

ISSN 1997-7296 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 120



11'2020

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19

© О.А. ГРОМОВА^{1,2}, И.Ю. ТОРШИН^{1,2}, В.А. СЕМЕНОВ³, М.В. ПУТИЛИНА⁴, А.Г. ЧУЧАЛИН⁴

¹Институт фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и Управление» РАН, Москва, Россия;

²Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Систематизация неврологических проявлений COVID-19.

Материал и методы. Систематический компьютерный анализ всех доступных к настоящему моменту публикаций по неврологическим проявлениям COVID-19 (2374 публикации в PUBMED) методами топологического анализа данных.

Результаты. Описан комплекс взаимодействий между инфицированием SARS-CoV-2, нарушениями обмена нейротрансмиттеров (ацетилхолина, дофамина, серотонина и ГАМК), энкефалинов и нейротрофинов, микронутриентами, хроническим и острым воспалением, энцефалопатией, ишемией головного мозга и нейродегенерацией (в том числе демиелинизацией). Наиболее типичным неврологическим проявлением COVID-19 является anosmia/ageusia, обусловленная ишемией, нейродегенерацией и/или системным повышением уровней провоспалительных цитокинов. COVID-19 провоцирует ишемический инсульт, синдром Гийена—Барре, полинейропатию, энцефалит, менингит, паркинсонизм. Коронавирусная инфекция существенно утяжеляет течение рассеянного склероза и миопатий. Рассмотрены возможные роли виroma человека в патогенезе COVID-19. Описан клинический случай пациента с неврологическими осложнениями COVID-19.

Заключение. В долгосрочной перспективе COVID-19 способствует усилению нейродегенеративных изменений, что требует особых программ неврологической реабилитации. Целесообразно использование холинергических препаратов и антигипоксантных средств, совместимых с терапией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, неврологические симптомы, осложнения, холинергические препараты.

Информация об авторах:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Семенов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2902-6816>

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Чучалин А.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

Автор, ответственный за переписку: Громова Ольга Алексеевна — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Как цитировать:

Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>

Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19

© О.А. GROMOVA^{1,2}, I.YU. TORSHIN^{1,2}, V.A. SEMENOV³, M.V. PUTILINA⁴, A.G. CHUCHALIN⁴

¹Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russia;

²Center for Big Data Storage and Analysis, Moscow State University, Moscow, Russia;

³Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To systemize the neurological manifestations of COVID-19.

Materials and Methods. A systematic computer analysis of all currently available publications on the neurological manifestations of COVID-19 (2374 publications in PUBMED) using algorithms of topological data analysis was performed.

Results. A complex of interactions between SARS-CoV-2 infection, metabolic disorders of neurotransmitters (acetylcholine, dopamine, serotonin and GABA), enkephalins and neurotrophins, micronutrients, chronic and acute inflammation, encephalopathy, cerebral ischemia and neurodegeneration, including demyelination, was described. The most common neurological manifestation of COVID-19 is anosmia/ageusia arising as a result of ischemia, neurodegeneration, and/or systemic elevation of proinflammatory cytokine levels. COVID-19 provokes ischemic stroke, Guillain—Barré syndrome, polyneuropathy, encephalitis, meningitis and parkinsonism. Coronavirus infection significantly aggravates the course of multiple sclerosis and myopathies. Possible roles of the human virome in the neuropathophysiology of COVID-19 are considered. A case of clinical management of a patient with neurological complications of COVID-19 is described.

Conclusion. In the long term, COVID-19 stimulates neurodegenerative changes, which require specific programs of neurological rehabilitation. It is advisable to use choline drugs and antihypoxants that are compatible with COVID-19 therapy.

Keywords: COVID-19, neurological symptoms, complications, choline drugs.

Information about authors:

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; unesco.gromova@gmail.com

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Semenov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2902-6816>

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Chuchalin A.G. — <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

To cite this article:

Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(11):11–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 (МКБ-10 U07.1), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (геном NC_045512.2 по коду NCBI), опасна высокой контагиозностью и осложнениями, включающими острую дыхательную недостаточность и поражения многих органов (прежде всего, печень, почки и сердце). Отсутствие специфической терапии, особенно в случае тяжелых форм заболевания (до 15% случаев), связано с повышением риска летального исхода.

Первоначально считалось, что данная коронавирусная инфекция ограничивается поражением дыхательной системы. В настоящее время стало очевидно, что COVID-19 поражает не только печень и почки, но и нервную систему [1]. Нейроинвазивность известна для многих коронавирусов человека (OC-43, 229E, MERS, SARS-CoV-1) [2] и SARS-CoV-2 также проявляет тропность к клеткам ЦНС и периферической нервной системы (ПНС) [3]. Примерно 36% пациентов с тяжелой формой COVID-19 испытывают те или иные неврологические осложнения [4] (в том числе цереброваскулярные заболевания, энцефалопатии, синдром Гийена–Барре [5]).

Неврологические проявления, вызываемые вирусом SARS-CoV-2, обусловлены гипервоспалительными и гиперкоагуляционными состояниями, прямой вирусной инвазией ЦНС и ПНС, постинфекционными иммунными реакциями. Часто неврологические проявления COVID-19 (в частности, гипосмия или anosmia) предшествуют типичным признакам инфекционных заболеваний (гипертермия, кашель, боль в горле и др.) [6].

Острое воспаление, вызванное COVID-19, может переходить в хроническую фазу и усиливать нейродегенеративные процессы, что будет иметь долгосрочные последствия для ЦНС и ПНС. Формирование неврологических осложнений более вероятно при тяжелых формах COVID-19, сопровождающихся так называемым цитокиновым штормом (особенно на фоне коморбидных патологий — ожирения, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, патологии печени). Диета с высоким содержанием насыщенных жиров, простых сахаров и животного белка (что в совокупности называется «западной диетой») также утяжеляет течение заболевания и его неврологические последствия [7]. Такая диета, особенно на фоне дефицита адаптогенных

микронутриентов (цинка, магния, марганца, селена, витаминов А, С, D, B₁₂, полифенольных соединений и др.), не только стимулирует развитие хронического воспаления, но и нарушает врожденный иммунитет против ДНК- и РНК-содержащих вирусов [8].

В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа научной литературы по неврологическим проявлениям COVID-19. По запросу «COVID-19 AND (encephalopathy OR neurolog* OR brain OR neuron OR neuronal)» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed было найдено 2374 ссылки. Мы осуществили систематический компьютерный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [9, 10] и метрического [11, 12] подходов к задачам распознавания/классификации.

