

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.8:159.9 616.98-036-07-08:578

Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19

Л. Б. Новикова, А. П. Акопян,

К. М. Шарапова, Р. Ф. Латыпова

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:

Новикова Лилия Бареевна
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа,
Россия, 450008.
Тел.: 8(347)255–10–38.
E-mail: novicova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
28.05.20 и принята к печати 18.06.20.

Резюме

В статье представлен обзор научной литературы, клинических наблюдений, содержащий данные о патогенезе, особенностях неврологических проявлений и психических расстройств, осложнениях со стороны нервной системы при новой коронавирусной инфекции, иллюстрированный клиническими примерами. Неврологические нарушения возникают примерно у 36,4% пациентов с COVID-19. В последнее время описаны тяжелый вирусный геморрагический энцефалит, токсическая энцефалопатия, острые демиелинизирующие поражения периферической нервной системы, острые нарушения мозгового кровообращения, расстройства в поведенческой и эмоциональной сфере. Несмотря на многочисленные публикации о поражении нервной системы, в контексте эпидемии COVID-19 остаются неясными вопросы патогенеза, наличия факторов риска, аргументированной связи неврологических расстройств с коронавирусной инфекцией. Несомненно, необходима систематизация накопленных данных о поражении нервной системы в период эпидемии COVID-19 для их использования в практической работе невролога, дальнейшей разработки оптимальной стратегии лечения и осуществления эффективных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: COVID-19, инсульт, энцефалопатия, энцефалит, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера

Для цитирования: Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Латыпова Р. Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):317–326. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326

Neurological and mental disorders associated with COVID-19

**L. B. Novikova, A. P. Akopian,
K. M. Sharapova, R. F. Latypova**
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:
Liliia B. Novikova,
Department of Neurology, Institute for
Continuing Professional Education,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008, Russia.
Phone: 8(347)255-10-38
E-mail: novikova@inbox.ru.

*Received 28 May 2020;
accepted 18 June 2020.*

Abstract

The article presents a narrative review, clinical observations. Special attention is given to the pathogenesis, features of neurological manifestations and mental disorders, neurological complications in coronavirus infection, illustrated by clinical cases. Neurological disorders occur in approximately 36,4% patients with COVID-19. Currently, severe viral hemorrhagic encephalitis, toxic encephalopathy, acute demyelinating lesions of the peripheral nervous system, stroke, behavioral and emotional disorders have been described. Despite numerous publications on the neurological pathology in COVID-19, pathogenesis, risk factors, and relation between neurological disorders and coronavirus infection remain unclear. There is a need for systematization of the accumulated data on the damage to the nervous system during the COVID-19 epidemic for clinical routine use, further development of the optimal treatment strategy and implementation of effective preventive measures.

Key words: COVID-19, stroke, encephalopathy, encephalitis, Guillain–Barre syndrome, Miller–Fisher syndrome

For citation: Novikova LB, Akopian AP, Sharapova KM, Latypova RF. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):317–326. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326

Введение

В декабре 2019 года эпидемия коронавирусной инфекции 2019 года возникла в Ухане (Китай). Всемирная организация здравоохранения в феврале 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, — “Coronavirus disease 2019” или COVID-19. Коронавирусы (Coronaviridae) — это большое семейство РНК-вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных, впервые были выделены в 1975 году. Представителями этого семейства являются коронавирусы MERS-CoV, SARS-CoV. Последний (SARS-CoV) появился в 2002 году как возбудитель атипичной пневмонии. У людей коронавирусы могут вызывать целый ряд

заболеваний, от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Вирус способен мутировать, и все его формы могут быть потенциально опасными для человека. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточными хозяевами — верблюды и гималайские циветты. Подтверждением инфицирования COVID-19 является положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений. У 97,5% людей инкубационный период составляет 11,5 дней, колеблется от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респи-

раторной вирусной инфекции: повышение температуры тела ($> 90\%$); кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; одышка (55%); утомляемость (44%); ощущение заложенности в грудной клетке ($> 20\%$), боль в горле, ринит. Также могут отмечаться снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита [1].

В основном клиническая картина характеризуется триадой симптомов: лихорадка, кашель, одышка. Помимо системных и респираторных симптомов, вирус вызывает неврологические расстройства, так как обладает нейротропностью. Неврологические нарушения возникают примерно у $36,4\%$ пациентов с COVID-19 [2]. В последнее время описаны тяжелый вирусный геморрагический энцефалит, токсическая энцефалопатия, острые демиелинизирующие поражения, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и другие осложнения.

