

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Терновых И. К., Топузова М. П., Чайковская А. Д.,
Исабекова П. Ш., Алексеева Т. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Терновых Иван Константинович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ternovykh_ik@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 26.06.2020
и принята к печати 02.07.2020.

Резюме

Становится очевидным, что неврологические осложнения COVID-19 значительно распространены, однако в некоторых случаях установление причинно-следственной связи затруднительно. Например, инсульт может происходить по причинам, не связанным с коронавирусной инфекцией, в то время как синдром Гийена–Барре и менингоэнцефалит, вероятно, представляют собой параинфекционное явление. Прояснить некоторые из этих вопросов смогут только долгосрочные эпидемиологические исследования на больших группах пациентов. Это поможет лучше понять механизмы развития осложнений и разработать схемы их лечения и последующей реабилитации. В статье представлены механизмы проникновения коронавируса в нервную систему и систематизированы неврологические проявления и осложнения COVID-19, которые были описаны за первые 3 месяца пандемии. Особое внимание уделено рассмотрению осложнений COVID-19 со стороны центральной и периферической нервной системы, приведены наиболее интересные клинические примеры. Подводя итог анализа литературы, можно сказать, что клиническая картина неврологических заболеваний и синдромов, вызванных коронавирусной инфекцией, соответствует привычным представлениям. Также рассмотрено предположение о том, что SARS-CoV-2 может длительное время сохраняться в центральной нервной системе в виде неактивных фрагментов, а значит, сможет рецидивировать у предрасположенных лиц при возникновении подходящих условий. Это предположение вызывает тревогу относительно отдаленных неврологических осложнений у инфицированных и вылеченных пациентов.

Ключевые слова: инсульт, неврологические осложнения COVID-19, острый миелит, синдром Гийена–Барре, энцефалит, COVID-19.

Для цитирования: Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19. Трансляционная медицина. 2020; 7(3): 21-29. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

Ternovykh I. K., Topuzova M. P., Chaykovskaya A. D.,
Isabekova P. Sh., Alekseeva T. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ternovykh Ivan K.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ternovykh_ik@almazovcentre.ru

Received 26 June 2020; accepted 02 July
2020.

Abstract

It becomes apparent that the neurological complications of COVID-19 are significantly common, but in some cases, establishing a causal relationship is difficult. For example, a stroke can occur for reasons unrelated to coronavirus infection, while Guillain–Barré syndrome and meningoencephalitis are likely to be a parainfection. Only long-term epidemiological studies in large groups of patients can clarify some of these issues. This will help to better understand the mechanisms of development of complications and develop schemes for their treatment and subsequent rehabilitation. The article presents the mechanisms of penetration of the coronavirus into the nervous system and systematizes the neurological manifestations and complications of COVID-19, which were described in the first 3 months of the pandemic. Particular attention is paid to the consideration of the complications of COVID-19 from the central and peripheral nervous system, the most interesting clinical examples are considered. Summing up the analysis of the literature, we can say that the clinical picture of neurological diseases and syndromes caused by coronavirus infection corresponds to the usual notions. Also considered is the assumption that SARS-CoV-2 can persist for a long time in the central nervous system in the form of inactive fragments, which means that it can recur in predisposed individuals when appropriate conditions arise. This suggestion is alarming regarding distant neurological complications in infected and cured patients.

Key words: acute myelitis, COVID-19, encephalitis, Guillain–Barré syndrome, stroke, neurological complications of COVID-19.

For citation: Ternovykh IK, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, et al. Neurological manifestations and complications in patients with COVID-19. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(3): 21-29. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29.

Список сокращений: ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГМ — головной мозг, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СГБ — синдром Гийена–Барре, ЦНС — центральная нервная система, ЭНМГ — электронейромиография.

Введение

В конце 2019 года в городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой

коронавирусной инфекции. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил возбудителю инфекции официальное название — SARS-CoV-2 [1]. В настоящее время, несмотря на количество зараженных и успешно вылеченных пациентов по всему миру, имеется очень мало сведений об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания. На сегодняшний день созданы Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, версия 7 (03.06.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации, которые базируются на данных, опубликованных специалистами ВОЗ,

китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью в материалах по лечению и профилактике этой инфекции [1].

