

Неврологические аспекты COVID-19

М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Пандемия коронавирусной инфекции является одним из наиболее значимых вызовов современному здравоохранению, в решении которого задействованы все медицинские специальности. Настоящий обзор посвящен неврологическим проявлениям COVID-19 — до сих пор четко не описанной проблеме. По данным L. Mao с соавт. (2020), неврологические симптомы могут встречаться у более чем трети пациентов с COVID-19, причем разделены они на 3 категории: симптоматика со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, нарушение сознания, острая цереброваскулярная патология, атаксия и судорожные приступы) — у 24,8% пациентов, периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния, зрения, а также нейропатический болевой синдром) — у 8,9%, поражение скелетных мышц (миалгии, ассоциированные с повышением уровня креатинфосфокиназы) — у 10,7%. Частота развития цереброваскулярной патологии в проанализированных Y. Li и соавт. (2020) 221 случаях с COVID-19 составила 5,9%, причем в подавляющем большинстве случаев она представлена ишемическим инсультом и ассоциирована с более тяжелым течением. T. Oxley с соавт. (2020) опубликовали клинические данные 5 пациентов младше 50 лет, перенесших в результате COVID-19 ишемический инсульт в бассейне крупных церебральных артерий. Показано, что одним из вариантов течения COVID-19 является развитие менингоэнцефалита — в обзоре приводится описание нескольких доступных клинических случаев. На основании ряда источников обобщены данные о клинической картине и течении синдрома Гийена–Барре у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Помимо этого, COVID-19 может приводить к декомпенсации сопутствующих соматических и/или неврологических заболеваний, ухудшая течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: неврологические симптомы; COVID-19; инсульт; менингоэнцефалит; синдром Гийена–Барре.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: raskkey@live.com. Раскуражев А.А.

Для цитирования: Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 62–69.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.8

Поступила 29.04.2020 / Доработана 17.06.2020 / Принята в печать 07.05.2020

Neurological aspects of COVID-19

Marine M. Tanashyan, Polina I. Kuznetsova, Anton A. Raskurazhev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The novel coronavirus pandemic presents one of the most significant challenges to modern healthcare, which involves all medical specialties. The current review encompasses the neurologic manifestations of COVID-19 — a yet to be defined problem. L. Mao et al. (2020) have found a third of COVID-19 patients to exhibit neurological symptoms the latter divided into three categories: central nervous system involvement (vertigo, headache, altered consciousness, acute cerebrovascular pathology, ataxia, and seizures) in 24.8% of patients, peripheral nervous system involvement (smell and taste disorders, neuropathy) — 8.9%, and muscle pathology (muscle pain, associated with creatine kinase increase) — 10.7%. Cerebrovascular pathology in 221 patients, described by Y. Li et al. (2020) occurred in 5.9% of cases — the majority was comprised by ischemic stroke, and as a whole it was associated with a more severe disease course. T. Oxley et al. (2020) described 5 patients (less than 50 years of age) with a large-vessel stroke occurring as a result of COVID-19. It has been shown that meningoencephalitis may be linked to COVID-19 — this review addresses several described cases. A case series of Guillain–Barré syndrome in patients with SARS-CoV-2 infection is also described. Apart from that, it is well established that COVID-19 may lead to deterioration of concurrent somatic and (or) neurological diseases, worsening the prognosis.

Keywords: neurological symptoms; COVID-19; stroke; meningoencephalitis; Guillain–Barré syndrome.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: raskkey@live.com. Bakulin I.S.

For citation: Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A. [Neurological aspects of COVID-19]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 62–69. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.8

Received 29.04.2020 / Revised 17.06.2020 / Accepted 07.05.2020

Введение

Реалии последних месяцев пандемии коронавируса заставили по-новому оценить особенности неврологической патологии, степень выявляемости новых и декомпенсации имеющихся заболеваний, когда данная коморбидность становится резко угрожающей здоровью, в том числе приводящей к трагическим исходам.