Патогенез повреждения нервной системы CoV-инфекцией

Обсуждается прямое действие коронавируса на нервную систему, вероятность его проникновения через обонятельный и тройничный нервы и гематогенным путем через эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [3]. Иммунопатогенез нарушений со стороны нервной системы в острой стадии заболевания может быть обусловлен чрезмерным иммунным ответом — «цитокиновым штормом», повышением проницаемости ГЭБ. Непрямое действие вируса (осложнения заболевания) по типу энцефалопатии, миопатии, нейропатии критических состояний могут быть обусловлены гипоксией, респираторным и метаболическим ацидозом, дисрегуляцией гомеостаза вследствие органной недостаточности, а также аутоиммунными воспалительными и демиелинизирующими процессами [2]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) — сердечно-мозговой сосудистый фактор защиты различных органов, нервной системы и скелетных мышц — также является мишенью для различных видов коронавирусов (CoV), в том числе SARS-CoV-2. Связываясь с рецепторами АПФ2, вирусы могут вызывать повышение артериального давления — основной фактор риска ОНМК. Через сосудистую систему (эндотелий капилляров) вирус может повредить ГЭБ [4]. Предполагается, что кроме поражения центральной нервной системы (ЦНС) через рецепторы АПФ2 коронавирус может индуцировать прямое повреждение нейронов в кардиореспираторных центрах ствола мозга. Рассматривается генетическая предрасположенность к повышенному риску неврологических осложнений, связанных с SARS-CoV-2, частично обусловленная

полиморфизмом АПФ2, однако роль АПФ2 в патогенезе COVID-19 требует дальнейшего изучения [2, 5–8]. Основываясь на имеющихся в настоящее время данных и принимая во внимание доказательства снижения смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, следует продолжить терапию ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II в соответствии с действующими рекомендациями, независимо от SARS-CoV-2 [6]. Исследование иммунопатогенеза COVID-19 показало, что повышенное поглощение коронавируса макрофагами может привести к активации макрофагов, секреции цитокинов и других хемокинов, так как коронавирус-специфические Т-клетки и антитела активируют макрофаги, что приводит к их миграции в ЦНС и, в конечном счете, к демиелинизации.

Постинфекционные неврологические осложнения могут быть связаны с персистенцией коронавируса в ЦНС, следующей за стадией острого инфицирования, с последующим искажением иммунных реакций организма, формированием аутоиммунного воспаления и демиелинизации у восприимчивых людей. Предполагаемые патогенные механизмы включают молекулярное сходство между SARS-CoV-2 и основным белком миелина, а также прямое повреждение лейкоцитов и других иммунных клеток. Известно описание после перенесенной острой COVID-19 постинфекционного энцефалита, синдрома Гийена–Барре [2]. Вторичные (непрямые неврологические осложнения), связанные с COVID-19, являются следствием дисрегуляции гомеостаза в результате сепсиса, септического шока, легочной, почечной и печеночной недостаточности, сердечно-сосудистых нарушений. Описано наличие неврологической общемозговой симптоматики в период манифестации инфекции COVID-19 у $36,4\%$ больных в виде спутанности сознания, головной боли ($13,1\%$), тошноты, рвоты, судорог, головокружения ($16,8\%$), нарушение обоняния ($5,1\%$), вкуса ($5,6\%$), эпилептических приступов (20%), «скелетно-мышечных синдромов» ($10,7\%$), изменений психического статуса (15%), а также в виде атаксии и острого цереброваскулярного синдрома. Неврологические симптомы чаще встречались среди пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формами заболевания — $75,7\%$ больных, имеющих коморбидную патологию (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет). Статистически значимая связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и смертностью среди больных COVID-19 показана в работе китайских исследователей из Уханя [9]. Пациенты с ССЗ значительно тяжелее переносили COVID-19. Предполагается, что кардиотоксичность

связана с провоспалительной стимуляцией («цитокиновый шторм»), гиперкоагуляцией или прямым поражением миокарда, с развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и аритмии, которые, в свою очередь, являются важными факторами риска развития инсульта [2, 10].

По наблюдениям специалистов, к высокоспецифичным неврологическим симптомам при COVID-19 в острой фазе инфекции относятся: нарушение обоняния, нарушение вкуса, инсульт (ишемический или геморрагический), церебральный венозный тромбоз [9]. Развитие COVID-19 ассоциировано как с артериальными, так и с венозными тромбозами вследствие коагулопатии из-за чрезмерного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и стаза крови. Увеличение уровня D-димеров — маркеров гиперкоагуляции, фибриногена приводят к нарушениям в системе гемокоагуляции, которые коррелируют с параллельным увеличением маркеров воспаления и ассоциированы с худшими исходами. У 30–50 % пациентов находили тромбоцитопению [11–14]. Предшествовавшие наблюдения 2013–2014 годов установили, что клинические проявления атипичной пневмонии способствовали повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это дает основания предполагать, что в условиях новой острой респираторной инфекции могут наблюдаться аналогичные осложнения [4].