Коронавирусы (Coronaviridae) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и животных. Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы (ЦНС). Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным (ведущий путь передачи), воздушно-пылевым и контактными путями. Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 суток. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном (от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток) периоде заболевания [1]. Диагноз устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторных исследований. К специфической лабораторной диагностике относится выявление РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1]. К клиническим вариантам и проявлениям COVID-19 относятся острая респираторная вирусная инфекция, пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок. Возможные осложнения: острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, септический шок, геморрагический синдром на фоне снижения тромбоцитов крови, полиорганная недостаточность (нарушение функций многих органов и систем) [1]. При этом описанные осложнения проявляются в ходе течения заболевания, а данные по отдаленным осложнениям отсутствуют.

Как SARS-CoV-2 попадает в ЦНС?

Последние данные по исследованию нейровирулентности SARS-Cov-2, представленные в статье пакистанских ученых, говорят о том, что вирус проникает только в клетки, на мембране которых есть рецепторы к ACE2 [2]. Для того чтобы определить экспрессию ACE2 в нервной ткани, был проведен поиск по базам данных белков человека [3]. Полученные данные побудили исследователей

начать изучение нейротропных эффектов SARS-CoV-2 и их вклада в смертность инфицированных пациентов.

Данные клинических исследований и исследований на животных показали, что коронавирус может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проявлять нейроинвазивные свойства [4–5]. Точные механизмы проникновения в ЦНС еще не до конца поняты, однако сейчас предполагаются четыре пути передачи. Первый из них — обонятельные нервы. Интраназальная инокуляция мышей MERS-CoV вызывает поражение головного мозга (ГМ) с вовлечением таламуса и ствола мозга [6]. Кроме того, сообщалось, что уровень смертности мышей увеличивался при инфицировании SARS-CoV посредством интраназальной инокуляции, что может быть связано с гибелью нейронов ствола мозга [7]. Второй путь проникновения вируса в ЦНС — клеточная инвазия. В этом случае инфицированные коронавирусом моноциты и макрофаги проникают через ГЭБ и опосредуют нейроинвазию [8]. При этом исследования *in vitro* показали, что пораженные моноциты и макрофаги могут являться резервуаром для вируса и способствовать его распространению в другие ткани [9]. Эндотелиальные клетки ГЭБ являются третьим возможным путем нейроинвазии, они способны экспрессировать два типа рецепторов — ACE2 и CD209L [10], взаимодействуя с которыми SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС. Четвертым возможным путем проникновения вируса в нервную систему является трансинаптическая передача через периферические нервы [11].

Неврологические осложнения COVID-19

На сегодняшний день известно, что многие пациенты с неврологическими заболеваниями имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения COVID-19. Так, по данным итальянских коллег, показатели внутрибольничной смертности у пациентов с неврологическими заболеваниями и с COVID-19 были значительно выше, чем у аналогичных пациентов без COVID-19 [12]. В то же время изначально неврологически здоровые пациенты, заболевшие коронавирусной инфекцией, могут демонстрировать в ходе болезни неврологическую симптоматику. Недавно опубликованное ретроспективное исследование из г. Ухань показало, что в выборке из 214 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 36 % имели неврологические проявления [13]. Все встречавшиеся в практике поражения нервной системы, вызванные COVID-19, можно разделить на 3 группы: 1) проявления со стороны ЦНС [головная боль и головокруже-

ние, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалопатия, энцефалит, острый миелинит]; 2) поражения периферической нервной системы [аносмия, синдром Гийена–Барре (СГБ)]; 3) поражение скелетных мышц.

Головная боль и головокружение

Головные боли и головокружение являются неспецифическими симптомами многих заболеваний. Они были зарегистрированы как сопутствующие симптомы, связанные с заболеванием COVID-19, во многих публикациях, при этом их встречаемость на фоне коронавирусной инфекции колеблется от 3 до 12,1 % [14–16]. Тем не менее точный механизм и патофизиология их возникновения не обсуждалась подробно ни в одной из представленных работ.

