изучения сочетания механизмов, но не устраняет различий между экспериментальным заражением и естественным течением COVID-19 у человека.

#### Уровни доказательств и их интерпретационные возможности

| Тип материала или метода  | Измеряемый показатель                                                   | Что позволяет различать                                                            | Основной источник неопределённости                               |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Аутопсия и гистология     | Инфаркты, кровоизлияния, некроз, глиальная реакция                      | Морфологический субстрат сосудистого, гипоксического и воспалительного повреждения | Посмертный отбор тяжёлых случаев и отсутствие временной динамики |
| Иммуногистохимия          | Клеточные маркеры, вирусный белок, комплемент, эндотелиальная активация | Клеточный состав и локализацию процесса                                            | Неполная специфичность маркеров и вариабельность фиксации ткани  |
| ПЦР и молекулярные методы | Вирусная РНК, транскрипты, воспалительные сигналы                       | Присутствие вирусного материала и молекулярную активацию                           | Положительный результат не доказывает причинность повреждения    |

| Тип материала или метода     | Измеряемый показатель                                               | Что позволяет различать                              | Основной источник неопределённости                         |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| SWI- и контрастная MPT       | Микрокровоизлияния, ишемические очаги, проницаемость барьера        | Микрососудистое и барьерное поражение <i>in vivo</i> | Ограниченная способность устанавливать этиологию очага     |
| Органоиды и клеточные модели | Инфекция клеток, транспорт через барьер, транскрипционные изменения | Потенциальные молекулярные механизмы                 | Неполное воспроизведение зрелой ткани и системных факторов |
| Модели животных              | Сочетание вирусной нагрузки, гипоксии и нейровоспаления             | Временную и причинную связь между механизмами        | Трансляционные различия между видами и режимами заражения  |

## Синтез результатов и научные дискуссии

Совокупность данных лучше всего описывается многофакторной моделью, в которой сосудисто-барьерная дисфункция, гипоксия, воспалительная гиперкоагуляция и нейровоспаление образуют взаимосвязанную патогенетическую сеть. Периферическая гипоксия и системное воспаление могут нарушать функцию гематоэнцефалического барьера, а барьерная дисфункция — усиливать доступ вирусного материала и воспалительных медиаторов к нейроваскулярной единице [19]. В свою очередь, эндотелиальная активация и микротромбоз ухудшают перфузию, создавая условия для вторичного ишемически-гипоксического повреждения.

На уровне ткани эта модель согласуется с сочетанием микротромбов, выхода сывороточных белков, микро- и макрокровоизлияний, инфарктов и глиальной активации. При этом сосудистое повреждение не обязательно означает классический церебральный васкулит: в крупных аутопсийных сериях признаки васкулита могли отсутствовать, несмотря на периваскулярное воспаление, атеросклероз и артериолосклероз [10]. Следовательно, термин «сосудистый механизм» должен включать не только воспаление стенки сосуда, но и эндотелиальную дисфункцию, нарушение барьера, тромбоцитарную активацию и системные изменения свёртывания.

Гипоксическая интерпретация имеет сильную морфологическую опору. Универсальное выявление гипоксически-ишемических изменений в одной из аутопсийных серий и сходство распределения микрососудистых очагов с паттернами при гипоксической дыхательной недостаточности, сепсисе и диссеминированном внутрисосудистом свёртывании указывают на значимую роль критического системного состояния [10][12]. Однако гипоксия может быть не только исходным фактором, но и следствием сосудистой дисфункции. Поэтому разделение «сосудистого» и «гипоксического» поражения полезно аналитически, но не обязательно отражает независимые процессы *in vivo*.

Воспалительный механизм также подтверждается, но его характер требует осторожной оценки. Периваскулярные макрофаги и CD8<sup>+</sup>-клетки, астроцитоз, активация микроглии и нейронофагия указывают на вовлечение врождённого и клеточного иммунитета. В экспериментальных моделях белки шипа SARS-CoV-2 вызывали провоспалительный ответ эндотелия мозга, а при летальном COVID-19 отмечалось усиление интерфероновой сигнализации в нейроваскулярной единице [20][17]. Но отсутствие обязательной массивной лимфоцитарной инфильтрации и редкость васкулита показывают, что нейровоспаление может быть преимущественно глиальным, эндотелиальным и периваскулярным.