ОНМК, ассоциированное с COVID-19

У пациентов с ОНМК на фоне подтвержденно-го случая коронавирусной инфекции клинические проявления могут усугубляться наличием гипоксии, гипотермии, кардиомиопатии с нарушением ритма, коагулопатии с преобладанием гиперкоагуляции, что в свою очередь усиливает гипоперфузию мозга, являясь дополнительными факторами риска развития церебральных эмболий и тромбообразования. В условиях эпидемии COVID-19 пациенты, госпитализированные в стационар с ОНМК, должны рассматриваться как возможно инфицированные, особенно пациенты с речевыми нарушениями [15]. А. Avula с соавторами (2020) описали 4 случая ишемического инсульта у пациентов от 73 до 88 лет, инфицированных SARS-CoV-2 [16]. У всех пациентов выявлены факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, стенозы сонных артерий, хроническая почечная недостаточность). Проводились компьютерная томография (КТ), КТ-ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. У всех пациентов были стенозы средней мозговой артерии. В одном случае стеноз сочетался с окклюзией ипсилатеральной

внутренней сонной артерии. Реперфузионная терапия не была проведена ввиду тяжести состояния пациентов, наличия противопоказаний (обширная зона инфаркта у одного больного) и регресса неврологического дефицита у другого больного. Изменения в легких были у 3 пациентов, у двоих — по типу «матового стекла». По лабораторным данным D-димеры, ферритин, С-реактивный белок (СРБ) были повышены у 3 из 4 пациентов, а у 1 пациента также был высокий уровень интерлейкина 6 [16]. Говоря о работе Thomas J. Oxley с соавторами (2020), в которой описывается 5 случаев инсульта с поражением крупных сосудов у пациентов моложе 50 лет, необходимо подчеркнуть, что ОНМК развились у пациентов с нетяжелыми формами COVID-19-инфекции [17]. По совокупности клинико-лабораторных и нейровизуализационных данных все пациенты перенесли атеротромботический подтип инсульта. При поступлении у 3 пациентов не было факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у одного был выявлен сахарный диабет. У двоих пациентов в анамнезе были факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, малый инсульт в анамнезе). У всех пациентов был получен положительный тест на SARS-CoV-2, но общеинфекционные симптомы были только у троих пациентов (кашель, озноб, головная боль, лихорадка). Реперфузионная терапия (эндоваскулярная тромбоэмболизмом) была проведена четырем пациентам, одному из них в сочетании с тромболитической терапией. Ретроспективное исследование в Ухане (Китай) показало, что заболеваемость инсультом среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составляла приблизительно 5 %, из них самому молодому пациенту было 55 лет [17–19].

Таким образом, при COVID-19:

1. Может наблюдаться прямое поражение нервной системы в виде развития энцефалита, однако доказательств нейротропности SARS-CoV-2 вируса в настоящее время нет.

2. Повреждение ЦНС может быть связано с чрезмерным иммунным ответом — «цитокиновым штормом». Цитокины могут проходить через ГЭБ, что ассоциировано с острой некротизирующей энцефалопатией.

3. Возможно изменение иммунного ответа с развитием демиелинизации в центральной и периферической нервной системе (синдром Гийена–Барре, Миллера–Фишера).

4. Отмечается не прямое действие вируса с развитием энцефалопатии, миопатии, нейропатии критических состояний (у тяжелых больных).

Соответственно, неврологические нарушения можно разделить на 3 вида:

1) проявления со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, нарушение сознания, ОНМК, атаксия, судороги);

2) проявления со стороны периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния, зрения, невралгии);

3) повреждения скелетно-мышечной системы [9, 20].

Поражение центральной и периферической нервной системы при COVID-19

Ling Mao с соавторами (2020) первые проанализировали неврологические проявления у госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане (Китай) [9]. В этом исследовании у 78 (36,4 %) из 214 пациентов с COVID-19 отмечены неврологические проявления с поражением центральной и периферической нервной системы и скелетных мышц. В большинстве случаев эти неврологические симптомы наблюдались в начале заболевания до развития типичных симптомов COVID-19. У пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 чаще регистрировались общемозговые симптомы и признаки поражения нервной системы, такие как инсульт, энцефалит. У них чаще отмечались лимфоцитопения, лейкоцитоз с нейтрофилией, повышенный уровень СРБ, D-димеров, признаки поражения печени и почек (повышенный уровень лактатдегидрогеназы, аланин- и аспартатаминотрансфераз, креатинина, остаточного азота, мочевины), по сравнению с пациентами с более легким течением инфекции [9]. Neo Rouiadji с соавторами (2020) описали случай острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии с наличием симметричных мультифокальных поражений, преимущественно в области таламуса и других очагов в стволе мозга, белом веществе больших полушарий, мозжечке [21]. Острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия является редким осложнением гриппа и других вирусных инфекций и связана с «цитокиновым штормом», который приводит к разрушению ГЭБ. Подобные осложнения преимущественно описываются в педиатрической популяции, но известно, что острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия встречается и у взрослых [21].