Острое нарушение мозгового кровообращения

К настоящему времени опубликовано несколько работ, описывающих развитие ОНМК у пациентов с COVID-19: 9 описаний клинических наблюдений [5 единичных случаев, 4 публикации описывают серии случаев (от 2 до 6)] [17–25] и 2 обсервационных исследования, описывающих заболеваемость инсультом у SARS-CoV-2-положительных пациентов. В ретроспективном исследовании, проведенном коллегами из Китая, из 221 пациента у 11 (5 %) развился острый ишемический инсульт (ИИ), у 1 (0,5 %) — тромбоз венозного синуса головного мозга, и у 1 (0,5 %) — кровоизлияние в головной мозг [26]. В другом, проспективном исследовании из 288 пациентов у 9 (2,5 %) был диагностирован ИИ [27]. В 9 опубликованных клинических случаях суммарно описан 21 пациент, из них 16 мужчин и 5 женщин; средний возраст составил 59,8 лет (мужчины — 63,1; женщины — 49,8). Большинство инсультов (19) были ишемическими, хотя три пациента перенесли геморрагическую трансформацию ИИ, а 2 случая являлись геморрагическими инсультами. Из 19 пациентов с ИИ у 8 были диагностированы множественные инфаркты. У 13 пациентов с ИИ при визуализации был обнаружен тромб — у 6 в средней мозговой артерии, у 2 в задней мозговой артерии, у 3 в позвоночных артериях, у 1 во внутренней сонной артерии. Из оставшегося числа случаев 4 проявлялись окклюзией крупных сосудов, но наличие в них тромба не было подтверждено; остальные 2 были представлены лакунарными инфарктами. Из описанных 19 пациентов с ИИ 4 пациента умерли, 6 — продолжали лечение в блоке интенсивной терапии, 3 — были переведены в отделение реабилитации, 5 пациентов быстро восстановились; в одном случае судьба пациента неизвестна. Интересно, что в 14 случаях были за-

регистрированы значительно повышенные уровни D-димера (≥ 1000 мкг/л), из них 9 пациентов имели переменные результаты тестов на антикардиолипиновые антитела [18, 21, 25].

Коллеги из Ирана сообщили о случае внутричерепного кровотечения у 79-летнего мужчины с положительным тестом на COVID-19 [24]. Он поступил экстренно, в анамнезе — лихорадка и кашель, оценка по Шкале комы Глазго 7 баллов. Анализ секрета из носоглотки методом ПЦР был положительным на COVID-19, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) показала картину «матового стекла». КТ головного мозга выявила массивное кровотечение в правом полушарии с расширением внутрижелудочкового пространства. Описанный пациент не был гипертоником, антикоагулянтные препараты никогда не принимал, артериальное давление на момент поступления соответствовало норме для его возрастной группы. По мнению авторов, блок ACE2 рецепторов мог привести к нарушению работы симпатoadренальной системы и нарушению механизма ауторегуляции мозгового кровотока, что привело к кровотечению.

Французские исследователи описали три случая ИИ, обнаруженные при нейровизуализации, выполняемой по поводу энцефалопатии, при этом очаговой неврологической симптоматики ни у одного из пациентов не было [28]. Авторы предположили, что симптомы были замаскированы из-за наличия энцефалопатии, но это только подчеркивает важность нейровизуализации при оценке таких случаев.

Энцефалопатия

Сравнительно недавно коллеги из США описали клинический случай 74-летнего пациента с анамнезом фибрилляции предсердий, ИИ кардиоэмболического подтипа, болезни Паркинсона и хронической обструктивной болезни легких, доставленного в отделение неотложной помощи с лихорадкой и кашлем [29]. Первичная диагностика не выявила серьезных отклонений в его здоровье, и пациент был выписан домой. Спустя некоторое время он снова поступил в стационар с нарастающей симптоматикой, включая головную боль, изменение психического статуса, лихорадку и кашель. Диагностические тесты на COVID-19 дали положительные результаты. Результаты рентгенографии ОГК наводили на мысль о пневмонии, в то время как КТ ГМ была ничем не примечательна, за исключением признаков давнего ОНМК. Вскоре у пациента развились тяжелые нарушения дыхания, он был переведен в отделение интенсивной терапии

и интубирован. Состояние пациента при поступлении было трактовано авторами как проявление гипоксической энцефалопатии. Китайские коллеги в своем ретроспективном исследовании клинических характеристик 113 больных COVID-19 выявили гипоксическую энцефалопатию у 20 пациентов [30]. Мао и соавт. в своей статье сообщили о появлении головной боли и гипоксической энцефалопатии у 40 % пациентов в их исследовании, но детальные данные и используемые диагностические критерии не были описаны [13].