Наиболее дискуссионным остаётся вопрос о прямой нейроинвазии. В отдельных аутопсийных материалах SARS-CoV-2 обнаруживался в кортикальных нейронах при патологических изменениях и минимальной иммунной инфильтрации [21]. Экспериментальные исследования также демонстрировали инфицирование нейронов в органоидах и возможность проникновения вируса через гематоэнцефалический барьер [22][17]. Эти результаты подтверждают возможность прямого вирусного компонента в отдельных случаях, но не доказывают его ведущую роль в большинстве неврологических нарушений.

Противоположная линия интерпретации опирается на низкую или очаговую вирусную нагрузку, относительную редкость признаков прямого вирусного повреждения и выраженность сосудисто-гипоксических и воспалительных изменений. Современные обзоры не подтверждают широко распространённое инфицирование центральной нервной системы как основную причину неврологических нарушений при COVID-19 [23]. Поэтому обнаружение вирусной РНК или белка следует интерпретировать в контексте клеточной локализации, репликационной активности, времени забора материала и соответствия очагу повреждения.

Сравнение человеческих и экспериментальных данных не устраняет это противоречие, а уточняет его границы. У нечеловекообразных приматов вирусное присутствие сочеталось с нейровоспалением, микрокровоизлияниями и гипоксически-ишемической патологией, что демонстрирует возможность одновременного действия нескольких механизмов [18]. Однако наличие такого сочетания в модели не означает, что оно имеет одинаковую частоту и значение у всех пациентов. Наиболее обоснованным является вывод о контекстно-зависимом прямом вирусном компоненте, встроенном в более широкую системную сосудисто-воспалительную патологию.

#### Сопоставление конкурирующих патогенетических интерпретаций

| Компонент      | Поддерживающие признаки                                                               | Методы подтверждения                                                | Связь с другими механизмами                               | Нерешённый вопрос                                                                    |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Сосудистый     | Эндотелиальная активация, микротромбы, выход сывороточных белков, микрокровоизлияния  | Аутопсия, иммуногистохимия, SWI-MPT                                 | Связывает воспаление с гипоперфузией и ишемией            | Первичен ли эндотелиальный дефект или вторичен по отношению к системному воспалению? |
| Гипоксический  | Гипоксически-ишемические изменения, поражение белого вещества, инфаркты               | Гистология, МРТ, клинические показатели дыхательной недостаточности | Может быть причиной и следствием сосудистой дисфункции    | Какова доля гипоксии, сепсиса и коагулопатии в конкретном очаге?                     |
| Воспалительный | Микроглиоз, астроцитоз, макрофаги, CD8 <sup>+</sup> -клетки, интерфероновая активация | Иммуногистохимия, транскриптомика, анализ цитокинов                 | Поддерживает эндотелиальное повреждение и нарушает барьер | Как отличить параинфекционное воспаление от реакции на гипоксию и ишемию?            |

| Компонент       | Поддерживающие признаки                                                              | Методы подтверждения                               | Связь с другими механизмами                                             | Нерешённый вопрос                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Прямой вирусный | Вирусный материал в нейронах и эндотелиальных клетках, инфекция органоидов и моделей | ПЦР, иммуногистохимия, клеточные и животные модели | Может инициировать или усиливать барьерное и воспалительное повреждение | В каких клинических контекстах вирусная репликация действительно определяет тяжесть поражения? |

## Ограничения, пробелы и перспективы исследований

Главное ограничение современной доказательной базы заключается в неспецифичности большинства морфологических признаков. Гипоксия, инфаркты, микрокровоизлияния, астроцитоз и микроглиоз встречаются при широком круге критических состояний и поэтому не могут служить самостоятельным доказательством специфического поражения SARS-CoV-2. Систематические обзоры прямо указывают, что описанные изменения центральной нервной системы могут отражать системное воспаление и коагулопатию, а не уникальный нейропатологический эффект вируса [3].

Интерпретацию ограничивает и структура самих исследований. Небольшие посмертные серии непропорционально представлены пациентами с тяжёлым и летальным течением COVID-19. Клинические исследования различаются по тяжести исходного заболевания, срокам обследования и наличию контрольных групп, что снижает определённость выводов о длительных последствиях и затрудняет сопоставление морфологических находок с клиническими исходами [24]. Дополнительными источниками неопределённости являются сепсис, гипоксия, коагулопатия, медикаментозная терапия, искусственная вентиляция лёгких и длительное пребывание в отделении интенсивной терапии.

Низкая или очаговая вирусная нагрузка создаёт отдельную причинную проблему. Даже при обнаружении РНК SARS-CoV-2 в мозге необходимо установить, в какой клетке локализован материал, присутствует ли вирус в репликационно активной форме, совпадает ли его распределение с зоной повреждения и сохраняется ли связь между количеством вируса и тяжестью патологии. В исследованных мозгах вирусная РНК могла определяться при выраженном нейровоспалении и низкой экспрессии факторов проникновения вируса, что не позволяет свести воспалительный процесс к прямой инфекции нейронов [10][16].