Вирус может циркулировать в спинномозговой жидкости. Специалисты пекинской больницы Дуан подтвердили наличие SARS-CoV-2 в ликворе пациентов с COVID-19, у которых клинически наблюдался вирусный энцефалит [4]. Всего опубликовано 2 случая вирусного энцефалита. Первый случай вирусного энцефалита, ассоциированного с COVID-19, описан Takeshi Moriguchi с соавторами (2020) [22] у мужчины 24 лет, который предъявлял

жалобы на головную боль, общую слабость и повышение температуры. При обращении к врачу был выставлен диагноз — грипп, назначены жаропонижающие препараты и лантанамивир. Тест на SARS-CoV-2 отрицательный. Через три дня появилась боль в горле. Было проведено рентгенологическое исследование грудной клетки, не выявившее патологии, и повторный тест на SARS-CoV-2 также оказался отрицательным. На 9-й день после короткого генерализованного судорожного приступа с нарушением сознания пациент был доставлен в реанимационное отделение. При оценке неврологического статуса установлены положительные менингеальные знаки, уровень сознания по шкале комы Глазго составил 6 баллов. При лабораторном обследовании выявлены нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения, повышенный СРБ. КТ головного мозга очаговой патологии не выявило. По данным МРТ головного мозга на диффузно-взвешенных изображениях — гиперинтенсивность по стенке нижнего рога правого бокового желудочка, на T2-взвешенных изображениях — панпараназальный синусит, в режиме FLAIR — изменения гиперинтенсивного сигнала в правой височной доле и гиппокампе с легкой гиппокампальной атрофией. При КТ органов грудной клетки обнаружены признаки «матового стекла» с двух сторон. Повторный мазок из зева и носа на SARS-CoV-2 был отрицательным. При анализе ликвора выявлен цитоз 12 клеток (10 мононуклеаров, 2 полинуклеара), ликвор бесцветный, вытекает под высоким давлением (> 320 мм вод. ст.). ПЦР на SARS-CoV-2 в ликворе положительный.

Второй случай стволового энцефалита вирусной этиологии описан Po Fung Wong с соавторами (2020) у 40-летнего мужчины [23]. Авторы приходят к выводу, что отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 не может исключать наличие инфекции [23]. Эти случаи демонстрируют нейроинвазивный потенциал вируса.

Вирус SARS-CoV-2 может вызывать инфекционную токсическую энцефалопатию вследствие тяжелой гипоксии и виремии [4]. Почти у 40 % пациентов с COVID-19 наблюдаются общемозговые симптомы [9]. На аутопсии у пациентов с COVID-19 обнаруживали отек тканей мозга без признаков воспаления спинномозговой жидкости. Подобные осложнения по типу синдрома обратимой мозговой дисфункции были описаны в предыдущие годы во время острой респираторной инфекции. Опубликованы данные случая вирусной инфильтрации ствола головного мозга в образцах ткани при аутопсии, что позволило предположить вирусную этиологию дыхательной недостаточности, развивающуюся у некоторых па-

циентов в связи с поражением клеток дыхательного центра в продолговатом мозге [4].

Julie Helms с соавторами (2020) наблюдали неврологические нарушения у 58 пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии в Страсбурге (Франция) в период с 3 марта по 3 апреля 2020 года [26]. У всех пациентов был положительный тест на SARS-CoV-2. Средний возраст пациентов — 63 года. У семи пациентов в анамнезе наблюдались неврологические расстройства (транзиторная ишемическая атака, парциальная эпилепсия, легкие когнитивные нарушения). Изменение сознания по типу ажитации было у 69 % пациентов, спутанное сознание у 44,8 % пациентов. У 67 % пациентов отмечены признаки пирамидной недостаточности — оживление глубоких рефлексов, клонус стоп и патологические рефлексы. После выписки у 33 % пациентов сохранялись нарушение внимания, дезориентация, дискоординация. МРТ головного мозга была выполнена 13 (22,4 %) пациентам, из них у 11 (84,6 %) пациентов отмечалась двусторонняя фронтотемпоральная гипоперфузия, у 8 (61,5 %) пациентов усиление сигнала от лептоменингеальных пространств, у 3 пациентов были обнаружены бессимптомные ишемические очаги незначительных размеров. По данным электроэнцефалографии, проведенной 8 пациентам, выявлялись неспецифические изменения. Исследование ликвора проведено 7 пациентам, и только у одного из них были повышены содержание белка и уровень Ig G.