В конце марта 2020 года Rouiadji и соавт. сообщили о первом случае COVID-19-ассоциированной острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии (acute necrotizing encephalopathy — ANE) [31]. Пациентка среднего возраста поступила в стационар с трехдневным анамнезом кашля, лихорадки и изменения психического статуса. ПЦР на COVID-19 была положительной, безконтрастные КТ-сканы ГМ показали симметричное снижение интенсивности сигнала в медиальных участках таламусов, при этом КТ-ангиограмма и КТ-венограмма соответствовали норме. МРТ ГМ этой пациентки показала геморрагические очаги в медиальных участках таламусов, средних височных долях и субинсулярных областях. В качестве терапии пациентка получала внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), но итог лечения в публикации не был отражен. Известно, что острая некротизирующая энцефалопатия является редким осложнением вирусных инфекций, например гриппа. Механизм ее возникновения объясняется цитокиновым штормом, приводящим к нарушению целостности ГЭБ и повреждению паренхимы мозга.

Энцефалит и менингоэнцефалит

Мы проанализировали 8 публикаций, описывающих клинические случаи энцефалитов и менингоэнцефалитов у пациентов с COVID-19; 7 из них содержат описания единичных случаев [29, 31–36] и 1 статья приводит анализ парного случая [37]. Из 9 описанных пациентов было 5 женщин и 3 мужчин, один не указал пол; средний возраст составил 55,5 лет. Клинические проявления в основном ограничивались лихорадкой. В 3 случаях были отмечены менингеальные симптомы, в 4 — головная боль; еще 3 пациента имели эпизоды эпилептических приступов. В 7 случаях была выполнена ПЦР ликвора на SARS-CoV-2 — 2 результата оказались положительными [32, 35], 5 были отрицательными [29, 33–34, 37]; авторы 2 клинических описаний отметили, что выполнение анализа ликвора не было доступно в их учреждении [31, 31]. Большинство пациентов получали лечение антибиотиками ши-

рокого спектра и противовирусными препаратами, при этом пациенты из описанного парного случая выздоровели спонтанно в течение 4 дней [37].

Самым интересным клиническим примером из рассмотренных нам показался первый в Японии подтвержденный случай COVID-19-ассоциированного вирусного энцефалита [35]. 24-летний мужчина поступил в стационар с лихорадкой, последующим эпилептическим приступом и потерей сознания. В неврологическом статусе была выявлена ригидность затылочных мышц; пациенту выполнена КТ ГМ, которая не обнаружила патологии. КТ ОГК выявила пневмонию. ПЦР-анализ мазка из носоглотки был отрицательным, но результат ПЦР ликвора оказался положительным на COVID-19. Пациенту была выполнена МРТ ГМ — диффузно-взвешенные изображения (DWI) показали гиперинтенсивность сигнала вдоль стенки правого бокового желудочка; в режиме FLAIR выявлена гиперинтенсивность сигнала в правой средней височной доле и гиппокампе. Авторы пришли к выводу, что результаты визуализации свидетельствуют о правом боковом энцефалите и энцефалите, ассоциированных с COVID-19 [35].

Острый миелит

Kang Zhao и соавт. в своей публикации сообщили об остром миелите у 66-летнего мужчины из г. Ухань, у которого на момент поступления в стационар отмечались лихорадка и боли в теле [38], а также остро развился вялый нижний парапарез с нарушением чувствительности с уровня Th10 и недержанием кала и мочи. КТ ОГК подтвердила атипичную пневмонию, результат ПЦР секрета из носоглотки был положительным на COVID-19. Пациент получал эмпирическую терапию ВВИГ, глюкокортикостероидами и противовирусную терапию. На фоне лечения неврологическая симптоматика частично регрессировала, и пациент был направлен на дальнейшую реабилитацию. По мнению авторов, острый миелит был вызван цитокиновым штормом и гиперактивным воспалительным ответом, о чем свидетельствовали высокие уровни сывороточного ферритина, С-реактивного белка и интерлейкина-6. Недостатками диагностики в данном случае явились отсутствие возможности выполнить ПЦР ликвора на коронавирус и МРТ спинного мозга из-за эпидемии в г. Ухань.

Аносмия и хемосенсорная дисфункция

Ученые из США, используя методику интернет-исследования с помощью опросов, установили факт хемосенсорной дисфункции (нарушения обоняния) у 59 COVID-19-положительных и 203

COVID-19-отрицательных пациентов [39]. Они показали, что процент потери вкуса и обоняния был выше в группе COVID-19-положительных случаев по сравнению с отрицательной группой (аносмия/нарушение обоняния: 68 против 16 %, потеря вкуса: 71 против 17 %). При этом указано, что большинство пациентов в этом исследовании были амбулаторными и не нуждались в госпитализации. Авторы предположили, что, вероятно, у амбулаторных пациентов SARS-CoV-2 распространяется трансназально в отличие от тяжелобольных пациентов, у которых распространение вируса, наиболее вероятно, легочное [39].