Перспективным направлением является стандартизация аутопсийных протоколов. Она должна включать единообразный отбор отделов мозга, сосудов, обонятельных структур и ствола мозга, количественную оценку вирусной нагрузки, определение клеточной локализации вирусного материала, оценку состояния эндотелия и гематоэнцефалического барьера, характеристику глии и регистрацию признаков гипоксического повреждения. Необходимость дальнейших исследований и стандартизированных протоколов аутопсии подчёркивается в патологоанатомических обзорах [3].

Наиболее информативными будут мультицентровые исследования, объединяющие аутопсию, нейровизуализацию, молекулярные маркеры и клинические данные. Их задача должна состоять не только в фиксации присутствия определённого признака, но и в реконструкции его места во времени: предшествовало ли сосудистое повреждение гипоксии, была ли глиальная реакция первичной или вторичной, и сопровождается ли обна-

ружение вируса репликацией и локальным повреждением. Особенно важно сравнивать пациентов с различной тяжестью заболевания, включая случаи без критической дыхательной недостаточности.

Таким образом, сосудистые, гипоксические и воспалительные паттерны поражения уже описаны достаточно широко, но их относительный вклад, временная последовательность и специфичность для COVID-19 остаются неоднозначными. Наиболее конкретный исследовательский пробел заключается в отсутствии валидированной схемы, позволяющей по совокупности морфологических, молекулярных и клинических признаков отделять прямое вирусное поражение, параинфекционное воспаление и осложнения критического состояния. Решение этой задачи необходимо для корректной интерпретации нейропатологии COVID-19 и для связи посмертных находок с клиническими неврологическими исходами.

## Заключение

Патологоанатомическое поражение головного мозга при COVID-19 имеет преимущественно многофакторный характер. Наиболее устойчиво описываются гипоксически-ишемические изменения, микрососудистые геморрагические и ишемические очаги, эндотелиальная активация, нарушение гематоэнцефалического барьера и реактивная активация микроглии и астроцитов. Эти признаки взаимосвязаны: системная гипоксия и воспаление могут повреждать нейроваскулярную единицу, микротромбоз способен усиливать ишемию, а глиальная реакция — поддерживаться как вирусными, так и неспецифическими повреждающими факторами.

Прямое инфицирование нервной ткани биологически возможно и подтверждается отдельными человеческими и экспериментальными наблюдениями, однако широко распространённая нейроинвазия не доказана как основная причина большинства неврологических нарушений. Поэтому наиболее обоснованная интерпретация различает установленное морфологическое повреждение, условно поддерживаемый механизм и пока не решённый вопрос о причинности. Сосудисто-гипоксическая и воспалительная модели имеют более широкую патологоанатомическую опору, тогда как роль прямого вирусного компонента, вероятно, зависит от клеточной локализации, тяжести заболевания и времени исследования.

В настоящее время хорошо изучены отдельные морфологические паттерны, но недостаточно определены их последовательность, взаимный вклад и специфичность для SARS-CoV-2. Поэтому дальнейшие исследования должны объединять стандартизированную патологоанатомию, количественную вирусологию, оценку барьера и сосудов, нейровизуализацию и клиническое наблюдение. Только такая интеграция позволит перейти от описания отдельных находок к проверяемой патогенетической модели поражения мозга при COVID-19.

## Список литературы

1. Paterson R. W., Brown R., Benjamin L. и др. Расширяющийся спектр неврологических проявлений COVID-19: клинические, радиологические и лабораторные данные. *Brain*. 2020. SCID: 54.1/qk4u8nrz.
2. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. и др. Неврологические проявления COVID-19. *The Lancet Neurology*. 2020. SCID: 54.1/sy2spqru.
3. Maiese A., Manetti A., Bosetti C. и др. SARS-CoV-2 и головной мозг: обзор современных знаний о нейропатологии при COVID-19. *Brain Pathology*. 2021. SCID: 54.1/tvjc3g95.
4. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. C. и др. Распределение белка ACE2, функционального рецептора коронавируса SARS. *The Journal of Pathology*. 2004. SCID: 54.1/84tr3ffu.

5. Ni W., Yang X., Yang D. и др. Роль ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) при COVID-19. *Critical Care*. 2020. SCID: 54.1/hypg4dxt.
6. Greene C., Connolly R., Brennan D. и др. Нарушение гематоэнцефалического барьера и персистирующее системное воспаление у лиц с когнитивными нарушениями, связанными с длительным COVID-19. *Nature Neuroscience*. 2024. SCID: 54.1/4p5pu79p.
7. Li Y., Bai W., Hashikawa T. Нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2 может играть роль в развитии дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020. SCID: 54.1/25gb56dy.
8. Lee M. H., Perl D. P., Steiner J. и др. Нейроваскулярное повреждение с активацией комплемента и воспалением при COVID-19. *Brain*. 2022. SCID: 54.1/24xatqkt.
9. Schurink B., Roos E., Radonic T. и др. Присутствие вируса и иммунопатология у пациентов с летальным исходом COVID-19: проспективное когортное аутопсийное исследование. *The Lancet Microbe*. 2020. SCID: 54.1/v8jnt36q.
10. Thakur K. T., Miller E. H., Glendinning M. и др. Нейропатология COVID-19 в Медицинском центре Колумбийского университета имени Ирвинга/больнице NewYork-Presbyterian. *Brain*. 2021. SCID: 54.1/72c2bjek.
11. Conklin J., Frosch M. P., Mukerji S. S. и др. Микрососудистое повреждение головного мозга при тяжёлом течении COVID-19. *medRxiv*. 2020. SCID: 54.1/9y9q24un.
12. Conklin J., Frosch M. P., Mukerji S. S. и др. Чувствительное к магнитной восприимчивости изображение выявляет церебральное микрососудистое повреждение при тяжёлом течении COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021. SCID: 54.1/e7u62w2y.
13. Reichard R. R., Kashani K., Boire N. и др. Невропатология COVID-19: спектр сосудистых поражений и патологии, сходной с острым диссеминированным энцефаломиелитом (ADEM). *Acta Neuropathologica*. 2020. SCID: 54.1/ndmkaht.
14. Bulfamante G., Bocci T., Falleni M. и др. Нейропатология ствола мозга в двух случаях COVID-19: транспорт SARS-CoV-2 между головным мозгом и лёгким. *Journal of Neurology*. 2021. SCID: 54.1/4npc47t6.
15. Kantonen J., Mahzabin S., Mäygränpää M. I. и др. Нейропатологические особенности четырёх пациентов с COVID-19, подвергнутых аутопсии. *Brain Pathology*. 2020. SCID: 54.1/ddmg2u96.
16. Zhou Y., Xu J., Hou Y. и др. Сетевая медицина связывает инфекцию SARS-CoV-2/COVID-19 с повреждением микроциркуляторного русла головного мозга и нейровоспалением при когнитивных нарушениях, напоминающих деменцию. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021. SCID: 54.1/5t389945.
17. Krasemann S., Haferkamp U., Pfefferle S. и др. Гематоэнцефалический барьер нарушается при COVID-19 и служит путём проникновения SARS-CoV-2 в центральную нервную систему. *Stem Cell Reports*. 2022. SCID: 54.1/sds2n7q5.
18. Rutkai I., Mayer M. G., Hellmers L. и др. Нейропатология и вирус в головном мозге инфицированных SARS-CoV-2 приматов, не относящихся к человеку. *Nature Communications*. 2022. SCID: 54.1/xyqgz6fq.
19. Erickson M. A., Rhea E. M., Knopp R. C., Banks W. A. Взаимодействие SARS-CoV-2 с гематоэнцефалическим барьером. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. SCID: 54.1/b39wxkwv.
20. Buzhdygan T. P., DeOre B. J., Baldwin-Leclair A. и др. Белок-шип SARS-CoV-2 изменяет барьерную функцию в двумерных статических и трёхмерных микрофлюидных моделях гематоэнцефалического барьера человека in vitro. *Neurobiology of Disease*. 2020. SCID: 54.1/nawaz28q.
21. Song E., Zhang C., Israelow B. и др. Нейроинвазия SARS-CoV-2 в головной мозг человека и мыши. *The Journal of Experimental Medicine*. 2020. SCID: 54.1/k9vvnk62.
22. Song E., Zhang C., Israelow B. и др. Нейроинвазия SARS-CoV-2 в головной мозг человека и мыши. *bioRxiv*. 2020. SCID: 54.1/sujh8xpr.
23. Vanderheiden A., Klein R. S. Нейровоспаление и COVID-19. *Current Opinion in Neurobiology*. 2022. SCID: 54.1/uur47ezt.

24. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. и др. Патофизиология и механизмы длительного COVID-19: всесторонний обзор. *Annals of Medicine*. 2022. SCID: 54.1/tepd262v.