Авторы делают вывод, что данных для уточнения неврологических особенностей при COVID-19 недостаточно: была ли энцефалопатия обусловлена критическим состоянием, «цитокиновым штормом», действием или отменой лекарственных средств, и что именно считать специфичным для инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [25].

По состоянию на май 2020 года описаны 6 случаев синдрома Гийена–Барре, ассоциированного с SARS-CoV-2. Первый случай инфекции COVID-19, связанной с синдромом Гийена–Барре, описан Ниа Zhao с соавторами (2020) у женщины, находившейся в очаге вспышки COVID-19 в Ухане (Китай) [26]. Поступила с жалобами на слабость в ногах, утомляемость. Респираторные проявления отсутствовали. Лабораторные данные при поступлении (лимфоцитопения и тромбоцитопения) соответствовали клиническим характеристикам пациентов с COVID-19 и указывали на наличие данной инфекции, которая была подтверждена при дальнейшем обследовании. Данный клинический случай демонстрирует связь синдрома Гийена–Барре с SARS-CoV-2, совпадающий со временем острого инфекционного вирусного

процесса по типу параинфекции вместо классического постинфекционного процесса [26].

Gianpaolo Toscano с соавторами (2020) наблюдали еще 5 случаев синдрома Гийена–Барре на фоне COVID-19 в период с февраля по март 2020 года в Северной Италии [27]. У четверых из этих пациентов получен положительный анализ на SARS-CoV-2 в назофарингеальной мазке к моменту возникновения неврологической симптоматики. У 1 больного положительные результаты серологического анализа были получены при повторном обследовании. Интервал между началом симптомов COVID-19 и возникновением первых признаков синдрома Гийена–Барре варьировал от 5 до 10 дней.

Первыми неврологическими признаками синдрома Гийена–Барре у 4 пациентов были слабость в ногах и парестезии. Трое из них находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У 1 больного развилась двусторонняя прозооплегия с последующим присоединением атаксии и парестезий. Неврологические симптомы прогрессировали в течение 36 часов — 4 суток. При анализе ликвора цитоз во всех пробах был нормальным. Содержание белка было повышено у 3 пациентов, у 2 остальных — в пределах нормы. Антитела к ганглиозидам были обнаружены у 2 пациентов. У всех пациентов были получены отрицательные результаты ПЦР исследования ликвора на SARS-CoV-2. При электронейромиографии (ЭНМГ) амплитуды потенциала действия были снижены; у 2 пациентов наблюдалось удлинение моторной дистальной латенции.

Потенциалы фибрилляции были представлены при первом исследовании у 3 пациентов, у 1 пациента они появились на 12-й день. Результаты ЭНМГ в целом показали наличие аксонального варианта синдрома Гийена–Барре у 3 пациентов и демиелинизирующий процесс у 2 пациентов. МРТ-визуализация с гадолинием показала усиление сигнала от задних корешков спинного мозга у 2 пациентов и от лицевого нерва у 1 больного. В остальных 2 случаях изменения на МРТ не обнаружены.

В рамках терапевтической тактики было назначено внутривенное введение иммуноглобулина. Повторный курс иммуноглобулина получили 2 больных. Одному пациенту был назначен плазмаферез. Через 4 недели после лечения 2 пациента оставались в отделении интенсивной терапии на ИВЛ, двое получали физиотерапевтическое лечение по поводу периферического вялого пареза. Один пациент был выписан, он не нуждался в посторонней помощи, обслуживал себя самостоятельно. Интервал от 5 до 10 дней между началом вирусного заболевания и первыми симптомами синдрома Гийена–Барре аналогичен интервалу, который наблюдается при

возникновении синдрома Гийена–Барре во время или после других инфекций. На основании этой серии наблюдений с участием 5 пациентов невозможно установить, являются ли тяжелые неврологические нарушения и вовлечение аксонов типичными признаками синдрома Гийена–Барре, ассоциированного с COVID-19 [27].

Consuelo Gutiérrez-Ortiz с соавторами (2020) описали клинический случай синдрома Миллера–Фишера, ассоциированного с COVID-19, у 50-летнего мужчины, госпитализированного в Университетскую больницу “12 de Octubre” в Мадриде с жалобами на двоение в глазах и шаткость при ходьбе [28]. За 5 дней до госпитализации у него развились кашель, недомогание, головная боль, боли в пояснице, лихорадка, отмечены аносмия и агевзия. В неврологическом статусе обращали на себя внимание агевзия, аносмия, наружный офтальмопарез справа (без птоза), межъядерный офтальмопарез справа, мозжечковая атаксия, арефлексия в верхних и нижних конечностях. По данным лабораторных исследований зарегистрированы лимфопения, повышенный уровень СРБ. Анализ на антитела к ганглиозидам был положительным только к антителу GD 1b-IgG. Также получены положительные мазки из зева и носа на определение SARS-CoV-2. В ликворе белково-клеточная диссоциация, тест ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный. Рентгенография грудной клетки и КТ головного мозга без контрастирования не выявили отклонений от нормы. Пациент получал внутривенно иммуноглобулин 0,4 г/кг в течение 5 дней, начиная с пятого дня от появления неврологических симптомов. Через 2 недели пациент был выписан домой, с регрессом неврологического дефицита, за исключением остаточных аносмии и агевзии [28].