Коронавирус представляет собой значимый патогенетический агент, в первую очередь поражающий дыхательные пути. Четыре эндемичных человеческих штамма коронавируса: HCoV-229E, HCoV-NL63 (так называемый альфа-CoV), HCoV OC43 и HCoV-NKU1 (бета-CoV) являются (в числе других) возбудителями обычной «простуды» [1]. С начала нового тысячелетия описаны два новых штамма коронавируса — SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome) в 2003 г. и MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome) в 2013 г. В конце 2019 г. ВОЗ сообщила о новом коронавирусе (SARS-CoV-2) у пациентов с пневмонией в г. Ухань (КНР). С марта 2020 г. ВОЗ присвоила новому заболеванию, вызываемому SARS-CoV-2 — COVID-19 (Coronavirus Disease), статус «пандемии» [2]. На 16.06.2020 в мире зарегистрировано 8 134 990 случаев заболевания, 439 512 летальных исходов (в России 545 458 и 7284 соответственно)¹.

Клиническая картина COVID-19 обычно развивается спустя 5–7 дней после заражения [3] и включает кашель (79,4%), лихорадку (77,1%), одышку (56,5%), миалгии (23,8%), диарею (23,7%), тошноту и рвоту (19,1%) [4]. В большинстве случаев (порядка 80%) инфекция протекает в легкой и/или асимптомной форме. Опасность заболевания состоит в стремительном нарастании гипоксемии на фоне двусторонней пневмонии, требующей респираторной поддержки. Исключая случаи развития дыхательной недостаточности и других проявлений вирусной пневмонии, течение инфекции не отличается от сезонных вирусных респираторных заболеваний. Способности данного патогена к молниеносному распространению обусловлены тем, что до клинических проявлений существует довольно длительный инкубационный период (до 14 дней), во время которого инфицированные, но внешне бессимптомные люди способны к заражению других. SARS-CoV-2 чрезвычайно вирулентен² с высоким уровнем передачи (не только воздушно-капельным путем, но и контактным, бытовым, фекально-оральным)³.

Однако поражение дыхательной системы, по всей видимости, не является ни единственным, ни исключительным синдромом COVID-19: в настоящем обзоре мы остановимся на доступных нам свидетельствах вовлечения нервной системы при этом заболевании.

Неврологические симптомы при COVID-19

Острые респираторные вирусные инфекции часто сопровождаются неспецифическими симптомами, ассоциированными с общим ответом организма на патологический процесс. Включением подобного рода признаков можно

¹ URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus> (дата обращения 29.04.2020).

² Center for Disease Control and Prevention. Evaluating and testing persons for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html> (дата обращения 29.04.2020).

³ World Health Organization. Guidance for healthcare workers. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/health-workers> (дата обращения 29.04.2020).

объяснить достаточно высокий процент неврологической симптоматики, описанный Л. Мао и соавт. [5]. Так, из 214 пациентов с подтвержденным COVID-19 в Университетском госпитале г. Ухань (КНР) неврологические проявления описаны у 78 больных (36,4%), причем разделены они на 3 категории:

- симптоматика со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, нарушение сознания, острая цереброваскулярная патология, атаксия и судорожные приступы) — в 24,8% случаев;
- симптоматика со стороны периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния, зрения, а также нейропатический болевой синдром) — в 8,9%;
- поражение скелетных мышц (миалгии, ассоциированные с повышением уровня креатинфосфокиназы) — в 10,7%.

Основная часть симптомов развивалась достаточно рано (1–2 дня от начала инфекции), однако у некоторых пациентов неврологическая симптоматика возникла до появления характерной для COVID-19 клинической картины. Такие проявления, как острые нарушения мозгового кровообращения, нарушения сознания и повреждение мышц, наблюдались чаще при более тяжелом течении заболевания.

На сегодняшний день аносмия, гипосмия и дисгевзия прочно стали ассоциироваться с распространением COVID-19. Часто встречающееся состояние дисфункции обонятельной системы обусловлено преимущественно воздушно-капельным методом передачи и развитием дегенерации волосковых клеток обонятельного эпителия под действием вируса [6].