Vagheri и соавт. (Иран) сообщили о результатах большого исследования, включавшего 10 069 пациентов, с использованием онлайн-анкетирования [40]. Все включенные в исследование имели жалобы на снижение обоняния в последнее время в течение последних 4 недель после начала вспышки COVID-19 в Иране. Об anosмии и гипосмии сообщили 48,23 % респондентов, а 83,38 % опрошенных также жаловались на снижение вкусовых ощущений. В 76,24 % случаев наступление anosмии и гипосмии было острым. Также опрошенными пациентами были названы другие клинические симптомы, предшествовавшие нарушению обоняния: симптомы простуды (75,5 %), головные боли (48,6 %), заложенность носа (43,7 %) и лихорадка (37,3 %).

Синдром Гийена–Барре

Нами было рассмотрено 8 клинических описаний СГБ, протекавших на фоне COVID-19 или после него [41–48]. В этих наблюдениях описаны 13 пациентов (10 мужчин, 3 женщины, средний возраст 58,9 лет), из них 11 были положительными на SARS-CoV-2 по результатам ПЦР секрета из носоглотки. В 11 случаях клиническая картина была представлена прогрессирующим вялым тетрапарезом, из них в 5 — развилась двусторонняя слабость мимических мышц, и 7 пациентам потребовалась интубация трахеи. Еще 2 случая были представлены классическим вариантом синдрома Миллера Фишера [48]. Люмбальная пункция была выполнена 11 пациентам; цитоз был в пределах нормы или слегка повышен (до 9 / мкл в 5 случаях), белок был в пределах нормы в 3 случаях и > 45 мг/дл в остальных 8 случаях (диапазон 48–193 мг/дл). Примечательно, что 8 пациентам была выполнена ПЦР ликвора на SARS-CoV-2, и результат оказался отрицательным. Электронейромиография (ЭНМГ) была выполнена 10 пациентам — в 6 случаях были выявлены демиелинизирующие изменения, а в 4 — аксональный вариант СГБ. Тестирование на анти-

ганглиозидные антитела было выполнено только в 4 случаях; три из них были отрицательными, в то время как пациент с синдромом Миллера Фишера имел положительный anti-GD1b, но отрицательный anti-GQ1b [48].

Для демонстрации клинической картины СГБ как осложнения COVID-19 приводим описание 2 клинических случаев из вышеуказанных. Иранские коллеги описывают 61-летнего мужчину с длительным анамнезом сахарного диабета II типа [45]. В анамнезе заболевания — кашель, лихорадка и эпизодическая одышка; через 2 недели после появления указанных жалоб у пациента остро развились тетрапарез и двусторонняя слабость мимических мышц. Пациенту была выполнена ЭНМГ, по результатам которой определена острая моторно-сенсорная аксональная невропатия. Было проведено лечение ВВИГ с последующим хорошим восстановлением. Авторы предложили считать СГБ неврологическим осложнением COVID-19, поскольку основной путь заражения коронавирусной инфекцией — воздушно-капельный, а большая часть пациентов с СГБ описывают респираторную инфекцию перед развитием заболевания. В качестве механизма развития этого осложнения была предложена индукция SARS-CoV-2 выработки антител к специфическим ганглиозидам. Второй пациент описан Virani и соавт. (США) [43] — мужчина 54 лет с анамнезом диареи, предшествовавшей острому приступу мышечной слабости. В клинической картине на момент поступления: быстро прогрессирующий восходящий паралич, приводящий к затруднению дыхания; арефлексия. Результат тестирования на COVID-19 был положительный. МРТ спинного мозга патологии не выявила. Было проведено лечение ВВИГ и антималярийными препаратами. Пациент хорошо отреагировал на лечение, и был выписан для прохождения лечения в реабилитационном центре.