К настоящему времени опубликованы 3 случая нейропатии III, VI пар черепных нервов на фоне COVID-19 [28, 29]. Начало развития неврологической симптоматики в среднем наблюдалось через 2–4 дня после манифестации инфекции. Мазки из носа на SARS-CoV-2 оказались положительными у всех 3 пациентов. В первом случае поражение отводящего нерва было двусторонним с сопутствующей арефлексией в конечностях и агевзией. По данным общего анализа крови (ОАК) выявлена лейкопения. В ликворе отмечалось повышение уровня белка до 0,6 г/л. Пациент получал ацетаминофен, достигнут полный регресс неврологической симптоматики.

Во 2-м случае поражение левого глазодвигательного и отводящих нервов сопровождалось гипорефлексией и гипестезией по полиневритическому типу в ногах, атактической походкой. На МРТ головного мозга гиперинтенсивность сигнала T2-изображения и увеличение размера левого глазодвигательного

нерва. По данным ОАК обнаружены лейкопения и лимфопения. Анализ ликвора патологии не выявил. Анализ на антитела к ганглиозидам отрицательный. Пациент получал гидроксихлорохин и иммуноглобулин внутривенно, так как не исключался синдром Миллера–Фишера. Регресс неврологической симптоматики частично на 3-й день лечения.

В 3-м случае был поражен только отводящий нерв. На МРТ головного мозга расширение оболочек зрительных нервов и задних теноновых капсул (фасциальная оболочка глазного яблока). По данным ОАК отмечен лейкоцитоз в сочетании с лимфопенией. По данным рентгенографии органов грудной клетки, только в этом случае обнаружена двусторонняя пневмония. В исходе отмечался частичный регресс неврологической симптоматики [28, 29].

Особенности течения COVID-19 у пациентов пожилого возраста

Пожилые пациенты с хроническими заболеваниями подвергаются повышенному риску изменения психического статуса в условиях острых инфекций. Поскольку COVID-19 в большей степени представляет опасность для пожилых людей и лиц с уже существующими неврологическими и респираторными заболеваниями, у этого контингента больных отмечается повышенный риск развития энцефалопатии. А. Filatov с соавторами (2020) описали 74-летнего мужчину с фибрилляцией предсердий, перенесенным кардиоэмболическим инсультом, болезнью Паркинсона и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), основными жалобами которого были лихорадка и кашель [24]. После рутинного обследования пациенту был установлен диагноз — обострение ХОБЛ, назначены антибиотики, и пациент был выписан. Повторно госпитализирован через сутки по поводу ухудшения состояния в виде изменения психического статуса, кашля, жара и головной боли. При оценке неврологического статуса при поступлении пациент был в сознании, но вербальный контакт был затруднен, инструкции не выполнял, движения без ограничений, менингеальные симптомы отрицательные. На рентгенографии грудной клетки — двусторонние изменения в виде «матового стекла». Тест на SARS-CoV-2 положительный.

При КТ головного мозга выявлена обширная киста после перенесенного инсульта в левом полушарии мозга, в правом полушарии в лобно-височной области определялась гиподенсивная зона. В спинномозговой жидкости изменений не обнаружено. Консилиум неврологов объяснил неврологический статус проявлением вирусной энцефалопатии. Данный случай подчеркивает важность выявления энцефалопатии как одного из признаков COVID-19 [24].

Психические расстройства в контексте пандемии

В период эпидемий эмоциональные расстройства возникают как реакция на психоэмоциональный стресс по типу адаптивных расстройств, в которые вовлекаются большие группы людей. В период COVID-19 расстройства в психической сфере могут отвечать критериям расстройства адаптации или посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Учащение случаев нарушений в эмоциональной сфере в этот период было вызвано рядом причин, к которым относятся избыток негативной информации — «инфодемия», сообщения о высокой контагиозности заболевания, неопределенный инкубационный период, наличие бессимптомных форм инфекции, беспрецедентные крупномасштабные карантинные меры с изоляцией в домах. Симптомы выраженной тревоги в Китае отмечались у 30 % населения, депрессии — у 17 %, ПТСР — у 35 %. Эта симптоматика чаще наблюдалась у женщин и учащейся молодежи.

В связи с этим национальная комиссия здравоохранения Китая в январе 2020 года утвердила принципы экстренной психологической помощи. Были выделены 6 групп населения по первоочередности оказания медико-психологической помощи, куда вошли пациенты с установленным COVID-19, подозрением на COVID-19, лица, бывшие в контакте, работники здравоохранения, остальные лица [30]. Госпиталем Уханьского университета была создана «Система поддержки “Укрепление легких и психического здоровья”», которая ведет онлайн-консультации и формирует группы реагирования в кризисных ситуациях для обеспечения просвещения по вопросам психического здоровья пациентов и медицинского персонала [31]. В связи с эпидемией COVID-19 в США было установлено, что около 50 % населения испытали повышенный уровень тревоги, 40 % опасались заболевания в тяжелой форме и смертельного исхода. Симптомы чаще встречались у женщин и коррелировали с возрастом [32].

Скрининговое исследование среди более чем 18 000 человек в Италии в марте–апреле 2020 года после 3–4 недель карантина показало наличие симптомов ПТСР у 37 %, выраженного стресса — у 22,8 % больных, расстройства адаптации — у 21,8 %, клинически значимой тревоги — у 20,8 %, депрессии — у 17,3 %, бессонницы — у 7,3 % респондентов [33]. Клиническими проявлениями ПТСР являлись: страх, ожидание угрозы, ночные кошмары, раздражительность, гневливость, импульсивные решения бегства из находящихся на карантине населенных пунктов, чувство одиночества, снижение памяти и внимания, разочарование и бесперспектив-

ность, чувство социальной отгороженности и отчуждения [34, 35].

Кроме того, ограничение социальной активности, вынужденная изоляция, обострение внутрисемейных проблем, злоупотребление алкоголем, негативная информация и переживания являются факторами повышенного суицидального риска [36]. Для работников здравоохранения стрессовыми факторами явились чрезмерная рабочая нагрузка, переутомление, изменение стереотипа, вынужденное ограничение социальной активности общения. Исследование с участием 1563 медицинских работников показало, что более чем у половины (50,7 %) отмечались депрессивные симптомы, у 44,7 % — симптомы тревоги и у 36,1 % — нарушения сна [37]. В связи с ухудшением состояния психического здоровья населения были сформированы Международные рекомендации по сохранению психического здоровья в период эпидемии COVID-19, которые включают советы по ограничению источников стресса, в том числе информационного, поддержание безопасных человеческих и социальных контактов на расстоянии, соблюдение обычного ритма жизни, включая гигиену сна и бодрствования, извлечение пользы от изоляции, восприятие ее как меры защиты собственного здоровья и здоровья других людей, обращение к специалисту при необходимости [38].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования и наблюдения свидетельствуют о том, что случаи вовлечения нервной системы при COVID-19 не являются раритетными, причем неврологические расстройства могут быть как в дебюте инфекции при отсутствии характерных для нее симптомов, так и в течение заболевания. Неврологические нарушения, ассоциированные с COVID-19, имели клинические проявления поражения различных структур нервной системы — центральной нервной системы, периферической нервной системы и черепно-мозговых нервов, а также психических расстройств. Несомненно, необходимы дальнейшие углубленные исследования поражения нервной системы при COVID-19, что позволит во многом дополнить имеющиеся на сегодня сведения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6. Апрель 28, 2020. Министерство здра-

- воохранения Российской Федерации. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6; April 28, 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. In Russian].
2. Pérez CA. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19. *Neurology: Clinical Practice*. 2020. [Published online 9 April 2020]. doi:10.1212/CPJ.0000000000000836
 3. Galougahi M, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Safavi Naeini A, Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report. *Academic Radiology*. 2020. [Ahead of print, published online 13 April 2020]. doi:10.1016/j.acra.2020.04.002
 4. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020. [Published online 28 March 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
 5. Nath A, Berger JR. *Clinical neurovirology*. Second edition. CRC Press; 2020. P. 439–443.
 6. Kuster G, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020. [Ahead of print, published online 20 March 2020]. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
 7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. [Ahead of print, published online 25 March 2020]. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
 8. Machado C, Gutierrez J. Brainstem dysfunction SARS-CoV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress. *Preprints*. 2020;2020040330. [Ahead of print, published online 19 April 2020]. doi:10.20944/preprints202004.0330.v1
 9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
 10. Asadi-Pooya A, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
 11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–847. doi:10.1111/jth.14768
 12. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. Input from Drs. AYY Lee, JM Connors, L Baumann Kreuziger, M Murphy, T Gernsheimer, Y Lin. Version 2.0; last updated April 14, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>
 13. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. Input from Drs. L Baumann Kreuziger, A Lee, D Garcia, A Cuker, M Cushman, JM Connors. Version 2.1; last updated April 17, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
 14. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020. [Ahead of print, published online 15 April 2020]. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
 15. Временные методические рекомендации. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Версия 1; Апрель 6, 2020. [Temporary guidelines. Management of patients with acute cerebrovascular accident in the context of the COVID-19 pandemic. Version 1; April 6, 2020. In Russian].
 16. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dan-du V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020. [Ahead of print, published online 27 April 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.077
 17. Oxley T, Mocco J, Majidi S, Kellner C, Shoirah H, Singh P et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020. [Ahead of print, published online 28 April 2020]. doi:10.1056/NEJMc2009787
 18. Young K, Fairchild DG, Francesco LD. COVID-19: stroke in young adults/new presentation in kids/ACS admission. *NEJM Journal Watch*. Accessed May 6, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.jwatch.org/fw116590/2020/04/28/covid-19-stroke-young-adults-new-presentation-kids-acs>
 19. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *J Stroke*. 2020. [Ahead of print, published online 17 April 2020]. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.124
 20. Needham E, Chou S, Coles A, Menon D. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care*. 2020. [Ahead of print, published online 28 April 2020]. doi:10.1007/s12028-020-00978-4
 21. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID 19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020. [Ahead of print, published online 3 March 2020]. doi:10.1148/radiol.2020201187
 22. Moriguchia T, Hariib N, Gotoa J, Haradaa D, Sugawaraa H, Takaminoa J et al. A first of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Intern J Infect Dis*. 2020;94:55–58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
 23. Fung Wong P, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E et al. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med*. 2020;20(3):1–2. doi:10.7861/clinmed.2020-0182
 24. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa P. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3): e7352. doi:10.7759/cureus.7352
 25. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020. [Ahead of print, published online 7 May 2020]. doi:10.1056/NEJMc2008597
 26. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chenet S. Guillen-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or co-incidence? *Lancet*. 2020;19(5):383–384. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
 27. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni G et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020. [Ahead of print, published online 2 May 2020]. doi:10.1056/NEJMc2009191
 28. Gutierrez C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. [Ahead of print, published online 17 April 2020]. doi:10.1212/WNL.0000000000009619
 29. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020. [Ahead of print, published online 1 May 2020]. doi:10.1212/WNL.0000000000009700
 30. Dong L, Bouey J. Public mental health crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(7). [Ahead of print, published online 23 March 2020]. doi:10.3201/eid2607.200407
 31. Li W, Yang Y, Liu Z, Zhao Y, Zhang Q, Zhang L et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1732–1738. doi:10.7150/ijbs.45120
 32. Schwati BJ. New Poll: COVID-19 Impacting mental well-being: American feeling anxious, especially for loved ones. *APA News releases*. [Published online 25 March 2020]. [Elec-

tronic resource]. URL: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>

33. Rossi R, Socci V, Talevvi D, Mensi S, Niolu C, Pacitti F et al. COVID-19 pandemic and lockdown measure impact on mental health among the general population in Italy. MedRxiv preprint. [Ahead of print, published online 14 April 2020]. doi:10.1101/2020.04.09.20057802

34. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet. 2020;395(10227):912–920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8

35. Gales S, Merchant RM, Lurie N. The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention. JAMA Intern Med. 2020. [Ahead of print, published online 10 April 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1562

36. Tubbs AS, Perlis ML, Basner M, Chakravorty S, Khader W, Fernandez F et al. Relationship of nocturnal wakefulness to suicide risk across months and methods of suicide. J Clin Psychiatry. 2020;81(2):19m12964. doi:10.4088/JCP.19m12964

37. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang BX. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. Lancet Psychiatry. 2020;7(3):e14. doi:10.1016/S2215-0366(20)30047-X

38. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report-45. World Health Organisation. March 5, 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_2

Информация об авторах

Новикова Лилия Бареевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии института дополнительного профессионального образования (ИДПО) ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)» Минздрава России; e-mail: novicova@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8469-1635;

Акопян Анаит Погосовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: ano-akopian@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8436-5610;

Шарапова Карина Маратовна — ассистент кафедры неврологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8552-6233;

Латыпова Раушания Фанисовна — ассистент кафедры неврологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: rau.lat@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7231-8534.

Author information

Liliia B. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Neurology, Institute for Continuing Professional Education (ICPE), Bashkir State Medical University; e-mail: novicova@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8469-1635;

Anait P. Akopian, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, ICPE, Bashkir State Medical University; e-mail: ano-akopian@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8436-5610;

Karina M. Sharapova, MD, Assistant, Department of Neurology, ICPE, Bashkir State Medical University; e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8552-6233;

Raushaniya F. Latypova, MD, Assistant, Department of Neurology, ICPE, Bashkir State Medical University; e-mail: rau.lat@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7231-8534.