В Университетской больнице г. Страсбург (Франция) в течение 1 мес (с 03.03.2020 г. по 03.04.2020 г.) наблюдали 58 пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным SARS-CoV-2 [9]. Неврологические проявления отмечались у 8 (14%) пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии и у 39 (67%) пациентов после приостановления седативной терапии и миорелаксантов в виде рассеянных пирамидных знаков (повышение сухожильных рефлексов, клонусы, патологические рефлексы). У 15 (33%) из 45 выписанных пациентов наблюдалось нарушение исполнительных функций: невнимательность, дезориентация или дискоординация. Проведение нейровизуализации для объяснения клинических симптомов энцефалопатии у 13 пациентов выявило у большей части повышение МР-сигнала от оболочек головного мозга и снижение перфузии в лобно-височной области. У 2 «асимптомных» (в плане очаговой симптоматики) пациентов выявлен небольшой очаг ишемического инсульта. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) не было обнаружено специфических изменений у 1 пациента из 8, которым проводилось данное исследование, отмечено замедление основного ритма в лобной области с обеих сторон. При анализе ликвора у 7 пациентов данных за наличие цитоза получено не было; у 2 пациентов определялся олигоклональный синтез антител; у 1 пациента был повышен уровень белка и IgG. ПЦР в режиме реального времени на SARS-CoV-2 был отрицательным у всех 7 пациентов.

Цереброваскулярная патология при COVID-19

Одной из ведущих причин развития нарушений мозгового кровообращения могут быть изменения в системах гемореологии и гемостаза. Наиболее часто при ишемических на-

Таблица 1. Сводная характеристика пациентов с ишемическим инсультом на фоне COVID-19 (по [11])
Table 1. Ischemic stroke in COVID-19 patients characteristics (adapted from [11])

Пациент, пол, возраст Patient, gender, age	Сопутствующие заболевания Concurrent conditions	Симптоматика при поступлении Symptoms on admission	ИВЛ AV	COVID-19-статус COVID-19-status	Нейровизуализация Neurovisualization	Лабораторные исследования Laboratory findings	Терапия Therapy	Исход Outcome
Мужчина, 73 года Male, 73 yrs	АГ, дислипидемия, каротидный атеросклероз AH, dyslipidemia, carotid atherosclerosis	Лихорадка, дыхательная недостаточность, нарушение сознания Fever, respiratory failure, altered consciousness	Да Yes	ПЦР+, двусторонняя пневмония + (PCR), bilateral pneumonia	КТ ГМ: обширный инфаркт в бассейне левой СМА, гиперденсивный сигнал от левой СМА Brain CT: large left MCA infarction, hyperdense signal from left MCA	Лейкоцитоз ($12,3 \times 10^9/l$), лимфопения ($0,67 \times 10^9/l$), СРБ 26 мг/дл (норма 0–0,4) Leukocytosis ($12,3 \times 10^9/l$) with lymphopenia ($0,67 \times 10^9/l$) CRP — 26 mg/dl (normal 0–0,4)	АСК, БДУ ASA, NOS	Летальный Fatal
Женщина, 83 года Female, 83 yrs	АГ, гиперлипидемия, хроническая уринфекция, СД2, нейропатия БДУ AH, hyperlipidemia, chronic urinary tract infection, DM2, neuropathy NOS	Лихорадка, асимметрия лица, дизартрия. На 3-и сутки — двусторонний гемипарез, усиление асимметрии лица, левосторонний гемипарез Fever, facial asymmetry, dysarthria. On day 3 — left-sided hemiparesis, facial droop, left-sided hemiparesis	Да Yes	ПЦР+, двусторонняя пневмония + (PCR), bilateral pneumonia	КТ ГМ (при поступлении) — нет «острых» изменений; КТА — умеренный стеноз правой СМА. КТ ГМ (3-и сутки): гиподенсивная зона в области правой лобной доли Brain CT (on admission) — no acute lesions; CTA — moderate right MCA stenosis. Brain CT (day 3): hypodensity in right frontal lobe	Лейкопения ($4,9 \times 10^9/l$), лимфопения ($1,1 \times 10^9/l$) Leukopenia ($4,9 \times 10^9/l$) with lymphopenia ($1,1 \times 10^9/l$)	БДУ NOS	Летальный Fatal
Женщина, 80 лет Female, 80 yrs	АГ AH	Изменение сознания, левосторонняя слабость, нарушение речи (афазия) Altered consciousness, left-sided weakness, speech disturbances (aphasia)	Да Yes	ПЦР+, двусторонняя пневмония + (PCR), bilateral pneumonia	КТ ГМ: инфаркт в бассейне правой СМА. КТА: окклюзия правой ВСА от устья Brain CT: right MCA infarction; CTA: right ICA occlusion	Лейкоцитоз ($18,9 \times 10^9/l$), лимфопения ($1,2 \times 10^9/l$), D-димер 13 966 нг/мл (норма < 880 нг/мл), СРБ 16,24 мг/дл (норма 0–0,4) Leukocytosis ($18,9 \times 10^9/l$) with lymphopenia ($1,2 \times 10^9/l$) D-dimer — 13 966 ng/ml (normal <880 ng/ml) CRP — 16,24 mg/dl (normal 0–0,4)	БДУ NOS	Летальный Fatal
Женщина, 88 лет Female, 88 yrs	АГ, хроническая болезнь почек, гиперлипидемия AH, chronic kidney disease, hyperlipidemia	Преходящий (около 15 мин) эпизод слабости и онемения в правой руке, трудности в подборе слов; кашель Transient (about 15 min) weakness and numbness in the right hand, difficulty finding words; cough	Нет No	ПЦР+ (PCR)	МРТ: «острый» инфаркт в медиальных отделах левой височной доли MRI: acute ischemic lesion in the medial zone of the left temporal lobe	D-димер 3442 нг/мл (норма <880 нг/мл) D-dimer — 3442 ng/ml (normal <880 ng/ml)	АСК, статины ASA, statins	Выписана в реабилитационный центр Discharged to a rehab facility

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ПЦР — полимеразная цепная реакция; КТ ГМ — компьютерная томография головного мозга; КТА — компьютерная томография головного мозга с ангиографией; МРТ — магнитно-резонансная томография; АСК — ацетилсалициловая кислота; СРБ — С-реактивный белок; БДУ — без дополнительных указаний.
Note. AH — arterial hypertension; DM2 — type 2 diabetes mellitus; PCR — polymerase chain reaction; CT — computer tomography; CTA — computer tomography with angiography; MRI — magnetic resonance imaging; ASA — acetylsalicylic acid; CRP — C-reactive protein; NOS — not otherwise specified

Таблица 2. Неврологические симптомы COVID-19 (по [13])

Table 2. Neurological symptoms of COVID-19 [13]

Источник Source	Методы Methods	Дебют неврологических осложнений Neurological symptoms	Ограничения информативности исследования Study limitations	Уровень доказательности Level of evidence
Mao L. et al. [5]	Ретроспективное исследование 214 пациентов Retrospective study of 214 patients	Частота патологии ЦНС — 25% (головная боль 13%, головокружение 17%, нарушения сознания 8%, ЦВЗ 3%, атаксия 0,5%, эпилептический приступ 0,5%) CNS pathology frequency 25% (13% headache, vertigo 17%, altered consciousness 8%, cerebrovascular pathology 3%, ataxia 0.5%, seizures 0.5%)	Нет данных об исследовании ЦСЖ, нет данных ЭЭГ, нет четкого описания неврологических симптомов No CSF exam, no EEG, no symptom description	III
Li Y. et al. [10]	Ретроспективное исследование 214 пациентов Retrospective study of 214 patients	Ишемический инсульт 5%, тромбоз церебральных венозных синусов 0,5%, внутримозговое кровоизлияние 0,5% IS 5%, cerebral venous sinus thrombosis 0.5%, intracerebral hemorrhage 0.5%	Другие неврологические состояния и симптомы не были освещены Other neurological conditions were not described	II
Huang C. et al. [14]	Ретроспективное исследование 41 пациентов Retrospective study of 41 patients	Головная боль 8% Headache 8%	Не исследовались неврологические осложнения, нет анализов ЦСЖ, нет данных о проведении ЭЭГ No description of other neurological conditions, CSF exam, no EEG	I
Yang X. et al. [15]	Ретроспективное исследование 52 пациентов в критическом состоянии Retrospective study of 52 critically ill patients	Головная боль 6% Headache 6%	Не исследовались неврологические осложнения, нет анализов ЦСЖ, нет данных о проведении ЭЭГ No description of other neurological conditions, no CSF exam, no EEG	II
Wang D. et al. [16]	Ретроспективное исследование 138 пациентов Retrospective study of 138 patients	Головокружение 9%, головная боль 7% Vertigo 9%, headache 7%	Не исследовались неврологические осложнения, нет анализов ЦСЖ, нет данных о проведении ЭЭГ No description of other neurological conditions, no CSF exam, no EEG	II
Chen N. et al. [17]	Ретроспективное исследование 99 пациентов Retrospective study of 99 patients	Нарушения сознания 9%, головная боль 8% Altered consciousness 9%, headache 8%	Не исследовались неврологические осложнения, нет анализов ЦСЖ, нет данных о проведении ЭЭГ No description of other neurological conditions, no CSF exam, no EEG	II

Примечание. ЦНС — центральная нервная система; ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.
Note. CNS — central nervous system; CSF — cerebrospinal fluid; IS — ischemic stroke; EEG — electroencephalography.

рушения мозгового кровообращения, сопровождающих COVID-19, описываются тромбоцитопения и повышение уровня D-димера [8]. Повышение уровня С-реактивного белка и D-димера, свидетельствующее о напряженной воспалительной реакции и патологии коагуляционного каскада соответственно, может играть значимую роль в патогенезе нарушения мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19.

Из наблюдавшихся F.A. Klok и соавт. [9] 184 пациентов с достоверной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, у 31 пациента развились тромбоэмболические осложнения, из которых ишемический инсульт был диагностирован у 3 (8%) человек.

Частота развития цереброваскулярной патологии в проанализированных Y. Li и соавт. [10] 221 случаев с COVID-19 составила 5,9% (медиана возраста 73,5 года). Большинство пациентов ($n = 11$) перенесло ишемический инсульт, у 2 пациентов диагностированы тромбоз церебральных венозных синусов ($n = 1$) и внутримозговое кровоизлияние ($n = 1$). В среднем нарушения мозгового кровообращения развивались через 10 дней после появления первых симптомов SARS-CoV-2. Из 11 пациентов с ишемическим инсультом у 5 пациентов был атеротромботический подтип, у 3 — кардиоэмболический, у 3 — лакунарный. Данная подгруппа пациентов в целом отличалась более тяжелым течением инфекционного процесса и выраженной коморбидностью с наличием таких факторов риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

Ишемический инсульт может явиться дебютом COVID-19 [11] (табл. 1). Опубликованы также клинические данные 5 пациентов, перенесших в результате COVID-19 ишемический инсульт в бассейне крупных церебральных артерий. Примечательно, что все пациенты не достигли 50 лет [12]. Попытка систематизации данных о неврологической симптоматике COVID-19 приведена в работе [13] (табл. 2).

Воспалительные заболевания ЦНС при COVID-19

Считается, что вирусы могут проникать в ЦНС гематогенным путем или при помощи ретроградного нейронального транспорта [18]. По достижении ЦНС вирусы могут вызывать изменения в нейронах. Об этом свидетельствуют данные J. Gu и соавт. [19], которые обнаружили гистопатологические изменения в коре и гипоталамусе у 8 пациентов с SARS. На модели грызунов было показано, что некоторые коронавирусы могут проникать по обонятельному тракту при инкуляции в носовую полость. Так, к 4-м суткам от дня заражения вирус обнаруживался в обонятельной коре, стволе ГМ и спинном мозге [20]. Вовлечение ствола ГМ может являться клинически значимым, поскольку там содержатся ядра, составляющие дыхательный центр [21].

В исследовании Y. Wu и соавт. [22] показано, что одним из вариантов течения COVID-19 является развитие менингоэнцефалита. В статье подробно описаны клинические аспекты, в связи с чем имеет смысл более детально рассмотреть один клинический случай.

Пациентка, 42 года, с избыточной массой тела поступила в госпиталь Лос-Анжелеса с головной болью, высокой температурой и развившимся судорожным синдромом. В соматическом статусе: частота дыхания 20 в минуту, температура

тела 38,6°C, сатурация кислорода 99% при подаче кислорода через назальную канюлю со скоростью 2 л/мин, артериальное давление 126/68 мм рт. ст., признаков респираторного дистресс-синдрома не отмечалось. Пациентка была в сознании, несколько сонлива, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Отмечалась ригидность затылочных мышц, выраженная фотофобия. Мышечная сила в конечностях сохранена, при КТ ГМ с внутривенным контрастированием — без очаговой патологии ГМ. В ЦСЖ определялся лимфоцитарный плейоцитоз. Рентгенография органов грудной клетки не выявила признаков поражения легких. Были назначены антибиотики (цефтриаксон, ванкомицин), на фоне приема которых температура тела не снижалась, в связи с чем к терапии был добавлен ацикловир. В течение следующих 48 ч температура оставалась в пределах 39,0°C, к терапии добавлены противосудорожные препараты (по данным ЭЭГ эпилептиформной активности не выявлено). За время госпитализации трижды проводили рентгенографическое исследование легких, по результатам которого не обнаружили признаков пневмонии. На 3-и сутки госпитализации в неврологическом статусе отмечалась отрицательная динамика с развитием энцефалопатии с галлюцинаторным синдромом, потери пространственной и временной ориентации, эпизодами психомоторного возбуждения. После назначения леветирацетама повторных судорожных приступов не отмечалось, психомоторное возбуждение регрессировало. Учитывая продолжающуюся лихорадку, был выполнен анализ (мазок из носоглотки) на SARS-CoV-2. После получения положительного результата проводилась терапия гидроксихлорохином с положительным эффектом. На 9-е сутки госпитализации состояние заметно улучшилось. Тестирование ликвора на наличие SARS-CoV-2 не проводилось (не было технической возможности), несмотря на это поставлен диагноз — вирусный менингоэнцефалит на фоне COVID-19 при отсутствии респираторных проявлений коронавирусной инфекции.

L. Zhou и соавт. [23] описали случай вирусного энцефалита у пациента 56 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19, причем SARS-CoV-2 был выделен в ЦСЖ. N. Rouiadji и соавт. [24] представили первый случай предположительно COVID-19-ассоциированной острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии — редкого заболевания, которое обычно связано с другими вирусными инфекциями. В его патогенезе большое значение приписывается так называемому «цитокиновому шторму», значительно повышающему проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Помимо прямого повреждения вирусными частицами клеток организма, вирусы запускают каскад иммунопатологических реакций с развитием нейроиммунных заболеваний, одним из которых является синдром Гийена–Барре [18].

Синдром Гийена–Барре при COVID-19

Рассмотрим опыт наших зарубежных коллег, наблюдавших несколько случаев развития синдрома Гийена–Барре у пациентов, перенесших острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV-2: у 4 пациентов были положительные тесты (отделяемое из носоглотки), у 1 пациента — отрицательные результаты ПЦР, но положительные серологические тесты (сыворотка). Первыми симптомами была слабость в нижних конечностях с постепенным развитием слабости мимической мускулатуры (двусторонней), атаксией, прогрессированием до тетраплегии от 36 ч до 4 сут.

Таблица 3. Сводные данные по пациентам с синдромом Гийена–Барре и подтвержденным COVID-19

Table 3. Summary of patient with Guillain–Barre and COVID-19 characteristics

Пациент, пол, возраст Patient, gender, age	Страна Country	Дебют неврологических симптомов Time of neurological symptoms onset	Данные лабораторных исследований Laboratory findings	Неврологические симптомы Neurologic manifestations	MPT MRI	Исход через 4 нед Week 4 outcome
Женщина, 77 лет Female, 77 yrs	Италия Italy	7-е сутки от начала лихорадки, кашля, агевзии Day 7 from fever, cough and ageusia onset	Нормальный уровень белка в ЦСЖ Normal protein in CSF	Арефлексия, тетраплегия, парестезия Areflexia, tetraplegia, paresthesia	ГМ: норма. СМ: усиление сигнала корешков Brain: normal. SC: spinal root enhancement	2 цикла ВИГ. Остается слабость верхних конечностей 2 cycles of IVIG. Upper extremities weakness remains
Мужчина, 23 года Male, 23 yrs	Италия Italy	10-е сутки от начала лихорадки и фарингита Day 10 from fever and pharyngitis onset	Белок в ЦСЖ 123 мг/дл CSF protein 123 mg/dl	Слабость лицевой мускулатуры, арефлексия, атаксия Facial weakness, areflexia, ataxia	ГМ: корешки лицевых нервов с обеих сторон. СМ: норма Brain: facial nerve root enhancement SC: normal	ВИГ. Уменьшение атаксии пареза мимической мускулатуры IVIG. Improvement of ataxia and facial weakness
Мужчина, 55 лет Male, 55 yrs	Италия Italy	10-е сутки от появления лихорадки и кашля Day 10 from fever and cough onset	Белок в ЦСЖ 193 мг/дл CSF protein 193 mg/dl	Тетрапарез, слабость лицевой мускулатуры Tetraparesis, facial weakness	ГМ: норма. СМ: усиление сигнала от корешков Brain: normal SC: spinal root enhancement	2 цикла ВИГ. Остается тетраплегия 2 cycles of IVIG. Tetraplegia remains
Мужчина, 76 лет Male, 76 yrs	Италия Italy	5-е сутки от начала кашля и anosмии Day 5 from cough and anosmia onset	Белок в ЦСЖ — норма Normal protein in CSF	Тетрапарез, арефлексия Tetraparesis and areflexia	ГМ: норма. СМ: норма Brain: normal SC: normal	Небольшое улучшение Small improvement
Мужчина, 61 год Male, 61 yrs	Италия Italy	7-е сутки от начала anosмии и агевзии Day 7 from anosmia and ageusia onset	Белок 40 мг/дл CSF protein 40 mg/dl	Слабость лицевой мускулатуры, арефлексия, нижняя параплегия Facial weakness, areflexia, lower paraplegia	ГМ: нет данных. СМ: норма Brain: no data SC: normal	Присоединение вторичной бактериальной пневмонии, сохраняется неврологический дефицит Bacterial pneumonia, neurological deficit remains
Мужчина, 64 года Male, 64 yrs	Франция France	11-е сутки от начала кашля и лихорадки Day 11 from cough and fever onset	Белок 166 мг/дл CSF protein 166 mg/dl	Тетрапарез, арефлексия Tetraparesis, areflexia	Нет данных No data	Нет данных No data

Примечание. СМ — спинной мозг; МРТ — магнитно-резонансная томография; ВИГ — внутривенный иммуноглобулин.
Note. CSF — cerebrospinal fluid; SC — spinal cord; MRI — magnetic resonance imaging; IVIG — intravenous immunoglobulin

Интервал от постановки диагноза коронавирусной пневмонии до развития неврологической симптоматики варьировал от 5 до 10 дней (табл. 3). В ликворе 2 из 5 пациентов определялся нормальный уровень белка, лейкоцитов, отсутствовали антитела к ганглиозидам, а ПЦР в режиме реального времени на наличие РНК SARS-CoV-2 также показала отрицательный результат. По данным электрофизиологического обследования отмечено снижение амплитуды моторного ответа. У 3 пациентов выявлен аксональный вариант синдрома Гийена–Барре, у 2 — демие-

линизирующий вариант. По данным МРТ с контрастированием зафиксировано усиление МР-сигнала от корешков лицевых нервов у 1 пациента, от задних корешков спинномозговых нервов — у 2 пациентов. Все пациенты получали терапию иммуноглобулином внутривенно, причем через 4 нед от начала терапии 2 пациента остались в отделении интенсивной терапии на ИВЛ, 2 пациента продолжали реабилитацию с сохраняющимся неврологическим дефицитом в виде парапареза, 1 пациент мог самостоятельно передвигаться. Интервал 5–10 дней от начала вирусного заболева-

ния до манифестации клинических проявлений полностью совпадает с подобной картиной и при других инфекциях, индуцирующих развитие синдрома Гийена–Барре [25].

Другой случай — 64-летний пациент без сопутствующих заболеваний, поступивший с травмой плеча после падения [26]. Из анамнеза известно, что в течение 2 сут у пациента были высокая температура и сухой кашель. ПЦР в режиме реального времени на наличие РНК SARS-CoV-2 показала положительный результат, по данным КТ грудной клетки выявлено двустороннее поражение по типу «матового стекла» до 25% площади легких. За время госпитализации сохранялась высокая температура, пациент получал парацетамол, инсуляцию кислородом через назальную канюлю (2–3 л/мин), низкомолекулярный гепарин, а также противовирусную терапию (лопинавир/ритонавир 400/100 мг) дважды в день в течение 10 дней. На 11-е сутки от дня развития респираторных симптомов пациент пожаловался на парестезии в руках и ногах, затем появилась слабость, в течение 3 сут развился вялый тетрапарез, сухожильные рефлексы отсутствовали. Из-за развития дыхательной недостаточности пациент переведен на ИВЛ, начато внутривенное введение иммуноглобулина (0,4 г/кг в день), которое продолжалось в течение 5 дней. По данным электронейромиографии, выполненной на 5-е сутки после дебюта неврологической симптоматики, выявлены признаки демиелинизирующего поражения периферических нервов; в ЦСЖ не обнаружено антител к ганглиозидам, белок — 166 мг/дл. Учитывая острое развитие вышеуказанной симптоматики, ассоциированное с вирусной инфекцией, а также данные лабораторных и инструментальных методов исследований, был поставлен диагноз — синдром Гийена–Барре.

Заключение

За последние несколько месяцев наши представления о распространённости, патогенезе и клинической гетерогенности коронавирусной пневмонии SARS-CoV-2 существенно

дополнились и модифицировались. Немногочисленные публикации, посвященные развитию неврологических состояний, ассоциированных с COVID-19: менингоэнцефалита, острой цереброваскулярной патологии, синдрома Гийена–Барре и т.п., не дают исчерпывающего ответа, являются ли они следствием прямого нейротропного действия вируса или опосредованы иммунным ответом и другими реакциями (в том числе провоспалительными и протромботическими влияниями). Помимо этого, как и иные инфекционные заболевания, SARS-CoV-2 может приводить к клиническому озвучиванию асимптомно существующих сопутствующих состояний (в большей степени сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний) и их обострению, вплоть до фатального исхода.

Эпидемия COVID-19 ставит перед неврологическим обществом несколько задач:

- обеспечить адекватную терапию пациентам с заболеваниями нервной системы (цереброваскулярными заболеваниями, различными формами деменций, болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом и т.д.), находящимся в группе высокого риска по развитию осложнений;
- сформировать алгоритмы своевременной диагностической и лечебной помощи пациентам с острыми неврологическими состояниями в условиях COVID-19 (инсульт, обострения рассеянного склероза, миастенические кризы, эпилептический статус и т.д.);
- обеспечить профилактику осложнений коронавирусной инфекции среди пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу различных аутоиммунных заболеваний, а также онкологического поражения нервной системы.

Несмотря на продолжающийся рост числа публикаций на эту тему, на сегодняшний день информация о неврологических аспектах COVID-19 является неполной и требует дальнейших исследований в этом направлении.

Список литературы/References

1. Corman V.M., Muth D., Niemeyer D., Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res* 2018, 100: 163–188. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001. PMID: 29551135.
2. Matias-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P. et al. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia* 2020; 35: 170–175. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.03.002. PMID: 32299636.
3. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199–1207. DOI: 10.1056/nejmoa2001316. PMID: 31995857.
4. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/nejmc2010419. PMID: 32302078.
5. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288.
6. Miwa T., Ikeda K., Ishibashi T. et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction — secondary publication. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46: 653–662. DOI: 10.1016/j.anl.2019.04.002. PMID: 31076272.
7. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/nejmc2008597. PMID: 32294339.
8. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. PMID: 32311448.
9. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. PMID: 32291094.

10. Li Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *SSRN Electron J* 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3550025.
11. Avula A., Nalleballe K., Narula N. et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077. PMID: 32360439.
12. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/nejmc2009787. PMID: 32343504.
13. Asadi-Pooya A.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. PMID: 32299017.
14. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5. PMID: 31986264.
15. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5. PMID: 32105632.
17. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7. PMID: 32007143.
18. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K. et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res* 2014; 194: 145–158. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.09.011. PMID: 25281913.

19. Gu J., Gong E., Zhang B. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202: 415–424. DOI: 10.1084/jem.20050828. PMID: 16043521.
 20. Dubé M., Le Coupance A., Wong A.H.M. et al. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol* 2018; 92: e00404–e00418. DOI: 10.1128/jvi.00404-18. PMID: 29925652.
 21. Conde Cardona G., Quintana Pájaro L.D., Quintero Marzola I.D. et al. Neurotropism of SARS-CoV 2: mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci* 2020; 412: 116824. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116824. PMID: 32299010.
 22. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. PMID: 32240762.

23. Zhou L., Zhang M., Wang J., Gao J. Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis* 2020: 101642. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101642. PMID: 32220634.
 24. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020: 201187. DOI: 10.1148/radiol.2020201187. PMID: 32228363.
 25. Kim J.E., Heo J.H., Kim H.O. et al. Neurological complications during treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol* 2017; 13: 227–233. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.3.227. PMID: 28748673.
 26. Camdessanche J. P., Morel J., Pozzetto B. et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.003. PMID: 32334841.

Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.
Кузнецова Полина Игоревна — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4626-6520.
Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения, зам. рук. Отдела организации и управления медицинской помощью ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0522-767X.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.
Polina I. Kuznetsova, PhD (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4626-6520.
Anton A. Raskurazhev, PhD (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology department, Deputy head, Department of organization and management of medical care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0522-767X.