Повреждение скелетных мышц

Мао и соавт. (Китай) в своей публикации сообщили о повреждении скелетных мышц у 23 пациентов, больных COVID-19 [13]. Диагноз выставлялся пациентам с миалгией и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке (> 200 ед/л). Авторы предположили, что возможным механизмом развития этого синдрома был опосредованный инфекцией иммунный ответ, вызвавший повышение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке, что повлекло за собой массивное повреждение скелетных мышц. Тем не менее не были выполнены специальные диагностические процедуры, например ЭНМГ или гистологическое опи-

сание мышечных биоптатов, поэтому невозможно сказать, была ли у этих пациентов миопатия или нейропатия критических состояний в дополнении к повреждению скелетных мышц.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день можно выделить три основные группы неврологических осложнений, ассоциированных с COVID-19 — симптомы со стороны центральной и периферической нервной системы и повреждение скелетных мышц. При этом достаточно сложно установить причинно-следственную связь между коронавирусной инфекцией и возникшим осложнением, однако в большинстве рассмотренных примеров можно говорить о том или ином осложнении как последствии COVID-19. Можно с уверенностью сказать, что клиническая картина неврологических заболеваний и синдромов, вызванных коронавирусной инфекцией, соответствует нашим привычным представлениям в отличие от результатов нейровизуализационных и лабораторных методов дообследования. Безусловно, необходимы дополнительные исследования на больших группах пациентов для окончательного понимания механизмов развития осложнений, степени их связи с COVID-19 и разработки схем их лечения и последующей реабилитации.

Имеются также данные о том, что РНК HCoV-OC43 (вид человеческих коронавирусов) обнаруживают в ЦНС инфицированных мышей, перенесших острый вирусный энцефалит, как минимум в течение года. Из этого можно сделать вывод, что после излечения COVID-19 в ГМ пациента могут сохраняться фрагменты вириона (аналогия с вирусом простого герпеса) [49]. И если SARS-CoV-2 действительно способен сохраняться в виде неактивных фрагментов в течение длительного времени, заболевание сможет рецидивировать у предрасположенных лиц при возникновении подходящих условий. Это предположение вызывает тревогу относительно отдаленных неврологических осложнений у инфицированных и вылеченных пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Москва, 2020. Версия 7 (03.06.2020)». Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.

[Temporary methodological recommendations of Ministry of health of Russia “Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Moscow, 2020. Version 7(03.06.2020)”. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. In Russian].

2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998.

3. Palasca O, Santos A, Stolte C, et al. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression [published correction appears in *Database (Oxford)*. 2018 Jan 1;2018]. *Database (Oxford)*. 2018;2018: bay003.

4. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology.* 2016;59(3):163–169.

5. Niu J, Shen L, Huang B, et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral Res.* 2020;173:104646.

6. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712–722.

7. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264–7275.

8. Chan JF, Chan KH, Choi GK, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis.* 2013;207(11):1743–1752.

9. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, et al. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007;130(1–2):228–240.

10. Li J, Gao J, Xu YP, et al. [Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007;87(12):833–837.

11. Li YC, Bai WZ, Hirano N, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521(1):203–212.

12. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.0000000000009848.

13. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9.

14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.

15. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261–1267.

16. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577–583.
17. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, et al. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14286.
18. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323586.
19. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323522.
20. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60.
21. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38.
22. Lushina N, Kuo JS, Shaikh HA. Pulmonary, Cerebral, and Renal Thromboembolic Disease Associated with COVID-19 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology.* 2020;201623.
23. Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: a case report. *Res Sq.* 2020.
24. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669.
25. Moshayedi P, Ryan TE, Mejia LLP, et al. Triage of acute ischemic stroke in confirmed COVID-19: large vessel occlusion associated with coronavirus infection. *Front Neurol.* 2020;11:353.
26. Li Y. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electron J.* 2020.
27. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14.
28. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270.
29. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352.
30. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ.* 2020;368:m1091.
31. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Radiology.* 2020;201187.
32. Zhou L, Zhang M, Wang J, et al. Sars-CoV-2: Underestimated damage to nervous system [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101642.
33. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591(20)30465-7.
34. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, et al. Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Ann Neurol.* 2020;10.1002/ana.25783.
35. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58.
36. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;87:33.
37. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020.
38. Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv* 2020.
39. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alr.22579.
40. Bagheri SH, Asghari AM, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv* 2020.
41. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4):e741.
42. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *J Neurol.* 2020;1–3.
43. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *IDCases.* 2020;20:e00771.
44. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):516–518.
45. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* 2020;76:233–235.
46. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383–384.
47. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574–2576.
48. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.0000000000009619.
49. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006;349(2):335–346.

Информация об авторах:

Терновых Иван Константинович, старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чайковская Александра Дмитриевна, клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Исабекова Патимат Шамильевна, клинический ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ternovyyh Ivan K., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Topuzova Mariya P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Chaykovskaya Alexandra D., MD, Resident of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Isabekova Patimat Sh., MD, Resident of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Tat'yana M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre.