

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

# **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Минск, БелМАПО  
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра неврологии и нейрохирургии

**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2023

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-06:616.8(075.9)

ББК 56.12+55.142.21я78

Н 40

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 10 от 28.11.2022

**Авторы:**

*Пономарев В.В.*, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии  
БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор

*Селицкий М.М.*, докторант кафедры неврологии и нейрохирургии БелМАПО,  
кандидат медицинских наук, доцент

*Вист Э.В.*, клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии  
БелМАПО

*Богомаз О.А.*, заведующий неврологическим отделением ГУ «Минская  
центральная районная клиническая больница»

**Рецензенты:**

*Доценко М.Л.*, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский  
государственный медицинский университет», доктор медицинских наук,  
профессор

*Кафедра неврологии и нейрохирургии УО «Гродненский государственный  
медицинский университет»*

Н 40      **Неврологические** осложнения коронавирусной инфекции :  
учеб.-метод. пособие / В.В. Пономарев [и др.]. — Минск :  
БелМАПО, 2023. — 34 с.

ISBN 978-985-584-819-7

В данном учебно-методическом пособии представлены современные литературные сведения об этиопатогенезе, основных клинических проявлениях и диагностике инфекции COVID-19. На основе собственного трехлетнего опыта авторов в учебном издании основное внимание обращено на спектр неврологических осложнений COVID-19, особенностях их клинической картины, типах течения, лабораторных маркерах, наиболее информативных методах инструментальных обследований и лечении.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Неврология» (дисциплина «Частная неврология и вопросы нейрохирургии»), повышения квалификации врачей-неврологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов и иных врачей-специалистов, вовлеченных в процесс оказания медицинской помощи пациентам с описываемой патологией, а также клинических ординаторов.

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-06:616.8(075.9)

ББК 56.12+55.142.21я78

ISBN 978-985-584-819-7

© Пономарев В.В. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
1. Этиопатогенез коронавирусной инфекции	7
2. Клинические проявления коронавирусной инфекции	8
3. Неврологические осложнения коронавирусной инфекции	9
3.1. COVID-ассоциированный мозговой инсульт	10
3.1.1. Эпидемиология острого ишемического инсульта и внутримозговых кровоизлияний у пациентов с COVID-19	10
3.1.2. Факторы риска развития инсульта у пациентов с COVID-19	11
3.1.3. Патогенетические особенности острого ишемического инсульта и внутримозговых кровоизлияний у пациентов с COVID-19	12
3.1.4. Клинические различия острого ишемического инсульта и внутримозговых кровоизлияний у пациентов с COVID-19	13
3.1.5. Острый ишемический инсульт у асимптомных (малосимптомных) пациентов с COVID-19	15
3.1.6. Изменения системы организации медицинской помощи пациентом с COVID-ассоциированным инсультом	16
3.2. Острая ковидная энцефалопатия	17
3.3. Острый COVID – ассоциированный менингоэнцефалит, миелит	17
3.4. Острая COVID – ассоциированная некротическая миелопатия	18
3.5. COVID – ассоциированный церебральный венозный тромбоз	19
4. Влияние SARS-CoV-2 на течение первичных неврологических заболеваний	20
4.1. Иммунопатогенетические механизмы болезни Паркинсона на фоне COVID-19	20
4.2. SARS-CoV-2 как триггер дебюта и прогрессирования БП	21
4.3. Полинейропатии, ассоциированные с COVID-19	25
4.3.1. COVID – ассоциированный СГБ	25
4.3.2. Влияние SARS-CoV-2 на течение ХВДП	26
4.3.3. Постковидная полинейропатия	29
4.3.4. Вакцинация при аутоиммунных полинейропатиях	30
Заключение	31
Использованная литература	33

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСЕ – 2	- ангиотензинпревращающий фермент 2 типа
БП	- болезнь Паркинсона
ВВИГ	- внутривенный иммуноглобулин
ВМК	- внутримозговые кровоизлияния
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ОВДП	- острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
ОМАН	- острая моторная аксональная нейропатия
ОМСАН	- острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия
ОИИ	- острый ишемический инсульт
ППС	- противопаркинсонические средства
ПФ	- плазмоферез
СГБ	- синдром Гийена – Барре
ЦСЖ	- цереброспинальная жидкость
СПИ	- скорость проведения импульса
ХВДП	- хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
ЦНС	- центральная нервная система
ЭНМГ	- электронейромиография
COVID-19	- коронавирусная инфекция

## ВВЕДЕНИЕ

С декабря 2019 года прошло 3 года с момента описания первых случаев необычной пневмонии в г. Ухань (КНР), выявления новой ранее неизвестной коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее возбудителя – вируса SARS-CoV-2. За этот период ушла в прошлое иллюзия, что данная эпидемия будет носить локальный эпидемический характер. Напротив, из-за отсутствия у населения специфической иммунной защиты и глобализации, инфекция приобрела характер пандемии, быстро распространившись по большинству стран и всем континентам земного шара. На время сдачи в печать настоящего пособия пандемия зарегистрирована более чем в 216 странах, при этом количество инфицированных случаев болезни превысило 636 миллионов, а количество летальных случаев – более 6,6 миллиона пациентов. При этом организация оказания помощи заболевшим и массовая вакцинация населения проверили на прочность национальные системы здравоохранения, а изучение вопросов патогенеза, клиники, диагностики и лечения COVID-19 превратились в первоочередные задачи для врачей и ученых.

За прошедший период подробно изучены особенности вируса SARS-CoV2, клинические проявления его мутаций (в частности дельта, омикрон, кентавр и др.). Изучены клинические проявления различных штаммов инфекции. Унифицированы диагностические лабораторные и визуализационные диагностические критерии, предложены различные дифференцированные схемы терапии, изучены прогностические характеристики и факторы риска. Но главным достижением мировой и отечественной медицины последних трех лет следует считать быстрое создание большого количества вакцин и организацию массовой вакцинации и ревакцинации населения.

К настоящему времени уже не вызывает сомнений, что помимо облигатного поражения бронхо-легочной системы, COVID-19 может носить у части пациентов полисистемный характер, вовлекая в патологический процесс множество органов. К таким редким (атипичным) осложнениям COVID-19 относят поражение центральной и периферической нервной системы. Опыт показал, что часть неврологических проявлений может развиваться в результате прямого, либо опосредованного действия вируса SARS-CoV2, чаще при тяжелом течении инфекции. Такие нозологические формы в настоящее время терминологически обозначаются как COVID-ассоциированные (например, COVID – ассоциированный мозговой инсульт и др.). При других неврологических нарушениях формируются уже после разрешения острой вирусной фазы, характеризуются стойкими проявлениями

и называются постковидные (например, постковидные полинейропатии). Кроме того, и это стало уже очевидно, перенесенная коронавирусная инфекция провоцирует развитие или изменяет течение некоторых первичных неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, аутоиммунные полинейропатии и др.

Сотрудники кафедры неврологии и нейрохирургии БелМАПО с начала пандемии в Республике Беларусь подключились к оказанию помощи таким пациентам. За этот период нами накоплен научно-практический материал, касающийся как COVID-ассоциированного, так и постковидного поражения нервной системы. Часть полученных данных уже опубликована в отечественной и зарубежной печати. При этом продолжается набор материала, обобщены данные по катамнезу ранее наблюдавшихся нами пациентов в 1-3 волну пандемии, доступны результаты лабораторных исследований в динамике, появились новые факты касающиеся изменений их течения. Эти обстоятельства побудили к публикации настоящего пособия.

Прежде чем перейти к подробному рассмотрению неврологических осложнений, кратко напомним этиопатогенез и основные соматические проявления COVID-19, хорошо изученные и подробно представленные в тематических публикациях и приказах Министерства здравоохранения Республики Беларусь об оказании помощи таким пациентам.

## 1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Коронавирусы (*Coronaviridae*) - семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать животных и человека. При этом SARS-CoV2 по сравнению с H1N109 (вирус свиного гриппа) имеет большую тропность к эндотелиальным клеткам, контагиозность и выраженную воспалительную реакцию. Установлено, что SARS-CoV2 имеет чрезвычайно мутирующий характер и его первая мутация (Уханьская-альфа) сейчас не встречается. Новые виды мутации (дельта, омикрон, кентавр и др.) изменили характер течения и спектр клинических проявлений COVID-19 инфекции. Они более контагиозны (особенно дельта штамм), поражают преимущественно молодой возраст, могут давать более высокую летальность и осложнения уже на 4-8 день болезни.

Известно, что основным путь проникновения вируса SARS-CoV2 – рецептор ангиотензинпревращающего фермента. Эти рецепторы экспрессируются преимущественно в альвеолах (объясняет частое поражение верхних и нижних дыхательных путей). При этом наиболее тяжелые осложнения COVID-19 инфекции возникают вследствие проникновения SARS-CoV2 в системный кровоток, его диссеминации и поражения эндотелия сосудистого русла. На сегодняшний день доказана существенная роль эндотелиальной дисфункции в развитии клинических проявлений COVID-19. Предполагают три основных механизма влияния инфекции на организм человека:

1. Прямое повреждение эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV2;
2. Опосредованное повреждение эндотелия в результате острого респираторного дистресс синдрома, гипоксии, системной воспалительной реакции, окислительного стресса и «цитокинового шторма» проявляющегося высоким уровнем провоспалительных цитокинов;
3. Усугубление течения соматических заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, патология печени, почек, эндокринной системы и др.).

Патофизиологическими последствиями эндотелиальной дисфункции являются сдвиг гомеостаза в прокоагулянтную сторону; повышение уровня фибриногена, продуктов распада фибрина, D-димера, фактора Виллебранда, что коррелирует с тяжестью заболевания и риском тромбозов в макро- и микрососудистом русле. Кроме того, эндотелиальная дисфункция индуцирует механизм «молекулярной мимикрии». Доказана возможность мимикрии белков вируса SARS-CoV2 к более чем 150 белкам человека, в результате чего изменяется иммунный ответ по типу «аутоиммунитета».



## 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Соматические проявления COVID-19 могут варьировать от легких (субклинических) симптомов до тяжелых, приводящих к летальным исходам. Для этой инфекции наиболее характерны: лихорадка (в редких случаях может отсутствовать у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов); интоксикационный синдром (слабость, миалгии, артралгии, анорексия, головная боль, головокружение, тахикардия и т.д.); кашель (чаще сухой); одышка / диспноэ; диарея; нарушения восприятия вкуса и запахов (дисгевзия и гипо-, anosmia, рис.1).

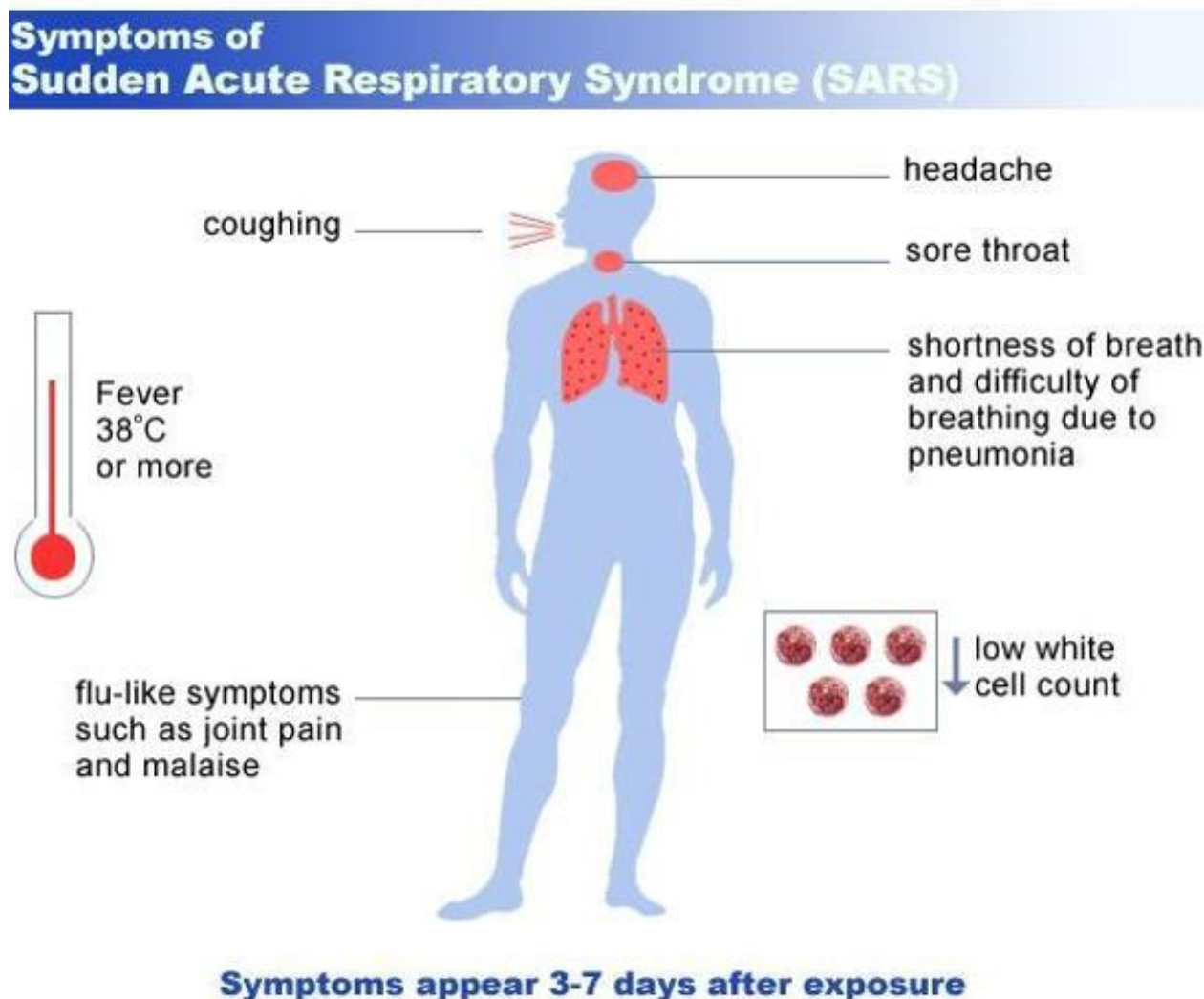


Рис.1. Схема симптомов COVID-19

В настоящее время принято выделять возможную, вероятную и подтвержденную инфекцию COVID-19.

**1. Диагноз возможный COVID-19 устанавливают при комбинации как минимум двух из шести клинических симптомов:**

- повышение температуры тела вплоть до лихорадки;
- сухой кашель;
- миалгия и (или) мышечная слабость;
- диарея и (или) боль в животе;
- боль в горле;
- внезапная anosmia и (или) ageusia.

**2. Диагноз вероятный COVID-19, устанавливают по аналогии с возможным, но при сочетании как минимум с одним из трех следующих синдромов:**

- дыхательные нарушения и (или) гипоксемия;
- типичные изменения при КТ легких (симптом «матового стекла» в нижних долях и др.);
- накануне прямой физический контакт с пациентом, инфицированным COVID-19 или медицинские работники, работающие с этими пациентами.

**3. Диагноз подтвержденный COVID-19 устанавливают при условии вероятного COVID-19, сопровождающегося положительными результатами ПЦР (IgA, IgG, IgM).**

### **3. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Исходя из классического разделения любой патологии на клинические симптомы и синдромы можно выделить COVID-ассоциированные неврологические нозологические формы. В этих случаях клиническая картина определяется комбинацией соматической и неврологической симптоматики в разных сочетаниях и степени выраженности. Несмотря на относительную редкость неврологических осложнений COVID-19, их присоединение ухудшает течение болезни, влияет на функциональный исход и повышает летальность.

Среди неврологических синдромов, которые могут осложнять течение коронавирусной инфекции в остром, восстановительном периодах COVID-19, а также на стадии постковидного синдрома (Long COVID). Среди них чаще других наблюдаются когнитивный, судорожный, гипертензионный, психосоматический (тревожный, депрессивный, астенический, панические атаки, диссомния) синдромы. Их клинические проявления существенно не отличаются от таковых, но без COVID-19. За исключением того, что

когнитивные нарушения развиваются у пациентов более молодого возраста без сопутствующей цереброваскулярной патологии и имеют длительный стойкий характер. Лечение подобных коронавирусных осложнений осуществляют симптоматически назначением соответствующих групп препаратов эмпирическим путем. Так для коррекции когнитивных нарушений, по нашему опыту, благоприятный клинический эффект достигается назначением холина альфосцерата внутрь в суточной дозе 1200 мг. В тоже время у пациентов с COVID-19 на различных стадиях (особенно нуждающихся в кислородотерапии) и нарушением сна категорически противопоказано назначение бензодиазепинов (зопиклона в частности), так как эта группа препаратов способна усугублять нарушение дыхания. При легких нарушениях сна таким пациентам показан прием мелатонина 3 мг на ночь. При длительной инсомнии можно назначать кетилепт в дозе 25-50 мг.

Кроме того, к настоящему времени описан ряд COVID – ассоциированных неврологических заболеваний, протекающих с поражением ЦНС в том числе:

- COVID – ассоциированный мозговой инсульт;
- острая ковидная энцефалопатия;
- COVID – ассоциированный очаговый миелит, менингоэнцефалит;
- COVID – ассоциированная некротическая миелопатия.

### **3.1. COVID-АССОЦИИРОВАННЫЙ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ**

#### **3.1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ВНУТРИМОЗГОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

Распространенность COVID-ассоциированного мозгового инсульта по данным разных авторов в мире колеблется от 0,4 до 8,1%% случаев. Кросс-секционные исследования и метаанализ проведенные у более 100 тысяч пациентов с COVID-19 показал частоту этой патологии в 1,4% всех случаев (95%CI: 1,0-1,9). При этом обнаружены демографические особенности её распространенности в различных частях света. Наиболее высокая частота COVID-ассоциированного инсульта отмечена в Азии (3,1%; 95% CI; 1,9-5,1), по отношению к Западной Европе (1,2%, 0,7-1,9) и Северной Америке (1,1%; 95% CI; 0,8-1,4). Причины такой разницы окончательно не ясны. Вероятно, это связано с выраженностью симптомов COVID-19 и различной частотой сосудистых факторов риска в этих популяциях. Также нельзя исключить влияние доступности технических возможностей для своевременной

диагностики этого достаточно редкого осложнения COVID-19 в условиях перегрузки национальных медицинских систем. Кроме того, следует также учитывать различные сложившиеся ранее методологические подходы в диагностике этой патологии у неврологов в разных странах.

В структуре COVID-ассоциированных инсультов, по данным большинства авторов, преобладает ОИИ (81,2-87,4%), реже встречается ВМК (11,2-18,1%). По классификации TOAST среди всех ОИИ у COVID-19 инфицированных пациентов чаще других наблюдается криптогенный подтип мозгового инсульта (65,6%). Реже встречаются атеротромботический (болезнь крупных сосудов), лакунарный (болезнь мелких сосудов) и кардиоэмболический подтипы.

### **3.1.2. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

Исследованы демографические характеристики, сопутствующая патология, особенности течения COVID-19 и лабораторные данные являющихся предикторами развития COVID-ассоциированного инсульта. Результаты исследований показали, что средний возраст таких пациентов составляет 65,3 года (61,4-67,6 лет) с преобладанием среди них мужчин (62,4%). Сосудистые факторы риска были аналогичными таким же пациентам, но без COVID-19. К ним относились артериальная гипертензия (62,2%; 95%CI), сахарный диабет (36,7%; 95%CI) и дислипидемия (25,2%; 95%CI). У подавляющего числа этих пациентов (84,1%) клинические симптомы мозгового инсульта развились спустя 8,8 (6,3 – 11,6) дней с момента клинического дебюта COVID-19, причем у 61% из них инфекция протекала в тяжелой форме с рентгенологическими симптомами пневмонии. Особенно это касалось курящих пациентов с COVID-19 по сравнению с не курящими (95% CI: 0,47 – 29,23). Выявлен повышенный риск летального исхода (10,38%) при COVID-ассоциированном инсульте у пациентов моложе 80 лет, имевших ранее в анамнезе ОИИ (95%CI, 1,06-1,18). При этом летальные исходы чаще наблюдались через 4 дня с момента развития инсульта (IQR 1-10 дней). Лабораторные исследования у пациентов COVID-ассоциированным инсультом чаще выявляли повышенный уровень D-димеров, фибриногена, СОЭ, антител класса IgG к люпусному антикоагулянту и кардиолипидовых антител.

### 3.1.3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ВНУТРИМОЗГОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

подавляющее число исследователей склоняются к тому, что при COVID-ассоциированных инсультах имеет место мультифакториальный патогенез. Он включает как минимум четыре группы факторов: 1) коагулопатия; 2) эндотелиит; 3) активация тромбоцитов; 4) кардиоэмболия, которые у этих пациентов могут быть представлены в различных комбинациях и степени выраженности. Наибольший практический интерес представляет изучение патогенетических факторов развития ОИИ.

*Коагулопатия* в развитии COVID-ассоциированных инсульта, вероятно, играет ведущую роль. Результаты исследований доказывают, что высокий уровень D-димеров на фоне клинических проявлений COVID-19 является предиктором прогрессирования симптомов ОИИ и летальности. Другие лабораторные маркеры коагулопатии (том числе протромбиновое время и тромбоцитопения) при COVID-19 не имеют такого прогностического значения.

*Эндотелиит.* Еще одним механизмом развития COVID-ассоциированного инсульта является воспаление эндотелиальных клеток. Это объясняется прямой инвазией SARS-CoV-2 через ACE-2, широко представленных в легких, сердце, печени, почек, реже в головном мозге. При этом развитие диффузного эндотелиита также может приводить к гиперкоагуляции. В части тяжелых случаев инфекции эндотелиит является составной частью системного воспалительного ответа, вызванного гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, С-реактивный белок и фактор некроза опухолей альфа. Такой механизм развития COVID-ассоциированного инсульта, названный «цитокиновый шторм», является другой причиной повреждения эндотелия и гиперкоагуляции.

*Активация тромбоцитов.* При выраженных проявлениях COVID-19 продемонстрировано не только увеличенная активация тромбоцитов, но и повреждение эндотелия вследствие формирования в сосудистой стенке тромбоцит-моноцитарных комплексов. Последние в свою очередь вызывают агрегацию на них нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток, которые являются последующим материалом для микроваскулярной эмболии.

*Кардиоэмболия.* Несмотря на то, что кардиоэмболия традиционно считается одним из главных факторов риска любой цереброваскулярной патологии, при COVID-ассоциированном инсульте ее роль существенно увеличивается. Поражение сердца вирусом SARS-CoV-2 приводит к росту аритмий, миокардитов, кардиомиопатий, внутрисердечных тромбозов, которые в свою очередь приводят к кардиоэмболическим мозговым инсультам. Кроме того, показан высокий риск развития тромбозов церебральных венозных синусов при выраженных проявлениях инфекции COVID-19.

*Механизмы развития ВМК у пациентов с инфекцией COVID-19* вероятно схожи, однако их комбинации имеют принципиальные различия. Благодаря аффинности SARS-CoV-2 к ACE-2 вирус чаще поражает интракраниальные отделы магистральных артерий. Из-за анатомически более тонкой стенки, лишенной мышечного слоя, она легче разрывается, приводя к кровоизлияниям в головном мозге. По этой причине механизм развития эндотелиита при ВМК, вероятно, преобладает. С другой стороны, дисрегуляция ретикуло-эндотелиальной системы, спровоцированная COVID-19, чаще вызывает декомпенсацию артериальной гипертензии, как главного патогенетического фактора развития ВМК. Кроме этого, важное значение при тяжелых COVID-ассоциированных неврологических синдромах (например, острая энцефалопатия или ОИИ с геморрагическим пропитыванием) отводится повышению проницаемости ГЭБ.

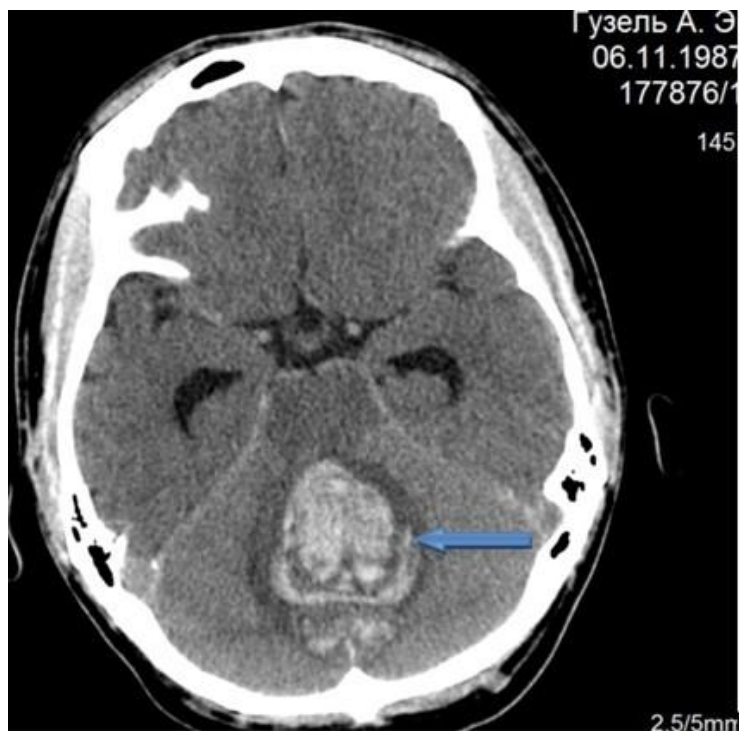
### **3.1.4. КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ВНУТРИМОЗГОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

В ряде опубликованных статей проведен статистический анализ для выявления клинических и нейровизуализационных различий между ОИИ у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с ОИИ, не имевших инфекции:

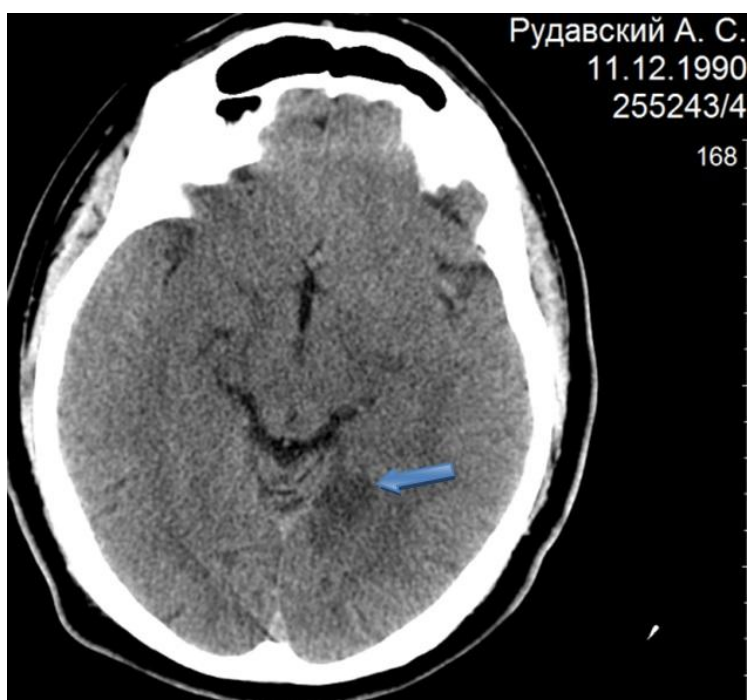
- 1) были моложе на 6 лет (6,0; 95%CI; 12,3-1,4);
- 2) реже поражались женщины (37,6%; 95%CI; 0,51-0,99);
- 3) реже страдали артериальной гипертензией (66,7%; 95%CI; 0,45-0,96);
- 4) реже ранее переносили мозговой инсульт (7,53%; 95%CI; 0,18-0,63);
- 5) не отличались по другим факторам риска цереброваскулярной патологии (сахарный диабет, дислипидемия, курение, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий);
- 6) имели более тяжелое состояние при поступлении по NIHSS (15; 95%CI; 13-18);

7) преобладал криптогенный подтип ОИИ по TOAST (65,6%; 95%CI; 27,1-63,9);

8) имели более частую геморрагическую трансформацию ОИИ, которая не зависела от предшествующего назначения глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, антибиотиков (52,7%; 95%CI; 50,1-54,9); (рис.2).



9) чаще имели мультифокальный характер с локализацией в разных полушариях головного мозга (41,9%; 95%CI; 31,3-54,5); (рис.3)



10) имели более высокую (выше в два и более раза) госпитальную летальность (31,4%; 95% CI; 27,3-36,0).

Таким образом, несмотря на ряд общих клинико-нейровизуализационных признаков, пациенты с COVID-ассоциированными инсультами отличались от пациентов с ОИИ без инфекции, что следует учитывать с целью дифференциальной диагностики при поступлении этих пациентов в стационар.

### **3.1.5. ОСТРЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У АСИМПТОМНЫХ (МАЛОСИМПТОМНЫХ) ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

Анализ большинства проведенных ранее исследований показал преимущественное развитие ОИИ и ВМК у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями COVID-19. В то же время в литературе дискутируется возможность развития ОИИ в фазе реконвалесценции у пациентов со слабыми респираторными симптомами COVID-19, либо асимптомных без традиционных сосудистых факторов риска, но позитивных к SARS-CoV2. Мы нашли только несколько исследований по этой проблеме. В одной из них исследователи из Сингапура представили результаты исследования серии таких молодых пациентов (18 мужчин, возраст 18-50 лет), наблюдавшихся в течение 6 месяцев 2020 года. Это были наемные рабочие из Индии и Бангладеш, которые кучно проживали в dormitorioх. Все они были асимптомны или имели слабовыраженные клинические симптомы COVID-19, которая подтверждена серологическими тестами из назофарингеальных мазков. Картина ОИИ у всех развилась остро спустя 54,5 (0-130) дней с момента лабораторного подтверждения их инфицирования SARS-CoV-2. Тяжесть симптомов инсульта по NIHSS составляла 5 (1-25) баллов. Диагноз ОИИ установлен путем традиционного неврологического осмотра и подтвержден результатами нейровизуализации (СКТ, КТА, МРТ, МРА). Анализ результатов позволил авторам выявить у 10 (56%) пациентов причину ОИИ в виде тромбоза крупных сосудов (у 6 из них выполнен системный тромболизис либо тромбоэкстракцию). В трех случаях ОИИ был, вероятно, кардиоэмболическим, у остальных – криптогенным. Таким образом, по данным авторов, распространенность COVID-ассоциированного инсульта в городе – государстве Сингапур оказался выше более чем в два раза, чем в мире и составил 88,2 случая на 100 000 населения. Причины подобной высокой географической распространенности этой патологии в Сингапуре и возможные механизмы развития ОИИ авторы не обнаружили. В заключении исследователи постулируют возможность развития ОИИ у



молодых пациентов инфицированных COVID-19 без выраженных респираторных симптомов и традиционных сосудистых факторов риска.

### **3.1.6. ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С COVID-АССОЦИИРОВАННЫМ ИНСУЛЬТОМ**

В настоящее время всем практикующим врачам в Беларуси для лечения пациентов с COVID-ассоциированным инсультом следует руководствоваться двумя основными нормативными документами:

1) Временные рекомендации Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об организации оказания медицинской помощи пациентам COVID-19» от 22.06.2022 №841;

2) Протокол «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы» (2018).

Согласно этим документам, лечение острого мозгового инсульта любой этиологии должно быть комбинированным, включать этиотропное, патогенетическое (в том числе раннюю реканализацию, реперфузию), нейропротективную терапию и симптоматическое лечение. Кроме того, с учетом других (в частности, респираторных) симптомов по показаниям этим пациентам должна проводиться дифференцированная терапия COVID-19.

В то же время в повседневной практике врача-невролога важно использовать рекомендации Всемирной организации по борьбе с инсультом (WSO) в условиях COVID-19, которые направлены на сохранение максимального объема помощи этим пациентам, но при этом максимально обеспечивают безопасность медицинскому персоналу в условиях пандемии. WSO рекомендует создать национальные протоколы для быстрой сортировки пациентов и стратификации рисков заражения. Персонал должен работать в средствах индивидуальной защиты при обследовании и сортировке пациентов с лихорадкой и респираторными симптомами, доставляемых скорой помощью в приемное отделение с подозрением на COVID-ассоциированный инсульт. Всем пациентам с этой патологией необходимо выполнять стандартные нейровизуализационные исследования с выделением отдельных маршрутов транспортировки или специальные кабинеты. После нейровизуализации необходима санитарная обработка подвижной части томографа между исследованиями. В случае окклюзии крупного сосуда пациента по возможности нужно направлять сразу на ангиографию для возможной тромбэкстракции, чтобы избежать контакта с дополнительным медицинским персоналом.

При лабораторном подтверждении COVID-19 у пациента с клиникой мозгового инсульта в условиях палаты интенсивной терапии рекомендовано использование высокопоточной назальной оксигенации и соблюдение prone-позиции. ***В течение первых 4,5 часов с момента выявления симптомов у подходящих пациентов ОИИ после проведения нейровизуализации следует проводить тромболизис либо тромбоэкстракцию, несмотря на подтверждение диагноза COVID-19. Другими словами, наличие COVID-19 не должно быть препятствием для своевременной реканализации!***

Для консультации таких пациентов следует активно использовать средства телемедицины. Восстановительная терапия у них проводится согласно общим принципам реабилитации мозгового инсульта предпочтительнее в условиях специализированных отделений или реабилитационных центров.

### **3.2. ОСТРАЯ КОВИДНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

Мы чаще наблюдали это осложнение в первую-третью волны пандемии COVID-19 у пациентов любого возраста на фоне выраженных симптомов интоксикации и высокой температуры. Клинические проявления острой ковидной энцефалопатии заключались в том, что у пациентов без иного (в том числе, психиатрического анамнеза) внезапно развивалось острое психомоторное возбуждение, двигательное беспокойство, агрессия, неадекватность поведения, нередко галлюцинации. Все эти симптомы продолжались от нескольких часов до недели и на фоне соответствующей антипсихотической и другой симптоматической терапии быстро регрессировали без остаточного неврологического или когнитивного дефицита. Важным диагностическим подтверждением диагноза острой ковидной энцефалопатии, по нашему опыту, были нормальный состав цереброспинальной жидкости и КТ головного мозга (провести МРТ у такого рода пациентов технически было невозможно). Патогенетические механизмы развития данного осложнения COVID-19 окончательно не ясны. Вероятно, главным фактором его развития было прямое нейротропное действие SARS-CoV-2 преимущественно на нейроны лимбической системы. В то же время исключить развитие лимбических (аутоиммунных) энцефалитов у подобных пациентов мы так же не можем.

### **3.3. ОСТРЫЙ COVID-АССОЦИИРОВАННЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, МИЕЛИТ**

По нашему опыту и литературным данным это крайне редкие осложнения COVID-19. Их неврологические проявления развиваются остро на фоне других симптомов респираторной инфекции и отличаются от аналогичных первичных неврологических заболеваний (без COVID-19). Их неврологическая симптоматика определялась только топической локализацией патологического процесса в виде формирования очагов пониженной плотности в белом или сером веществе головного и (или) спинного мозга, а также их объемом (рис.4).



Диагностическую значимость в этих случаях имеют результаты проведения МРТ головного и (или) спинного мозга (несмотря на их неспецифический характер), а также исследование ЦСЖ, выявляющие клеточно-белковую диссоциацию с преобладанием лимфоцитов. По собственным и литературным данным обнаружение у таких пациентов вирусного генома SARS-CoV-2 методом ПЦР в ЦСЖ является доказательством этиологической причины развития данных неврологических осложнений.

### **3.4. ОСТРАЯ COVID – АССОЦИИРОВАННАЯ НЕКРОТИЧЕСКАЯ МИЕЛОПАТИЯ**

По мнению большинства исследователей, указанная нозологическая форма встречается в современной клинической практике исключительно редко. Мы наблюдали только единичные случаи развития такой патологии.

По аналогии с описанными выше COVID – ассоциированными очаговыми миелитами у этих пациентов также остро развивались как правило выраженные двигательные и сенсорные проводниковые нарушения, нарушение функции тазовых органов, нейропатические болевые синдромы, отличающиеся только топическим уровнем поражения спинного мозга. При проведении МРТ спинного мозга обычно выявлялись множественные очаги некроза в сером или белом веществе спинного мозга. Диагностическую значимость в данных случаях имели нормальный состав ЦСЖ и отсутствие значимой положительной динамики на назначение иммуносупрессивной терапии (в том числе введение ВВИГ). Эти обстоятельства вероятно обусловлены преобладанием ишемического характера поражения спинного мозга, вследствие COVID – ассоциированного спинального васкулита.

### **3.5. COVID – АССОЦИИРОВАННЫЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ**

COVID – ассоциированный церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) в настоящее время относится к числу редких клинических проявлений COVID-19, поскольку его частота по данным различных авторов и метаанализов колеблется от 0,0001% до 0,08%. В то же время мы допускаем гиподиагностику этой патологии у тяжелых пациентов с COVID-19, находящихся на высокопоточной кислородной терапии либо искусственной вентиляции легких, в силу невозможности выполнения им хотя бы компьютерной томографии головного мозга. Эпидемиологические данные в литературе также разнятся в отношении возраста заболевших: от молодого – среднего до пожилого и различной степени превалирования у женщин по отношению к мужчинам.

Патогенез COVID – ассоциированного ЦВТ до конца не ясен. Большинство исследователей обсуждают мультифакториальный механизм, который включает прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на эндотелий; чрезмерный иммунный ответ в виде цитокинового шторма; повышение продукции тромбина с одновременным угнетением фибринолиза, приводящего к гиперкоагуляции. Ряд исследователей среди возможных путей развития COVID – ассоциированного ЦВТ также называют гипоксию, приводящую к сгущению венозной крови.

Клинические проявления COVID – ассоциированного ЦВТ лишены специфичности и могут развиваться на 4-8 день тяжелого течения COVID-19 с выраженными интоксикационными и респираторными симптомами. Однако прямой корреляции между тяжестью COVID-19 и ЦВТ не выявлено, так как

эта патология описана также у пациентов с COVID-19 без явной легочной патологии, а так же на стадии Long Covid при исключении других причин ЦВТ. Неврологическая симптоматика COVID – ассоциированного ЦВТ варьирует от субклинической (как находка при выполнении компьютерной томографии головного мозга) до выраженной в форме головной боли, нарушения сознания, эпилептических припадков, фокального неврологического дефицита.

«Золотым стандартом» подтверждения ЦВТ по - прежнему является МРТ головного мозга, которая позволяет выявить чаще одностороннее снижение потока венозной крови в проекции одного или сразу нескольких синусов. Другие инструментальные методы исследования сосудистого русла, в частности ультразвуковая доплерография, нередко при ЦВТ дает ложно отрицательные результаты.

В лечение COVID – ассоциированного ЦВТ традиционно используют прямые антикоагулянты (фраксипарин, клексан, гепарин) с последующим переводом на прием варфарина. Прогноз COVID – ассоциированного ЦВТ не определен и варьирует от полного выздоровления с реканализацией ранее тромбированных синусов, до летальных исходов. В этой связи поиск предикторов тяжелого течения COVID – ассоциированного ЦВТ остается актуальной задачей.

#### **4. ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 НА ТЕЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПЕРВИЧНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Анализ многочисленных данных литературы и собственный опыт показывает, что у части пациентов с болезнью Паркинсона или аутоиммунными полинейропатиями перенесенная коронавирусная инфекция ухудшает их течение. Взаимосвязь данных заболеваний окончательно не изучены, по этой причине это стало предметом наших исследований.

##### **4.1. ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ COVID-19**

Не вызывает сомнений, что основополагающим процессом, приводящим к гибели нейронов и развитию БП, является избыточное накопление белка альфа-синуклеина, преимущественно в нейронах базальных ганглиев, но и в пресинаптических окончаниях нейронов неповрежденного головного мозга. Неотъемлемыми элементами патогенеза БП также являются воспалительный процесс в микроглии, дисфункция митохондрий, феномен эксайтотоксичности (повышение уровня кальция в клетке из-за избыточного воздействия блуждающих аминокислот). Таким

образом, представляется что этиопатогенез БП на фоне COVID-19 является мультифакториальным, включает реакции нейродегенерации и нейровоспаления, которые могут быть опосредованы различными факторами, в том числе, и инфекционными.

Первоначально считалось, что SARS-CoV-2 испытывает большие трудности при прохождении через ГЭБ. Однако, посмертное исследование головного мозга у лиц, перенесших COVID-19, и использование 3D-микрожидкостной модели ГЭБ выявили 3 важных аспекта. Во-первых, рецептор ACE-2, к которому тропен S-белок (spike-белок) вируса SARS-CoV-2, как уже сказано выше, широко экспрессируется в эндотелиальных клетках стенок сосудов головного мозга. Во-вторых, S-белок непосредственно способен повысить проницаемость ГЭБ. В-третьих, S-белок может индуцировать воспалительный процесс в эндотелии клеток мелких сосудов, что приводит к нарушению функционирования ГЭБ. Эти факты говорят о том, что SARS-CoV-2 все же способен проникать через ГЭБ, попадать в нервную систему и вызывать воспалительные реакции, которые могут привести к возникновению ранних или отдаленных стойких неврологических нарушений.

В июне 2020 года, Abassi Z. соавт. показали, что SARS-CoV-2 может проникать в цитоплазму макрофагов, связываясь с рецепторами к ACE-2 на их поверхности. Вирус использует макрофаги, как механизм «тройного коня», для миграции в другие места, такие как ЦНС, где он и начинает репликацию. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что инфицированные иммунные клетки являются еще одним путем переноса SARS-CoV-2 через ГЭБ и далее в нервную систему. В этой связи существует вероятность того, что SARS-CoV-2 может использовать клетки иммунной системы для распространения по всему организму.

Таким образом, быстрая вирусная репликация, прямое повреждение нейронов, активация иммунной системы за счет гиперпродукции цитокинов, считаются наиболее вероятными причинами осложнений COVID-19, в том числе развития нейродегенеративных заболеваний и/или их прогрессированию. На сегодняшний день накоплены данные, которые свидетельствуют о том, что у пациентов с БП может ухудшаться состояние после перенесенных респираторных заболеваний. Их спектр при COVID-19 колеблется от легких декомпенсаций до развития акинетических кризов.

#### **4.2. SARS-COV-2 КАК ТРИГГЕР ДЕБЮТА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БП**

Нами была поставлена задача оценить влияние SARS-CoV-2 на иммунную систему и клинические симптомы у пациентов с БП.

Клиническая и иммунологическая картина изучены у 77 пациентов с БП. Основную группу составили пациенты с БП, перенесшие COVID-19 (47 человек). Группу контроля составили 30 пациентов с БП, которые не болели коронавирусной инфекцией, что подтверждалось отсутствием анамнестических и клинических признаков заболевания, отрицательным результатом анализа на антитела класса М и G в сыворотке крови на момент обследования пациентов.

Основная группа пациентов была разделена на две подгруппы: №1 (12 пациентов), которые отметили первые симптомы БП после перенесенной COVID-19 расцененные нами как дебют заболевания; №2 (35 человек) – пациенты, у которых на момент заболевания COVID-19, уже был выставлен диагноз БП. Всем пациентам основной группы оценку клинической картины выполняли в динамике. А именно, в день первичного обращения (не более чем через 6 недель с момента перенесенной COVID-19) и повторно, через три месяца после первичного осмотра. Всем пациентам выполнено иммунофенотипирование лейкоцитов периферической венозной крови.

Для оценки клинических симптомов БП использовали следующие клинические шкалы:

1. UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), которая отражает оценку двигательных и когнитивных нарушений;

2. шкала Гамильтона для оценки депрессии HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) – для количественной оценки состояния пациентов с депрессивными расстройствами;

3. индекс качества сна Питтсбурга PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) – оценивает качество сна за 1-месячный интервал времени;

4. шкала сонливости Эпворта, ESS (Epworth Sleepiness Scale) – оценивает сонливость и вероятность наличия нарколепсии;

5. шкала немоторных симптомов, NMSS (Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease);

6. опросник PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire 39-item) – оценивает состояние качества жизни пациентов с БП.

Во всех случаях оценку клинических симптомов БП у каждого пациента осуществляли в один и тот же интервал после приема ППС.

При изучении анамнеза пациентов подгруппы №1 установлено, что все 12 случаев начинались после перенесенной COVID-19 в срок до 6 недель. Первыми моторными симптомами заболевания во всех случаях были двигательные нарушения в виде тремора и/или скованности в одной руке.

При первичном осмотре у пациентов подгруппы №1 отмечали легкие моторные и немоторные симптомы БП (среднее значение UPDRS – 16,7 и NMSS – 5,3). Нарушение обоняния, как немоторный симптом, был у всех пациентов этой подгруппы. После установления диагноза БП всем пациентам назначены ППС в терапевтических дозах. На этом фоне мы констатировали, что при повторном осмотре этих пациентов через 3 месяца не было выявлено ухудшения как моторных, так и немоторных симптомов БП. При оценке медиан баллов используемых клинических шкал в динамике статистической разницы выявлено также не было. Мы обратили внимание тенденцию к улучшению немоторных симптомов БП и оценки качества жизни самими пациентами (NMSS, PDQ-39).

Пациенты подгруппы №2, у которых отмечали ухудшение течения БП после перенесенной COVID-19, заметили распространение симптомов на контрлатеральную половину тела, а также значимое увеличение акинезии и ригидности в конечностях. Из немоторных симптомов, пациенты указывали на снижение когнитивных функций, депрессию и различные нарушения сна. Всем пациентам подгруппы №2 выполнена корректировка схемы ППС в сторону увеличения их дозы для компенсации симптомов заболевания. Однако, при осмотре пациентов через 3 месяца, нами отмечено прогрессирование БП, в виде усиления моторных и немоторных симптомов (UPDRS –  $p=0,033$ , HDRS –  $p=0,014$ ). Кроме этого, при повторном осмотре все пациенты отметили ухудшение качества жизни (PDQ-39 –  $p=0,042$ ). Несмотря на увеличение дозы ППС и увеличение интервала времени после перенесенной COVID-19 у пациентов при повторном осмотре наблюдали ухудшение симптомов, что может свидетельствовать о том, что SARS-CoV-2 является триггером более быстрого прогрессирования БП.

Анализ взаимосвязи степени тяжести перенесенной COVID-19 и тяжести симптомов БП выявил, что прогрессирование заболевания происходило на фоне протекания COVID-19 в средней и тяжелой степени. Об этом свидетельствовали большой объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, факт нахождения пациента на кислородотерапии, высокие уровни провоспалительных цитокинов и Д-димеров в сыворотке крови. Таким образом, вероятно, ухудшение симптомов БП на фоне COVID-19 связано с гипоксией головного мозга, наличием метаболических и воспалительных изменений в ЦНС. С другой стороны, все пациенты из подгруппы №1 имели легкое или средней степени тяжести течение COVID-19, что свидетельствует о непрямых механизмах повреждения мозговой ткани в дебюте БП.



При изучении уровней цитокина BAFF в сыворотке крови у пациентов основной группы и группы контроля выявлено его статистически значимое снижение у пациентов после перенесенной COVID-19 (Mann-Whitney test,  $p < 0,001$ ). Уровень цитокина BAFF у пациентов основной группы составил 185,6 [100,5; 251,2] пг/мл, а в группе контроля – 465,8 [294,9; 596,8] пг/мл.

В ходе проведенных исследований показано, что у пациентов с БП, перенесших COVID-19, снижается абсолютное количество Т-хелперов и естественных киллеров (NK-клеток). Также следует отметить определенные изменения в соотношении субпопуляций Т-клеток, имевшие место у пациентов основной группы: доля терминально-дифференцированных эффекторных CD8<sup>+</sup> Т-клеток (CD62L-CD45RA<sup>+</sup>) повышается, при этом доля наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток (CD62L+CD45RA<sup>+</sup>) снижается (Mann-Whitney test,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с БП, перенесших COVID-19 имеет место вирус-индуцированная иммуносупрессия, о чем свидетельствуют результаты исследования гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Анализ данных мировой литературы и результаты собственных исследований позволили сделать следующие выводы:

1. Прогрессирование симптомов БП на фоне COVID-19, вероятно, связано с несколькими патогенетическими механизмами: гипоксия головного мозга; иммунопатологическая дисрегуляция, которая приводит к воспалительному и цитопатическому повреждению нейронов; прямое вирусное действие SARS-CoV-2.

2. Инфекция COVID-19 в части случаев способствует усугублению течения БП, в частности усилению как моторных, так и немоторных проявлений. Так, у пациентов чаще отмечалось не только усиление имеющихся моторных симптомов (скованности и тремора), но и распространение их на контрлатеральную половину тела. Из немоторных симптомов наиболее часто пациенты обращали внимание на нарушение кратковременной памяти, утяжеление депрессии и нарушения сна. Прогрессирование симптомов заболевания во всех случаях требовало коррекции дозировки ППС.

3. Случаи дебюта БП у пациентов, перенесших COVID-19, характеризовались первыми моторными симптомами в виде тремора одной руки и последующим повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу по гемитипу. Вышеописанные случаи обосновывают влияние SARS-CoV-2, как триггера развития БП.

4. Выявленные иммунологические нарушения у пациентов с БП, перенесших COVID-19, свидетельствуют о возможной вирус-

индуцированной иммуносупрессии гуморального и клеточного звеньев иммунитета в постковидном периоде.

Полученные нами результаты имеют не только теоретический, но и прикладной характер, поскольку обуславливают новые подходы к диагностике БП после перенесенной COVID-19. Безусловно за этими пациентами требуется изучение более длительного катамнеза, дальнейшее накопление и анализ научных фактов и их правильная интерпретация.

### **4.3. ПОЛИНЕЙРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С COVID-19**

С первых месяцев регистрации пандемии сначала в Китае, а затем других странах мира в научной литературе стали все чаще встречаться описания случаев развития различных клинических форм СГБ, а также других полинейропатий на фоне инфекции COVID-19. Мы также стали наблюдать подобные случаи, что стало еще одним предметом наших исследований.

#### **4.3.1. COVID – АССОЦИИРОВАННЫЙ СГБ**

Под нашим наблюдением находился 41 пациент с COVID-ассоциированным СГБ. В 35 случаях установлена классическая форма СГБ – ОВДП, в 5 случаях – ОМСАН, в 1 случае – ОМАН. Во всех случаях COVID-19 был подтвержден методом ПЦР-исследования назофарингеального секрета. При анализе взаимосвязи между СГБ и COVID-19 выявлено, что в 27 случаях первые симптомы СГБ проявлялись через 2-25 дней (медиана 11,2 суток [7,1; 15,6] после перенесенного COVID-19, в 13 случаях – дебют отмечен в острый период COVID-19, и в 1 случае – в инкубационный период (за 2 дня до появления острых респираторных симптомов). Нами не выявлено корреляционной связи между степенью COVID-19 и выраженностью неврологических симптомов СГБ, что косвенно указывает на иммуноопосредованный характер развития СГБ.

ОВДП протекала в виде быстро прогрессирующего восходящего пареза конечностей. В 2 случаях Вовлечение черепных нервов наблюдали у 32 пациентов. Чаще других отмечали симптомы поражения лицевого нерва и нервов бульбарной группы. Сенсорные симптомы были только у 29 пациентов. Из позитивных чувствительных нарушений пациенты отмечали жжение, парестезии и боль, по вербальному описанию как нейропатическую. Наиболее характерной локализацией болевого синдрома была область поясницы и нижних конечностей. Медиана степени интенсивности болевого

синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 5,0 [4,0; 6,0] баллов, что отражает умеренную клиническую степень интенсивности. В соответствии со шкалой LANSS ((Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs) нейропатический характер боли отмечался у всех пациентов. Из негативных чувствительных нарушений пациенты жаловались на онемение, зона которого соответствовала полиневритическому поражению.

Нетипичным был быстрый регресс неврологической симптоматики при атипичных аксональных формах ОМАН/ОМСАН у 4 пациентов из 6. Это является не характерным, т.к. поражение аксона периферического нерва вызывает стойкие неврологические нарушения с частым резидуальным дефицитом. В этой связи мы предполагаем, что у этих 4 пациентов не было истинной аксонопатии, а снижение М-ответа (электрофизиологический признак поражения аксона) было обусловлено снижением возбудимости периферических нервов на момент выполнения ЭНМГ.

Все пациенты получали патогенетическую терапию (ВВИГ и/или плазмаферез). В целом, стабилизация и регресс клинических симптомов заболевания соответствовали описанным ранее в литературе проявлениям СГБ в доковидный период. Летальных исходов мы не наблюдали.

Анализ данных мировой литературы и результаты собственных исследований позволили сделать следующие выводы:

1. COVID - ассоциированным СГБ проявляется в виде атипичных клинических форм чаще, чем при других этиологических факторах. Из 187 описанных в мире случаев только 139 (74,3%) имели классическую клиническую и/или электрофизиологическую картину, когда был выставлен диагноз ОВДП. В остальных 48 случаях (25,7%) отмечались атипичные проявления в форме ОМАН/ОМСАН, либо синдром Миллера Фишера.

2. Учитывая отсутствие корреляционной связи между степенью тяжести перенесенной COVID-19 и степенью тяжести СГБ, а также отрицательные результаты исследования ЦСЖ на содержание РНК SARS-CoV-2 – можно предполагать, что патогенез COVID- ассоциированного СГБ обусловлен главным образом иммунопатологическим процессом, а не прямым вирулентным фактором.

3. Методом выбора в лечении COVID- ассоциированного СГБ также так и не ассоциированного с COVID-19 остаются ВВИГ в стандартных дозах и (или) ПФ с уровнем доказательности 1А.

#### **4.3.2. ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 НА ТЕЧЕНИЕ ХВДП**

Анализ данных современной литературы показывает, что в части случаев перенесенная инфекция COVID-19 усугубляет течение ХВДП, способствует прогрессированию патологического процесса в краниальном (восходящем) направлении. В свою очередь, располагаем собственным клиническим опытом. В качестве иллюстрации приводим два клинических примера.

*Клинический случай №1.*

*Пациент Т., 52 года, болен ХВДП в течение 4 лет. Заболевание ранее имело медленно прогрессирующий характер и объективно отмечался умеренный преимущественно дистальный нижний парапарез. В ноябре-декабре 2020 года пациент перенес COVID-19 в средне-тяжелой форме, после чего заметил постепенно увеличивающиеся слабость и онемение в кистях (рис 5), плегию стоп. Глубокие рефлексy отсутствуют, дистальный тип расстройства поверхностных видов чувствительности, путает движения в пальцах стоп. При выполнении ЭНМГ (рис 6,7) отмечена отрицательная динамика. Выявлено изменение проведения не только по нервам нижних конечностей, но и верхних. Выставлен диагноз: ХВДП, рецидивирующее течение с тетрапарезом: плегией в стопах, умеренным дистальным верхним парапарезом. Стабилизировать состояние пациента удалось назначением комбинированной терапии (метилпреднизолон + азатиоприн). Данный случай нами приведен как иллюстрация влияния COVID-19 на прогрессирование симптомов ХВДП.*



Рис.5. Верхний дистальный парапарез с наличием амиотрофий у пациента Т

**Общие данные ЭМГ-исследования**

**СРВ моторная**

Про-ба	Точка стимуляции	Лат., мс	Ампл., мВ	Длит., мс	Площ., мВхмс	Стим., мА	Стим., мс	Расст., мм	Время, мс	Скор., м/с	Норма скор., м/с	Откл. скор., %
<b>пр., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>												
10	запястье	6,2	<b>3,0</b>	8,05	12,5	61	0,3	90				
	локтевой сгиб	16,5	<b>1,3</b>	21,1	10,3	61	0,3	210	10,4	<b>20,3</b>	60,0	<b>-66,2</b>
	нижняя треть плеча	24,4	<b>0,7</b>	26,9	8,2	61	0,3	120	7,9	<b>15,2</b>	60,0	<b>-74,7</b>
	подмышечная впадина	35,7	<b>0,2</b>	25,3	1,3	64	0,5	160	11,3	<b>14,2</b>	60,0	<b>-76,3</b>
<b>лев., Abductor digiti minimi, Ulnaris, C8 T1</b>												
12	запястье	5,7	<b>2,6</b>	9,3	13,1	54	0,5	90				
	локтевой сгиб	17,0	<b>1,7</b>	13,1	9,8	54	0,5	220	11,4	<b>19,3</b>	60,0	<b>-67,8</b>
	нижняя треть плеча	23,2	<b>0,1</b>	22,4	1,1	70	0,5	120	6,18	<b>19,4</b>	60,0	<b>-67,6</b>
	подмышечная впадина	34,3	<b>0,2</b>	38,6	2,5	70	0,5	160	11,1	<b>14,4</b>	60,0	<b>-75,9</b>
<b>пр., Abductor pollicis brevis, Medianus, C8 T1</b>												
9	запястье	7,2	<b>1,0</b>	9,8	4,4	59	0,3	105				
	локтевой сгиб	20,6	<b>0,9</b>	18,2	6,9	59	0,3	220	13,4	<b>16,5</b>	60,0	<b>-72,5</b>
	нижняя треть плеча	26,6	<b>1,1</b>	22,8	9,0	59	0,3	85	6,05	<b>14,0</b>	60,0	<b>-76,6</b>
	подмышечная впадина	38,1	<b>0,3</b>	11,9	1,6	59	0,3	160	11,5	<b>13,9</b>	60,0	<b>-76,8</b>
<b>лев., Abductor pollicis brevis, Medianus, C8 T1</b>												
14	запястье	6,5	<b>2,8</b>	10,4	11,5	40	0,3	95				
	локтевой сгиб	20,6	<b>0,9</b>	23,7	6,3	70	0,5	240	14,2	<b>16,9</b>	60,0	<b>-71,8</b>
	нижняя треть плеча	25,0	<b>1,2</b>	13,3	8,0	70	0,5	80	4,36	<b>18,3</b>	60,0	<b>-69,4</b>
	подмышечная впадина	33,9	<b>0,1</b>	47,0	1,2	75	1	160	8,9	<b>18,0</b>	60,0	<b>-70,0</b>

Рис.6. Протокол ЭНМГ пациента Т., 52 лет с диагнозом ХВДП

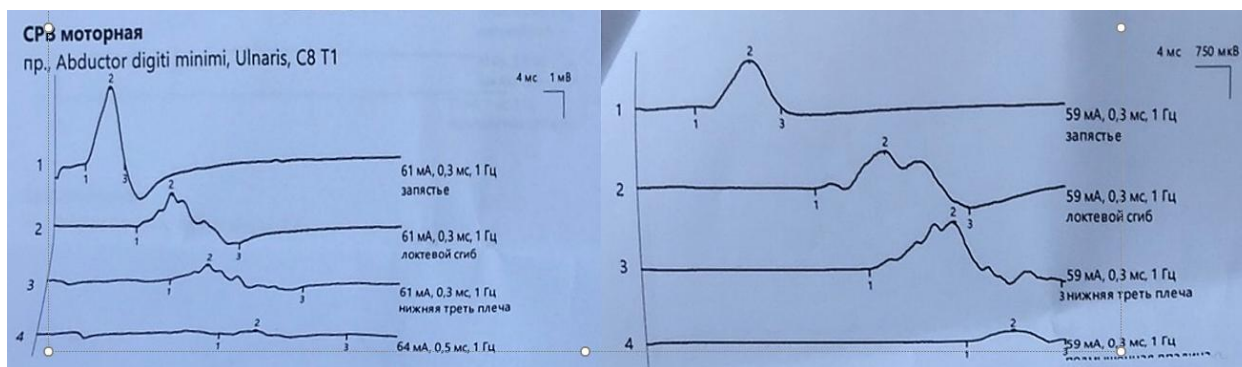


Рис.7. Запись ЭНМГ этого же пациента: типичные изменения М-ответа при демиелинизации периферического нерва. (полифазия, увеличение длительности, частичные блоки проведения)

### Клинический случай №2.

*Пациентка С., 40 лет, перенесла COVID-19 в средне-тяжелой форме в январе 2021 года. Через 2 недели появились боли в ногах, постепенно стала нарастать слабость в ногах. При ЭНМГ-исследовании проведенного амбулаторно выявлено полиневритическое поражение нервов нижних конечностей, смешанного (демиелинизирующего и аксонального) характера. В апреле 2021 года обратилась на кафедру неврологии и нейрохирургии БелМАПО. На момент осмотра у пациентки отмечался умеренный периферический дистальный нижний парапарез. Передвигалась с помощью трости. Выставлен предварительный диагноз – ХВДП. После дообследования в неврологическом стационаре этот диагноз подтвержден. Пациентке назначены преднизолон в дозе 1 мг/кг веса длительным курсом. Отмечается положительная динамика в неврологическом статусе. Данный клинический случай нами приведен для иллюстрации того факта, что COVID-19 может явиться причиной (или триггером) развития ХВДП.*

#### **4.3.3. ПОСТКОВИДНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ**

Иная до конца не ясная клиническая ситуация связана с выделением в 2021 году новой нозологической формы «постковидная полинейропатия». Мы располагаем катамнезом 36 пациентов, у которых после перенесенной COVID-19 развилась хроническая полинейропатия. Из них у 24 пациентов клинические симптомы и ЭНМГ показатели совпадали с критериями соответствия ХВДП. 12 пациентов, не соответствующих критериям диагностики ХВДП, имели признаки сенсорной или сенсомоторной полинейропатии с первично аксональным повреждением периферических нервов согласно данным ЭНМГ. Анализ ЦСЖ выполнен 14 пациентам, при этом синдром белково-клеточной диссоциации был выявлен только в 9 случаях.

8 пациентов с хронической полинейропатией, ассоциированной с COVID-19 имели выраженные двигательные нарушения, вплоть до невозможности самостоятельного передвижения и обслуживания. При этом, обратило на себя внимание отсутствие значимых амиотрофий. По данным ЭНМГ у них имелись признаки поражения как осевого цилиндра (аксона), так и оболочки периферического нерва (миелина), что демонстрировало смешанный характер патологии. Во всех тяжелых случаях было назначено патогенетическое лечение в виде использования глюкокортикостероидов в терапевтических дозах (1-1,5 мг/кг ежедневно) в течение не менее 1 месяца. В последующем, индивидуально, в зависимости от скорости регресса симптоматики, доза глюкокортикостероидов постепенно уменьшалась вплоть



до поддерживающей (5-20 мг/сут через день). На поддерживающей дозе пациенты находились до стойкой стабилизации заболевания (в некоторых случаях длительность использования гормонов превышала 12 месяцев). У всех пациентов был получен положительный эффект в виде разной степени регресса и стабилизации процесса. У 3 пациентов удалось добиться полного регресса клинических симптомов, и у двух пациентов также был отмечен и полный регресс электрофизиологических показателей. Данный факт также свидетельствует о том, что диагноз «ХВДП» не всегда правомочен в случаях развития полинейропатии на фоне COVID-19.

Изолированная сенсорная симптоматика наблюдалась у 6 пациентов, которым назначена только симптоматическая терапия, что позволило добиться значимого улучшения самочувствия. При наблюдении за данными пациентами в течение 1 года прогрессирования заболевания, в виде присоединения моторной симптоматики, выявлено не было. У 3 из них клинические и ЭНМГ - показатели регрессировали полностью.

Учитывая положительный эффект на иммуносупрессивную терапию, а также отсутствие цитоза при анализе ЦСЖ, можно думать о наличии иммунных механизмов в патогенезе хронических полинейропатий, ассоциированных с COVID-19. В этой связи актуальна дифференциальная диагностика между ХВДП и постковидной полинейропатией, клинико-диагностические критерии которой еще предстоит четко сформулировать.

#### **4.3.4. ВАКЦИНАЦИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯХ**

По нашему опыту, немалым поводом для волнения среди населения является вопрос о безопасности и эффективности вакцины для лиц с воспалительными полинейропатиями. На данный момент существуют два ретроспективных исследования, в которых изучался вопрос о безопасности вакцинации при СГБ и ХВДП. Одно исследование установило, что у лиц с ХВДП (8%) и лиц, перенесших СГБ (3,5%) появились жалобы на ухудшение неврологической симптоматики после иммунизации. Однако, после детализированного осмотра и обследования, было установлено, что только двоим (по одному из каждой группы), требовалась медицинская помощь. В остальных случаях симптомы носили субъективный характер. Считаем, что программа вакцинации от COVID-19 должна быть объяснена пациентам с воспалительными аутоиммунными полинейропатиями, что обеспечит основу для совместного принятия решений. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в настоящее время нет данных о безопасности

и эффективности вакцин против COVID-19 у людей с аутоиммунными и иммуноопосредованными состояниями. Однако данные, полученные от предыдущих вакцин, предполагают, что пациенты, у которых в прошлом был СГБ, пациенты с ХВДП и пациенты с аутоиммунным заболеванием не имеют повышенного риска рецидива после вакцинации, поэтому им следует рекомендовать придерживаться кампании вакцинации от COVID-19. Вакцинацию от COVID-19 пациентам с ХВДП предпочтительно проводить во время фазы ремиссии заболевания. Обоснование этой рекомендации состоит в том, что большинство исследований вакцинации, проведенных у людей с аутоиммунными заболеваниями, включали пациентов с заболеванием в стадии ремиссии. Мы рекомендуем отложить вакцинацию у пациентов с ХВДП, у которых наблюдается рецидив, до клинического разрешения. Пациенты с воспалительными полинейропатиями, решившие пройти вакцинацию, должны продолжать следовать всем действующим локальным инструкциям по защите от COVID-19 после вакцинации. По возможности, вакцинацию от COVID-19 следует проводить как минимум за 2 недели до начала стероидной терапии. Пациентам с ХВДП, нуждающимся в стероидной терапии, не рекомендуется откладывать или прерывать лечение для вакцинации. Ежемесячное внутривенное болюсное введение метилпреднизолона не считается иммуносупрессивным лечением, поэтому вакцины можно вводить через 2 недели после терапии. Пациентам, получающим лечение ВВИГ, вакцинацию следует проводить по крайней мере за 2 недели до или через 8 недель после инфузии ВВИГ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ современной литературы и собственный 3-х летний опыт показывает, что COVID-ассоциированное поражение центральной и периферической нервной системы являются редкими осложнениями данной инфекции. Несмотря на это, важность своевременной диагностики и их коррекции важны с точки зрения их возможного влияния на тяжесть пациентов и прогноз.

Всем практикующим врачам (не только врачам-неврологам) следует учитывать, что вирус SARS-CoV-2 способен прямо или опосредовано вызывать развитие многочисленных и разнообразных клинических неврологических синдромов. Среди них наиболее опасны COVID-ассоциированный мозговой инсульт и COVID-ассоциированный синдром Гийена – Барре, которые могут приводить к потенциальному летальному



исходу либо инвалидизирующим последствиям. Ряд иных COVID-ассоциированных неврологических нарушений (когнитивный, судорожный, психосоматический и другие синдромы) развивающихся на различных стадиях инфекции способны значительно ухудшать качество жизни таких пациентов.

В этой связи выбор рациональной лечебной тактики позволяет существенно улучшить их состояние. Несмотря на значительные успехи ученых и врачей в понимании механизмов развития данных осложнений, многие вопросы этиопатогенеза до конца не решены. Основными вопросами, которые затрудняют правильную диагностику неврологических осложнений COVID–19 являются отсутствие их строгой специфичности, маскирование соматическими симптомами инфекции и корреляционными связями между ними.

Другим не менее важным аспектом изучения проблемы является изменение течения некоторых первичных неврологических заболеваний на фоне текущей или после перенесенной коронавирусной инфекции. Становится очевидным, что у некоторых пациентов, перенесших COVID–19, впервые развиваются симптомы соответствующие диагностическим критериям болезни Паркинсона. Пока не понятно это постэнцефалитический паркинсонизм без окулогирных кризов или вирус SARS-CoV-2 только явился пусковым фактором развития этой патологии. Также не ясны взаимоотношения между COVID–19 и другими полинейропатиями, в частности ХВДП. До конца не изучена дифференциальная диагностика между постковидной полинейропатией и ХВДП, которая индуцирована перенесенной COVID-19. К сожалению, нет утвержденных протоколов их лечения.

Таким образом, коллективом авторов при подготовке данного учебно-методического пособия не ставилась задача ответить врачу на абсолютно все вопросы, даже касающиеся только неврологических осложнений COVID–19. Но даже если наша работа поможет хотя бы одному пациенту, будем считать задачу частично выполненной.

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutics /ed. S. K. Saxena // Springer, 2020. – 119 p.
2. Multifocal and microvascular involvement in ischemic stroke during COVID-19: a cohort study with comparison with non-COVID-19 stroke / G. Hauteclou [et al.] // Front. Neurol. - 2021. - doi:10.3389/fneur.2021.732194.
3. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study / J. Dufour [et al.] // BMJ, 2022. - DOI: 10.1136/bmj-2022-071050.
4. Increased COVID-19 mortality in people with previous cerebrovascular disease: a population – based cohort study / U. Lazcano [et al.] // Stroke, 2021. - doi: 10.1161/STROKEANA.
5. Luo, W. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / W. Luo, X. Lio, C. Huang // J. Neurology, 2021. - <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10837-7>.
6. Frequency of neurological manifestations in COVID-19 a systematic review and meta-analysis / S. Misra [et al.] // J. Neurology, 2021. - doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7498.
7. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Nannoni [et al.] // Jnt. J. Stroke. – 2021, Vol.16. - №2. - P.137-149.
8. Acute Ischemic stroke and COVID-19 / A. Qureshi [et al.] // Stroke. – 2021, Vol.52. - P. 905-912.
9. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry / M. Ramos-Araque [et al.] //BMS Neurology, 2021. - doi.org/10.1186/s12883-021-02075-https.
10. Wang, F. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19 / Fuzhou Wang, Richard M. Kream, George B. Stefano // Med Sci Monit. - 2020, vol. 26. - e928996-1–e928996-10. - doi: 10.12659/MSM.928996.
11. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: A friend or a foe? / Z. Abassi [et al.] // Front Immunol. - 2020, vol. 11. - p. 1312. - doi: 10.3389/fimmu.2020.01312.
12. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration / A. Lippi [et al.] // Mov Disord. - 2020, vol. 32. - № 5. – P. 716–720. - doi: 10/1002/mds.28084.
13. COVID-19 and possible links with Parkinson’s disease and parkinsonism: from bench to bedside / D. Sulzer [et al.] // NPJ Parkinson’s Dis. - 2020, vol 6. - P. 18. - doi: 10.1038/s41531-020-00123-0.

14. Gatto, E. M. COVID-19 and neurodegeneration: what can we learn from the past? / Gatto E. M., Boccazzi Fernandez J. // *J Neurol.* - 2020, vol. 27. - № 9. – p. e45. - doi: 10.1111/ene.14311.
15. COVID-19 and selective vulnerability to Parkinson's disease / Pavel A. Murray D.K., Stroessl A.J. // *Lancet Neurol.* - 2020, vol. 19. - p. 719. - doi: 10.1016/S1474-4422(20)30269-6.
16. Dalakas, M.C. Guillain-Barre syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurilgic disease: More to come with myositis in the offing / M.C. Dalakas // *NeurolNeuroimmunolNeuroinflamm.* – 2020, № 7(5). - e781.
17. SARS-CoV-2-associated Guillian-Barre syndrome with dysautonomia / X.W. Su [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2020, № 62 (2). - E42-E43.
18. Finsterer, J. COVID-19 Polyradiculitis in 24 Patients without SARS-CoV-2 in the Cerebro-Spinal Fluid / Finsterer J., Scorza F.A., Ghosh R. // *J Med Virol.* – 2021, № 93(1). 66-68.
19. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection / K. Bigaut [et al.] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2020, № 7(5). - e785.
20. Caamaño, D.S. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2 / D.S. Caamaño, A.R. Beato // *J Clin Neurosci.* – 2020, № 77. – P. 230-232.
21. COVID-19-associated Guillain – Barre syndrome: The early pandemic experience / J. B. Caress [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2020, № 62(4). – P. 485-491. - DOI: 10.1002/mus.27024.
22. COVID-19 Associated Guillain – Barre Syndrome: A report of nine new cases and a review of the literature / A. P. Ivan [et al.] // *Medicina.* – 2022, № 58. – 977 p. - doi.org/10.3390/medicina.
23. COVID- 19- induced exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / Eveline Van Looy [et al.] // Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature. - 2021.
24. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19 / Samir Abu-Rumeileh [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2020, № 418.
25. Zubair, A. S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy During the COVID-19 Pandemic: Telemedicine Limitations and Strategies for Improvement / A S Zubair, K Desai // *Cureus,* 2021, № 13(3). – DOI: 10.7759/cureus.14146.
26. Acute and chronic inflammatory neuropathies and COVID-19 vaccines: Practical recommendations from the task force of the Italian Peripheral Nervous

System Association (ASNP) / PE Doneddu [et al.] // J Peripher Nerv Syst. – 2021, № 26(2). – P. 148–154. - [doi.org/10.1111/jns.12435](https://doi.org/10.1111/jns.12435).

Учебное издание

**Пономарев** Владимир Владимирович  
**Селицкий** Михаил Михайлович  
**Вист** Эдгар Витальевич  
**Богомаз** Ольга Александровна

## **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 19.01.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,13. Уч.- изд. л. 1,93. Тираж 120 экз. Заказ 43.

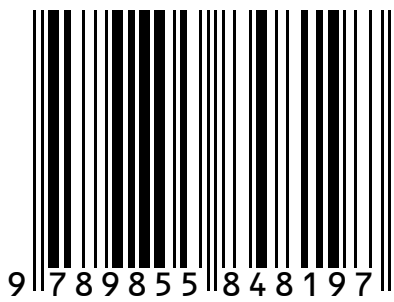
Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.

ISBN 978-985-584-819-7



9 7 8 9 8 5 5 8 4 8 1 9 7