Результаты систематического компьютеризированного анализа

В ходе систематического анализа литературы были выделены 127 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по неврологии COVID-19/SARS-CoV-2 от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 2400 статей, случайно выбранных из 48 281 статьи, найденной по запросу «COVID-19 NOT encephalopathy NOT neurolog* NOT brain NOT neuron NOT neuronal». Среди выделенных терминов представлены характерные для COVID-19 неврологические симптомы и около 30 патологий по МКБ-10, на течение которых может негативно влиять коронавирусная инфекция.

Аннотация полученных терминов по указанным молекулярно-биологическим процессам (в соответствии с международной номенклатурой GO — Gene Ontology) [13] позволила выделить 42 наиболее информативных термина, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2, чем в контроле (в 4–140 раз чаще, $p < 0,05$ для каждого из 42 терминов). В результате была получена карта молекулярной патофизиологии неврологических проявлений COVID-19 (рис. 1, на цв. вклейке).

Анализ диаграммы методом метрических сгущений [9–11] показал, что наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие публикации по COVID-19/

SARS-CoV-2, сгруппированы в четыре основных кластера: кластер 1 «Нарушения обмена нейротрансмиттеров и микронутриентов», кластер 2 «Хроническое и острое воспаление», кластер 3 «Хроническая ишемия» и кластер 4 «Нейродегенерация».

Инфекция COVID-19 косвенно ассоциирована с комплексными нарушениями обмена нейротрансмиттеров. Например, в центре всей метрической диаграммы расположен термин «GO:0008291 Метаболизм ацетилхолина», что указывает на взаимосвязь многих неврологических проявлений COVID-19 с нарушениями холин-зависимых противовоспалительных сигнальных путей. Кроме того, коронавирусная инфекция может нарушать активность рецепторов бета-эндорфина, энкефалинов, нейротрофинов и вмешиваться в гомеостаз дофамина, серотонина и ГАМК.

Соответствующие нарушения обмена нейротрансмиттеров ассоциированы, вероятно, с резким усилением фона острого и хронического воспаления (кластер 2) вследствие «цитокинового шторма», который также стимулирует развитие демиелинизации нейронов. Эти процессы могут ослабляться при повышении обеспеченности рядом микронутриентов (фолаты, пиридоксин — витамин В₆, ретиноиды — витамин А, L-аскорбат — витамин С, миоинозитол, цинк, селен, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты) до адекватных уровней. Для восстановления активности соответствующих нейротрансмиттерных путей также могут использоваться модуляторы нейротрансмиттерного метаболизма (например, цитидилфосфохолин для активации холинергической нейротрансмиссии и др.).

Эффекты коронавируса SARS-CoV-2 будут существенно усиливаться при наличии у пациента патологии с выраженным компонентом хронического воспаления (остеоартрит, астма, атеросклероз, билиарный цирроз, гломерулонефрит, рассеянный склероз, псориаз и др.) (см. кластер 2 на рис. 1, на цв. вклейке). Хроническое воспаление будет способствовать более выраженным нарушениям миелинизации ЦНС, усиленной активации В-лимфоцитов и синтезу иммуноглобулинов, повышению активности толл-подобных рецепторов (которые способствуют формированию «цитокинового шторма»), тромбоэмболии и повреждениям почек (альбуминурия).

Острое и хроническое воспаление, активация процессов тромбообразования вносят известный вклад в патофизиологию хронической ишемии головного мозга (см. кластер 3 на рис. 1, на цв. вклейке), связанной с атеросклерозом и кальцинозом артерий (особенно на фоне ожирения), дисфункцией CD4+ и CD8+ Т-клеток, снижением синтеза нейротрофинов. Эти процессы повышают риск развития сосудистой деменции и сердечно-сосудистых патологий [14].

Кроме того, острое и хроническое воспаление, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, способствует демиелинизации, полинейропатии и в целом ускорению течения нейродегенеративных патологий (см. кластер 4 на рис. 1, на цв. вклейке), включая такие диагнозы, как «G30.9 Болезнь Альцгеймера неуточненная», «G31.9 Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная», «G62.9 Полинейропатия неуточненная». Нейродегенеративные изменения в ПНС способствуют нарушениям функции мышц («G70.0 Myasthenia gravis», «G72.9 Миопатия неуточненная») и др. [15].

Рубрикация наиболее информативных ключевых слов по диагнозам МКБ-10 показывает сложность ассоциаций между инфекцией COVID-19 и неврологическими про-

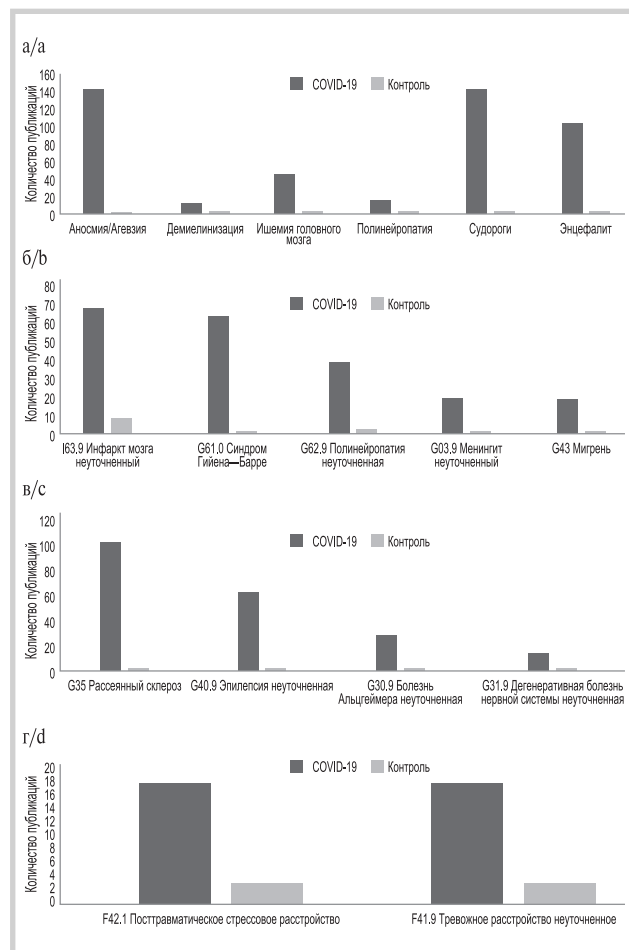


Рис. 2. Результаты рубрикации наиболее информативных ключевых слов по симптомам и диагнозам МКБ-10.

а — неврологические симптомы и последствия коронавирусной инфекции; б — патологии, провоцируемые COVID-19; в — патологии, отягощаемые при COVID-19; г — нейропсихические последствия карантинных мер.

Fig. 2. Results of rubrication of the most informative keywords according to symptoms and diagnoses of ICD-10.

a — neurological symptoms and consequences of coronavirus infection; b — neuropathology provoked by COVID-19; c — neuropathology aggravated by COVID-19; d — neuropsychic consequences of quarantine measures.

явлениями (рис. 2). Во-первых, сама инфекция характеризуется определенной неврологической симптоматикой (аносмия/агевзия, головная боль). Во-вторых, COVID-19 провоцирует ряд таких последствий, как «I63.9 Инфаркт мозга неуточненный, демиелинизация», «G62.9 Полинейропатия неуточненная», «G61.0 Синдром Гийена-Барре», «G03.9 Менингит неуточненный». В-третьих, COVID-19 ухудшает течение ряда тяжелых неврологических заболеваний («G35 Рассеянный склероз», «G40.9 Эпилепсия неуточненная», «G30.9 Болезнь Альцгеймера неуточненная», «G31.9 Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная»). В-четвертых, непропорционально жесткие карантинные ограничения стимулируют развитие нервно-психических заболеваний «F43.1 Посттравматическое стрессовое расстройство», «F41.9 Тревожное расстройство неуточненное».

Далее последовательно рассмотрены характерная для COVID-19 неврологическая симптоматика, механизмы нейроратогенеза при коронавирусной инфекции, включая нару-

Встречаемость различных неврологических проявлений на фоне COVID-19 (по результатам цитируемых в настоящей статье оригинальных исследований и метаанализов). Проявления расположены по убыванию средней частоты встречаемости

The incidence of various neurological manifestations against the background of COVID-19 (based on the results of the original studies and meta-analyses cited in this article). Manifestations are arranged in descending order of the average frequency of occurrence

Проявление	Частота (%)	Примечание
Аносмия/агевзия	5–88	Оба симптома могут возникать одновременно; ранняя симптоматика, сохраняется в течение всего периода заболевания
Миалгия	11–54	Связана с утомляемостью, аномальными уровнями креатинкиназы и воспалительных маркеров
Головная боль	8–34	Неспецифическая
Головокружение	9–25	Неспецифическое
Гипоксическая энцефалопатия	5–9	Также известны более тяжелые случаи — некротическая и геморрагическая энцефалопатия, энцефаломиелит (<1%)
Цереброваскулярные заболевания	2–6	В основном ишемические (редко — геморрагические), в том числе сопровождающиеся венозным тромбозом
Менингит/энцефалит	4–7	Острый, вирусный
Эпилептические приступы	1–3	—
Невралгия	<2	Неспецифическая
Рабдомиолиз	<1	—
Синдром Гийена—Барре	<1	В том числе острая моторная аксональная нейропатия, синдром Миллера Фишера
Атаксия, судороги	<1	Сопровождают энцефалопатию, инсульт

шение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), и отдельные, наиболее важные неврологические проявления COVID-19: аносмия/агевзия, ишемия головного мозга, энцефалит, менингит, нейродегенерация, демиелинизация.

О неврологической симптоматике COVID-19

Для коронавирусной инфекции весьма типичны проявления со стороны ЦНС. Например, при анализе данных выборки пациентов из госпиталей Уханя ($n=214$) у 25% пациентов были отмечены нарушения функции ЦНС, включая головокружение (17%), головные боли (13%), нарушения сознания (7,5%), острую цереброваскулярную патологию (3%), атаксию (0,5%) и судороги (0,5%) [1]. Ретроспективное исследование неврологических проявлений у тяжелобольных пациентов с COVID-19 ($n=86$) показало, что у 65% отмечен, по крайней мере, один неврологический симптом. У 20 (23,3%) пациентов наблюдались симптомы, затрагивающие ЦНС (включая делирий, цереброваскулярные заболевания и гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга), а у 6 (7%) — нервное-мышечные поражения [16].

В целом неврологическая симптоматика COVID-19 со стороны ЦНС включает такие проявления, как головная боль, головокружение, энцефалопатия (в том числе некротизирующая геморрагическая [17]), энцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, менингит, ишемический и геморрагический инсульт, судороги, синдром Гийена—Барре, нарушения сознания [18] и нейропсихические расстройства (депрессия, делирий и др.). Рефрактерная дыхательная недостаточность, наблюдаемая у тяжелобольных пациентов с COVID-19, может быть связана с проникновением вируса SARS-CoV-2 в дыхательный центр продолговатого мозга [19]. В ПНС инфекция COVID-19 ассоциирована с миалгией, рабдомиолизом, синдромом Гийена—Барре. Кроме того, при COVID-19 страдает сенсорная сфера — характерны аносмия и агевзия.

Метаанализ 7 исследований ($n=409$) пациентов с COVID-19 показал, что основными неврологическими изменениями были головная боль (16,8%), головокружение (13,9%), изменение сознания (11,2%), острый вирус-

ный менингит/энцефалит (6,1%), гипоксическая энцефалопатия (5,6%), эпилептические приступы (1,7%), невралгия (1,2%) и атаксия (0,7%) [20]. Результаты этого и других исследований суммированы в **таблице**.

Анализ ЭЭГ пациентов с COVID-19 ($n=40$) показал, что ЭЭГ без отклонений от нормы были отмечены у 42% пациентов. Основным неврологическим симптомом у 58% пациентов являлась спутанность сознания, сопровождающаяся патологической эпилептиформной активностью по ЭЭГ. Наиболее типичными аномалиями ЭЭГ у пациентов с коронавирусной инфекцией являлись комплексы пик—медленная волна, мультифокальные периодические разряды или ритмическая дельта-активность. При этом изменения ЭЭГ не были стереотипными или специфическими для COVID-19 [21].

Ретроспективное когортное исследование госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n=3218$) показало, что 14% пациентов были выполнены МРТ или КТ головного мозга. Острый инсульт был наиболее частой (до 92,5% пациентов) находкой при нейровизуализации [22].

Механизмы патогенеза коронавирусной инфекции

После попадания вирусных частиц SARS-CoV-2 на слизистые оболочки носа, глаз, гортани, трахеи, нижних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта вирус стимулирует повышение высвобождения цитокинов, приводящее к повреждениям тканей. У пациентов с ослабленным иммунитетом вирус может проникать в мозг через сосудистые сети крови или периферические нервы [23].

Зачастую неврологические симптомы у пациентов с COVID-19 носят кратковременный характер и исчезают по мере выздоровления пациентов. В то же время клинических наблюдений, оценивающих долговременные последствия коронавирусной инфекции, практически не имеется. В тяжелых случаях течения COVID-19 наблюдается высокий уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-2 и рецептор ИЛ-2, -4, -10, -18, интерферон- γ , С-реактивный белок, фактор некроза опухолей (ФНО)- α ,

фактор роста колоний гранулоцитов, хемокин CXCL10, белок-хемоаттрактант моноцитов MCP-1, провоспалительный белок макрофагов MIF1 α , ферритин и др.). Общеизвестно, что острая респираторная дисфункция и системное воспаление способствуют снижению когнитивных функций [24]. Гиперактивация провоспалительных факторов, повышение склонности к тромбообразованию и дисфункции эндотелия сосудов способствуют повышению риска цереброваскулярной патологии и дегенеративных изменений нервной ткани.

Проявления COVID-19 могут быть связаны с нарушением холинергической нейротрансмиссии, связанной с регуляцией нейровоспаления. Данная гипотеза основана на том факте, что некоторые из симптомов и клинических признаков COVID-19 (прежде всего, «цитокиновый шторм») можно объяснить дисфункцией холинергических противовоспалительных сигнальных путей. Например, никотиновый рецептор ацетилхолина $\alpha 7$ потенциально вовлечен в модулирование секреции провоспалительных цитокинов (и, следовательно, в подавление «цитокинового шторма»). Такие клинические проявления COVID-19, как anosmia и тромбоэмболические осложнения, также могут быть связаны с дисфункцией никотиновой холинергической системы [25]. Кроме того, инфицирование вирусом SARS-CoV-2 ассоциировано с формированием антител к рецептору ацетилхолина [26]. Поэтому воздействие на никотиновые холинергические рецепторы следует рассматривать как возможный вариант лечения неврологических последствий коронавирусной инфекции [27].

SARS-CoV-2 и нарушение целостности ГЭБ

Повышенный фон воспаления наряду с возможностью проникновения вирионов SARS-CoV-2 через ГЭБ способствует повреждению дыхательного центра в стволе головного мозга, что усугубляет гипоксию пациентов с COVID-19. Гипоксия стимулирует дальнейшее повреждение нервной ткани и разрушение ГЭБ, что приводит к формированию порочного круга «вирусная пневмония — гипоксия мозга — повреждение дыхательного центра — усиление гипоксии» и объясняет частую встречаемость неврологических нарушений у пациентов с тяжелым течением инфекции [17].

Важно отметить, что при повреждении ГЭБ у пациентов с COVID-19, подтвержденным ПЦР-тестом на вирус, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) может быть полностью лишена вирусных частиц [26]. Например, в исследовании образцов ЦСЖ у пациентов с положительным тестом на вирус SARS-CoV-2 ($n=31$) целостность ГЭБ оценивалась так называемым альбуминовым коэффициентом Q (отношение концентрации альбумина в ЦСЖ к концентрации альбумина сыворотки крови) с поправками на возраст. Значения коэффициента Q были аномально повышены у 58% обследованных пациентов, что указывает на нарушение целостности ГЭБ. В то же время исследование показало отсутствие РНК SARS-CoV-2 и антител к вирусу в ЦСЖ [27]. Следов вирусной РНК не было найдено и у пациентов с полирадикулонейропатией (синдром Гийена—Барре) [28]. В защите ГЭБ от проникновения вирусных частиц может играть важную роль состояние виroma конкретного пациента.

Аносмия/агевзия

Нарушения обоняния и вкуса — типичные симптомы у пациентов с легкой, среднетяжелой формами COVID-19.

В многоцентровом исследовании ($n=417$) [29] о дисфункции обоняния сообщили 85,6% пациентов, вкуса — 88,0%. Обонятельная дисфункция появилась раньше других симптомов в 11,8% случаев. Среди 18,2% пациентов без обструкции дыхания через нос или ринореи гипосмия или anosmia наблюдались у 79,7%. Аносмия, связанная с SARS-CoV-2, может быть специфичным для COVID-19 симптомом [30].

Вероятные механизмы развития anosmia при COVID-19 включают: 1) прямое повреждение обонятельных и вкусовых сенсорных нейронов вирусными частицами (особенно на фоне дефицита цинка), 2) чрезмерную активацию воспалительных процессов в нервной ткани, 3) нарушение функционирования обонятельного и вкусового анализаторов [31]. SARS-CoV-2 инфицирует и повреждает зрелые и незрелые обонятельные сенсорные нейроны у экспериментальных животных [32]. После интраназальной инокуляции SARS-CoV-2 в тканях носовых раковин были обнаружены инфильтрация воспалительных клеток и повышение уровней провоспалительных цитокинов. Эти изменения достигали максимума ко 2—4-му дню после инфицирования на пике виремии.

Важно подчеркнуть, что anosmia/агевзия, наблюдаемые у большинства пациентов с COVID-19, могут объясняться не только ишемическим повреждением ЦНС или вирусным повреждением нейронных клеток в обонятельных луковицах, но и резким повышением концентраций ИЛ-6 в сенсорных нейронах. Как известно, ИЛ-6 играет одну из ключевых ролей в формировании цитокинового шторма [8], способствуя индукции белков острой фазы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, $\alpha 1$ -антихимотрипсин, гаптоглобин, фибриноген, компоненты комплемента, ферритин и др.) и активации каскада коагуляции крови, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию.

Связь между утратой обоняния и повышением концентраций ИЛ-6 была продемонстрирована в клиническом исследовании пациентов с COVID-19 и расстройствами вкуса или запаха, которым не потребовалась интенсивная терапия ($n=67$). Синоназальный тест-22 (SNOT-22) использовался для оценки обонятельной функции. Опросник по вкусу и запаху протокола NHANES 2011—2014 (CDC 2013b) использовался для оценки вкусовых функций. У каждого пациента брали образец венозной крови для измерения уровня ИЛ-6. Были получены статистически значимые корреляции между снижением уровня ИЛ-6 и улучшением обоняния ($p<0,05$) и вкуса ($p=0,047$). Полученные результаты демонстрируют ключевую роль ИЛ-6 в патогенезе anosmia/агевзии у пациентов с COVID-19 [33] и показывают, что быстрое восстановление обонятельных и вкусовых функций можно объяснить просто снижением концентрации ИЛ-6 по мере выздоровления.

Хроническая и острая ишемия головного мозга на фоне COVID-19

Ретроспективное исследование показало, что среди пациентов с COVID-19 ($n=219$) у 4,6% развился острый ишемический инсульт (ОИИ). Эти пациенты с COVID-19 были значительно старше ($75,7\pm 10,8$ года, без ОИИ — $52,1\pm 15,3$ года, $p<0,001$), чаще характеризовались тяжелым течением COVID-19 (81,8%, без ОИИ — 39,9%, $p<0,01$) и чаще страдали артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа или ишемической болезнью сердца ($p<0,05$). У этих пациентов также отмечены более высокие

уровни С-реактивного белка ($51,1 \pm 30,0$ мг/л, пациенты без ОИИ — $12,1 \pm 11,0$ мг/л, $p < 0,05$) и D-димера ($6,9 \pm 5,0$ мг/л, без ОИИ — $0,5 \pm 0,5$ мг/л, $p < 0,001$) [34].

Анализ венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, госпитализированных в Милане ($n=388$, 66 ± 10 лет, 68% мужчин), показал, что 16% пациентов нуждались в интенсивной терапии и тромболитике. Тромбопрофилактика была проведена у всех этих пациентов. Несмотря на это, тромбоэмболические осложнения были зарегистрированы у 28 пациентов в течение 24–72 ч после поступления в больницу. Эти осложнения включили венозную тромбоэмболию ($n=16$), тромбоэмболию легочной артерии ($n=10$), ОИИ ($n=10$), инфаркт миокарда ($n=4$) и диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию ($n=8$) [35].

Метаанализ 39 исследований пациентов с COVID-19 показал, что частота встречаемости ОИИ в среднем по объединенной выборке составила 1,2% (54/4466). Возраст этих пациентов составил $63,4 \pm 13,1$ года, средний балл по шкале NIHSS — 19 ± 8 . Развитие ОИИ отмечалось через 10 ± 8 дней после появления симптомов COVID-19. У пациентов выявлено повышение D-димера ($9,2 \pm 14,8$ мг/л), фибриногена ($5,8 \pm 2,0$ г/л) и антифосфолипидных антител. Анализ МРТ указал на преобладание тромбоза и стеноза крупных сосудов (62%), за которыми следовали множественные сосудистые поражения (26%) [36].

Наличие у пациента COVID-19 является независимым фактором риска ОИИ [37]. В исследовании, проведенном в течение 2020 г., из пациентов с ОИИ, подтвержденным КТ ($n=123$), 46,3% имели COVID-19 (контроль — 18,3%, $p=0,001$). После поправок на возраст, пол и другие факторы сосудистого риска инфекция COVID-19 по-прежнему была достоверно ассоциирована с ОИИ (ОР 3,9; 95% ДИ 1,7–8,9; $p=0,001$).

Заболевания, которые утяжеляют течение COVID-19 (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца и др.), также повышают риск неврологических осложнений [38]. В частности, повышенный уровень холестерина в крови может ускорить васкулопатию, вызванную SARS-CoV-2. Связанные с метаболизмом сопутствующие заболевания (ожирение, сахарный диабет) обычно сопровождаются дисфункцией эндотелиальных клеток, что делает эндотелиоциты более уязвимыми для вирусов. Увеличивая эндотелиальное воспаление, SARS-CoV-2 стимулирует образование атеросклеротических бляшек, тем самым провоцируя и усугубляя васкулопатию [39].

Энцефалит и менингит, ассоциированные с COVID-19

Энцефалопатия и энцефалит, ассоциированные с коронавирусной инфекцией, сопровождаются повышенным титром антител IgM на спайк-белок S1 коронавируса SARS-CoV-2 в ЦСЖ, а также повышенными уровнями ИЛ-1 β , -6, -8, и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [40]. В то же время в ЦСЖ не было найдено коронавирусной РНК [41], как и в упоминаемых выше случаях повреждения ГЭБ.

Как известно, развитие менингита связано с инфицированием ЦНС менингококком *N. meningitidis*. Повреждая ГЭБ, вирус SARS-CoV-2 может стимулировать присоединение менингококковой инфекции. Случаи бактериального менингита значительно увеличились в 2020 г. по сравнению с 2018 г. ($p=0,029$) и 2019 г. ($p=0,002$) [42].

Проведенный нами более детальный анализ данных, собранных в работе [43], показал, что бактериальный менингит на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 может быть ассоциирован с достаточно редкими штаммами *N. meningitidis* (Y, C и др.), а не с более распространенными штаммами возбудителя (B, W). Также интересно отметить, что у пациентов с COVID-19 и менингитом, вызванным редкими штаммами *N. meningitidis*, отмечалась более высокая чувствительность менингококков к пенициллину (MIC= $0,045 \pm 0,021$ мг/мл, нет COVID-19: $0,153 \pm 0,128$ мг/мл, $p=0,00146$) и цефотаксиму (MIC= $0,0043 \pm 0,0015$ мг/мл, нет COVID-19: $0,009 \pm 0,008$ мг/мл, $p=0,005$).

Нейродегенерация и демиелинизация при COVID-19

Пандемия COVID-19 резко отрицательно воздействует на состояние пациентов с нервно-мышечными расстройствами [43], в том числе с рассеянным склерозом [44], мышечными дистрофиями Дюшенна, Беккера и др. [45], мозжечковой атаксией [46]. Инфекция COVID-19 может вызывать потерю дофаминергических нейронов в черной субстанции мозга и увеличивать риск паркинсонизма, депрессии [47].

При COVID-19 встречаются различные демиелинизирующие поражения головного и спинного мозга: воспалительная демиелинизирующая полинейропатия [48], синдром Гийена—Барре, воспалительная васкулопатия ЦНС, сопровождающаяся повышением в крови титра антител к гликопротеинам олигодендроцитов и миелина [49].

Синдром Гийена—Барре — воспалительная полирадикулонейропатия, ассоциированная с вирусными инфекциями. Обзор 37 опубликованных случаев синдрома Гийена—Барре при COVID-19 показал, что среднее время от появления симптомов COVID-19 до развития синдрома Гийена—Барре составило 11 сут. В 1/2 случаев у пациентов с синдромом Гийена—Барре наблюдались признаки демиелинизации. У 76% пациентов с синдромом Гийена—Барре в ЦСЖ были найдены нарушения уровней альбумина, соответствующие повреждениям ГЭБ (упоминаемый выше коэффициент Q). Несмотря на это, тест образцов ЦСЖ на РНК SARS-CoV-2 был отрицательным у всех обследованных. Антиганглиозидные антитела в сыворотке крови отсутствовали у 15 из 17 обследованных пациентов. Пациенты получали однократный курс внутривенного введения иммуноглобулина G, и в большинстве случаев улучшение состояния пациентов с синдромом Гийена—Барре было отмечено в течение первых 8 нед [50].

Анализ нейрохимических маркеров у пациентов с новой коронавирусной инфекцией указал на повреждения и нейронов, и астроцитов. В плазме крови пациентов с COVID-19 ($n=47$) [51] были измерены концентрации белка легкой цепи нейрофиламента NfL (маркер внутриаксонального повреждения нейронов) и глиального фибриллярного кислого белка GFAP (маркер повреждения астроцитов). По сравнению с пациентами с легкой формой COVID-19 пациенты с тяжелым течением заболевания характеризовались более высокими концентрациями GFAP ($p=0,001$) и NfL ($p < 0,001$) в плазме крови. При этом у пациентов с тяжелой формой инфекции пик концентрации GFAP снизился в ходе наблюдений ($p < 0,01$), в то время как концентрации NfL показали устойчивый рост в течение всего периода исследования ($p < 0,01$). Эти результаты указывают на сравнительно быстрое купирование повреждений астроцитов и более длительное, нарастающее повреждение аксонов.

О постгеномных исследованиях SARS-CoV-2 и патогенном влиянии коронавируса на виром человека

В эпоху постгеномных исследований системная биология вышла на новый уровень обобщения данных. В постгеномной парадигме патофизиологические процессы и эффекты тех или иных лекарств рассматриваются по отношению не к ограниченному количеству показателей, а к целостным массивам биологических структурных единиц: геному (совокупность всех генов организма), протеому (совокупность всех белков организма), микробиому (совокупность всех бактерий-комменсалов конкретного пациента) и др. Такой подход позволяет проводить комплексную оценку патофизиологии заболеваний и эффектов лекарств (например, воздействие на микробиом [52]).

В частности, полногеномные и транскриптомные исследования позволили описать пейзаж генетических факторов хозяина, вовлеченных в инфицирование SARS-CoV-2. Анализ ассоциаций по всему транскриптому выявил 114 генов, связанных с ответом на эту вирусную инфекцию. Большинство этих генов содержалось на 6-й хромосоме в так называемом локусе HLA, содержащем гены, кодирующие человеческие лейкоцитарные антигены класса II. Кроме того, восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2 была связана с геном, кодирующим эпителиально-специфический репрессор транскрипции, участвующим в заболевании дыхательных путей (ген *EHF*). Также была подтверждена ассоциация тканеспецифической экспрессии белка АПФ (ген *ACE2*) в изменении восприимчивости к SARS-CoV-2 [53].

По отношению к коронавирусной инфекции COVID-19 важно понимать, что постгеномная биология только начинает осознавать роль эндогенных вирусов человека в восприимчивости организма к SARS-CoV-2, в том числе в формировании тяжелой неврологической картины при нарушении ГЭБ. По сравнению с микробиомом (совокупность бактерий-симбионтов) совокупность вирусной эндогенной флоры человека (так называемый виром) изучена недостаточно. Этот глубокий пробел в знании системной биологии и вирусологии человека особенно опасен на фоне новых вирусных пандемий, включая COVID-19.

В отличие от многочисленных исследований микробиома человека первое всестороннее исследование вирома человека у здоровых людей было опубликовано в июне 2020 г. Данные РНК-секвенирования получены из образцов 51 соматической ткани, взятых от 547 здоровых добровольцев. В результате было выявлено 39 видов вирусов, которые встречаются у здоровых людей в различных тканях [54]. В общей сложности 1424 белка клеточной мембраны человека составляют рецептор вирома человека [55].

Таким образом, у здоровых людей без каких-либо неврологических симптомов существует комплекс не только бактериальных симбионтов (микробиом), но и вирусных симбионтов (виром). В частности, анелловир *Torque teno* (TTV) был обнаружен в широком спектре тканей человека, и его наличие не ассоциировано с избыточной активацией интерфероновой защиты [56].

Анелловирусы передаются от матери или из окружающей среды в раннем возрасте, причем независимо от пола, социально-экономических условий и географического местоположения. Широкая распространенность анелловирусов в популяциях человека наряду с отсутствием достоверных ассоциаций анелловирусов с какими-либо заболеваниями позволяет предполагать, что TTV — компонент здоровой микрофлоры. Последнее предположе-

ние подтверждается присутствием этих вирусов во многих различных тканях, существованием множества видов и вариантов вирусов, отсутствием интерфероновой защиты анелловирусы [55] и успешным взаимодействием TTV с организмом человека за счет регуляции сигнальных каскадов N-мус/NMI/STAT [56].

Более того, TTV и другие анелловирусы могут играть существенную роль в поддержании противовирусной защиты организма в целом. Известно, что около 100 млрд вирионов TTV генерируется в организме человека за 1 сут, и почти все эти вирионы в плазме полностью элиминируются ежедневно [57], тем самым поддерживая в рабочем состоянии систему противовирусной защиты тканей и элиминацию вирусных частиц. Последнее препятствует проникновению вирусных частиц через ГЭБ даже при частичном повреждении барьера, которое отмечается на фоне неврологических осложнений COVID-19.

Клинический пример

Представленные выше результаты систематического компьютерного анализа литературы подтверждаются в реальной клинической практике. Для иллюстрации приведу собственное наблюдение.

Пациент Б., 59 лет, поступил в инфекционное отделение ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» (КОКБ).

Диагноз при поступлении: COVID-19, вирус идентифицирован 27.07.2020.

Анамнез заболевания: со слов пациента, в течение последних 14 дней не посещал другие страны или регионы РФ, контакт в течение последних 14 дней с лицами, инфицированными 2019-nCoV, или лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной 2019-nCoV, отрицает. За 2 нед до госпитализации появились головная боль, выраженная общая слабость, кашель, одышка, миалгии. Температура 39,5 °С. Лечился амбулаторно: жаропонижающие, противовирусные препараты (названия не помнит). Улучшения не было. Госпитализирован в инфекционное отделение ГАУЗ «КОКБ», где на рентгенографии легких выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония. Мазок на COVID-19 положительный.

Анамнез жизни: не курит. Наркотические средства не употребляет. Хронические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

На момент поступления: общее состояние средней тяжести. Рост 173 см, вес 72 кг. Кожные покровы влажные, бледной окраски. Выраженных отеков нижних конечностей нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Перкуссия легких: укорочение легочного звука, SpO₂ 93%. Аускультация: дыхание везикулярное ослабленное справа, сухие хрипы справа.

Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 81 уд/мин. Артериальное давление (АД) 115/83 мм рт.ст. Симптомы поколачивания: поколачивание по поясничной области безболезненное.

Мочеиспускание не нарушено. На основании данных анамнеза, клинической картины, рентгенографии легких, результата положительного анализа на COVID-19 от 11.08.2020 выставлен диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), средняя форма U07.1. Осложнения основного заболевания: внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония. ДН 0-1.

Результаты обследований при поступлении: общий анализ крови — экспресс л. $6,94 \cdot 10^9$ /л; эр. $4,02 \cdot 10^{12}$ /л; Hb 127,7 г/л; гематокрит 38,2%; MCV (средний объем эритроцитов) 95 фл; MCH (среднее содержание Hb в эр.) 31,8 пг; MCHC (средняя концентрация Hb в эр.) 334 г/л; тр. $135,7 \cdot 10^9$ /л; сегментоядерные н. 80%; лимф. 16%; мон. 4%.

Биохимический анализ крови: билирубин 4,9 мкмоль/л; глюкоза 6 ммоль/л; мочевины 4,7 ммоль/л; креатинин 92 мкмоль/л; калий 4,5 ммоль/л; натрий 139 ммоль/л; аспаратаминотрансфераза 75 Ед/л; аланинаминотрансфераза 65 Ед/л; С-реактивный белок 53,2 мг/л; лактат 3,08 ммоль/л; ферритин 1576 мкг/л.

Гемостаз-экспресс: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) 33 с; протромбиновый индекс (ПТИ) 100%; тромбиновое время 14 с; фибриноген 5,11 г/л; РФМК 21 мг/100 мл; Д-димер 1350 нг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки при поступлении: на фоне усиления и деформации легочного рисунка справа в прикорневом, нижних отделах инфильтрация. Корни малоструктурны. Синусы свободные. Диафрагма расположена правильно. Сердце не увеличено. Заключение: полисегментарная пневмония справа.

ЭКГ при поступлении (27.07.2020): ритм синусовый, ЧСС 82 в 1 мин. Электрическая ось сердца нормальная. ЭКГ без патологии.

Назначена терапия:

1. Азитромицин 500 мг 1 р/д внутрь на 5 дн.;
2. Бронхорус 30 мг 3 р/д внутрь;
3. Левофлоксацин 5мг/мл 100 мл 2 р/д в/в;
4. Беродуал 2 мл 2 р/д ингаляционно;
5. Эниксум 10000 МЕ/мл 0.4 мл 2 р/д п/к;
6. Натрия хлорид 0.9% 500 мл 1 р/д в/в капельно;
7. Калия хлорид 4% 30 мл 1 р/д в/в капельно;
8. Термометрия;
9. Прон-позиция;
10. Оральная регидратация;
11. Кислородотерапия;
12. Иммард 400 мг 2 р/д внутрь на 1 дн.;
13. Перфалган 10 мг/мл 100 мл 1 р/д в/в капельно;
14. Аскорбиновая кислота 5% 2 мл 1 р/д в/в капельно;
15. Иммард 200 мг 2 р/д внутрь на 5 дн.;
16. Ванкомицин 1 гр 2 р/д в/в капельно через 1 дн. на 5 дн.;
17. Стерофундин 1000 мл 1 р/д в/в капельно;
18. Дексаметазон 4 мг 2 мл 1 р/д в/в капельно на 2 дн.

29.07.2020, через 2 сут после госпитализации, состояние пациента резко ухудшилось: ночью появились сильные диффузные головные боли, распирающие в области глазных яблок, снижение памяти на текущие события (не помнит когда был госпитализирован). Жалобы на эпизоды головокружения, кратковременную потерю памяти на текущие события.

При осмотре: состояние ближе к тяжелому; пульс 90 уд/мин, ЧСС 90 уд/мин, ЧДД 18 в 1 мин, АД 120/70 мм рт.ст., температура 38,6 °С. SpO₂ 95 на O₂.

Рекомендовано дообследование: 1. КТ органов грудной клетки с болюсным контрастированием (имеется диссонанс между клиникой и рентгенологической картиной); 2. Консультация невролога.

29.07.2020 консультация невролога: в сознании. Контактен. Дезориентирован. Когнитивные функции снижены. Инструкции выполняет с трудом, на вопросы отвечает. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки S=D.

Фотореакции и корнеальные рефлексы сохранены. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицевая мускулатура симметричная. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус D=S, не изменен. Сухожильные рефлексы D=S, низкие. Рефлекс Бабинского отрицательный с двух сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

Рекомендовано: КТ головного мозга для исключения очагового поражения головного мозга.

Результаты обследований

КТ органов грудной клетки с в/в болюсным контрастным усилением Омнипак 350 — 50 мл. Исследование проведено в высокоразрешающем мультиспиральном режиме с последующими 3D, MPR и MIP реконструкциями. Объем легких сохранен. В обоих легких множественные полиморфные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне утолщенного внутривидеального интерстиция различной степени выраженности, более выражено в нижней доле правого легкого, где отмечены явления консолидации. Оценочный объем поражения около 25%. Признаков деструкции не найдено. Бронхо-сосудистый рисунок не изменен. Средостенные структурно, не смещены. Легочная артерия и грудная аорта не расширены, дефектов контрастирования не найдено. Трахея без патологии. Бронхи 1—3-го порядка проходимы. Плевральные полости без особенностей. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония предположительно вирусной этиологии (КТ 1-2).

КТ головного мозга

Исследование проведено в высокоразрешающем мультиспиральном режиме с последующими 3D, MPR и MIP реконструкциями. Расширены наружные и внутренние ликворные пространства. Ширина III желудочка 9 мм. В полостной системе и над/подоболочечно крови не найдено. Соотношение плотностей серое/белое вещество обычное. Срединные структуры головного мозга не смещены. В базальных ядрах с обеих сторон симметричные слабовыраженные участки аморфной кальцинации. В обоих гемисферах большого мозга слабовыраженные небольшие участки снижения плотности. КТ-признаков каких-либо органических макроскопических изменений объемного характера со стороны вещества головного мозга и его структур на момент настоящего исследования не выявлено. Выраженная кальцинация передней трети серпа большого мозга. Костно-деструктивных изменений не отмечено. Заключение: признаки атрофических изменений мозга.

Повторная консультация невролога

Диагноз: энцефалопатия неуточненная, вероятно, вирусного генеза. Хроническая ишемия головного мозга 2 ст. Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), средняя форма U07.1

Рекомендовано: для коррекции неврологических нарушений нейропротекторная терапия: 1) Цитиколин (Нейпилепт) 1000 мг в/м 10 дней, 2) Этилметилгидроксипиридина суцхинат (Нейрокс) 500 мг в/м 10 дней.

10.08.2020, через 14 дней, состояние пациента улучшилось, вся неврологическая симптоматика регрессировала.

Неврологом дана рекомендация: наблюдение у невролога по месту жительства, продолжение нейропротекторной терапии 1—2 мес.

Обсуждение предложенной неврологом терапии

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 и когнитивными нарушениями [58], поэтому выбор препарата основывался на следующих принципах: 1) совместимость с базовой терапией и 2) наличие дополнительного противовоспалительного, антигипоксического эффектов, выраженного нейромедаторного действия.

Оба препарата совместимы с рекомендованными лекарственными средствами для терапии новой коронавирусной инфекции, при этом Цитиколин (Нейпилепт) за счет снижения уровня арахидоновой кислоты, позитивного воздействия на CD кластер снижает повреждающее действие на нейроны «цитокинового шторма» [59], хотя препарат обладает меньшим воздействием на секрецию холина, чем холина альфосцерат, комбинация холина и цитидина является универсальным инструментом для снижения проявлений ишемии головного мозга, стабилизации когнитивного статуса, превосходя стандартные преимущества холина. Разнообразные биомеханизмы Цитиколина квалифицируют его как препарат для терапии не только для острой стадии болезни, но и для восстановления мозга в отсроченном периоде, придавая статус универсального ноотропного соединения. В то же время Нейрокс, являясь мощным энергокорректором, антиоксидантом и антигипоксантом, проявляет свой лечебный эффект на клеточном уровне, улучшая клеточный метаболизм, уменьшает нейровоспаление путем ингибирования эффектов провоспалительных факторов ФНО- α ,

ИЛ-1, ИЛ-6 и лейкотриена В4 [59], позволяет уменьшить явления гипоксии как в остром, так и в отсроченном периоде вирусного повреждения нейрона, улучшив тем самым клинический статус пациента.

Заключение

Результаты систематического компьютерного анализа 2374 публикаций по неврологическим проявлениям COVID-19 позволили описать комплекс взаимодействий инфицированием SARS-CoV-2, нарушениями обмена нейротрансмиттеров, микронутриентами, хроническим и острым воспалением, энцефалопатией, ишемией головного мозга и нейродегенерацией (в том числе демиелинизацией). Наиболее типичным неврологическим проявлением COVID-19 является аносмия/агевзия, обусловленная ишемией, нейродегенерацией и/или системным повышением уровней провоспалительных цитокинов. COVID-19 провоцирует ишемический инсульт, синдром Гийена—Барре, менингит и мигрень, нейродегенеративные заболевания. Коронавирусная инфекция существенно отягощает течение рассеянного склероза, миопатий и в долгосрочной перспективе способствует усилению нейродегенеративных изменений. Кроме того, избыточно жесткие карантинные меры стимулируют развитие нейрпсихических расстройств (посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, депрессия).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-07-00356

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

- Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol*. 2020;88(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/ana.25807>
- Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70(9):311-322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Manto M, Dupre N, Hadjivassiliou M, Louis ED, Mitoma H, Molinari M, Shaikh AG, Soong BW, Strupp M, Van Overwalle F, Schmammann JD. Medical and Paramedical Care of Patients With Cerebellar Ataxia During the COVID-19 Outbreak: Seven Practical Recommendations of the COVID 19 Cerebellum Task Force. *Front Neurol*. 2020;11:516. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00516>
- Munhoz RP, Pedrosa JL, Nascimento FA, Almeida SM, Barsottini OGP, Cardoso FEC, Teive HAG. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(5):290-300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200051>
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
- Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. 2020;87:53-54. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>
- Торшин ИЮ, Громова ОА.; Чучалина АГ. ред. *Микронутриенты против коронавируса*. М., ГЭОТАР-Медиа, 2020. Torshin IYu, Gromova OA; Chuchalina AG. red. *Mikronutrienty protiv koronavirusov*. Moscow, GEOTAR-Media, 2020.
- Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2017; 27: 16-28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>
- Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2017; 27: 184-199. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>
- Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2016; 26: 274-284. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>
- Torshin IY, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2019; 29: 654-667. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>
- Mi H, Huang X, Muruganujan A, Tang H, Mills C, Kang D, Thomas PD. PANTHER version 14: more genomes, a new PANTHER GO-slim and improvements in enrichment analysis tools. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D419-D426. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1038>
- Путилина МВ. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):58-63.

- Putilina MV. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):58-63. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201611611158-63
15. Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H, Zhang H, Ding X, Zhao H, Zhao J, Sun X, Jiang W, Wang C, Cao W, Guo F, Tian R, Gao P, Wu W, Ma J, Wu D, Liu Z, Zhou X, Wang J, Guan T, Qin Y, Li T, Xu Y, Zhang D, Chen Y, Xie J, Li Y, Yan X, Zhu Y, Peng B, Cui L, Zhang S, Guan H. Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Front Neurol*. 2020;11:806.
https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00806
 16. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E120.
https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187
 17. Niazzkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020;41(7):1667-1671.
https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3
 18. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105921.
https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921
 19. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020;37:27-32.
https://doi.org/10.1016/j.nprb.2020.05.008
 20. Petrescu AM, Taussig D, Bouillieret V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin*. 2020;50(3):155-165.
https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.06.001
 21. Jain R, Young M, Dogra S, Kennedy H, Nguyen V, Jones S, Bilaloglu S, Hochman K, Raz E, Galetta S, Horwitz L. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. *J Neurol Sci*. 2020;414:116923.
https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116923
 22. Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Li Y, Liu K, Vuylsteke A, Xiang H, Guo X. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med*. 2020;14(5):533-541.
https://doi.org/10.1007/s11684-020-0786-5
 23. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69.
https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3
 24. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, Barbouni A, Tsatsakis A, Kouretas D, Vantarakis A, Poulas K. Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicology Reports*. 2020;7:658-663.
https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.04.012
 25. Pérez Álvarez ÁI, Suárez Cuervo C, Fernández Menéndez S. SARS-CoV-2 infection associated with diplopia and anti-acetylcholine receptor antibodies. *Neurologia*. 2020;35(4):264-265.
https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.003
 26. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, Mouchtouris N, Philipp L, Peiper SC, Wang ZX, Rincon F, Tjoumakaris SI, Jabbar P, Rosenwasser RH, Gooch MR. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):846-848.
https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522
 27. Bellon M, Schwebelin C, Lambeng N, Cherpillod P, Vazquez J, Lalive PH, Schibler M, Deffert C. Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1165.
https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1165
 28. Carens JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):485-491.
https://doi.org/10.1002/mus.27024
 29. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261.
https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1
 30. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chem Senses*. 2020;bjaa040.
https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa040
 31. Yazdanpanah N, Saghazadeh A, Rezaei N. Anosmia: a missing link in the neuroimmunology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rev Neurosci*. 2020;31(7):691-701.
https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0039
 32. Zhang AJ, Lee AC, Chu H, Chan JF, Fan Z, Li C, Liu F, Chen Y, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Cai JP, Wu KL, Sridhar S, Chan YS, Yuen KY. SARS-CoV-2 infects and damages the mature and immature olfactory sensory neurons of hamsters. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa995.
https://doi.org/10.1093/cid/ciaa995
 33. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, Testa NF, Schirinzi A, Palmieri G, Pozzessere P, Procacci V, Di Comite M, Ciavarella D, Pepe M, De Ruvo C, Crincoli V, Di Serio F, Santacroce L. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(17):2774-2781.
https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00447
 34. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279-284.
https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431
 35. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024
 36. Tan YK, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap ES, Tu TM, Sharma VK, Yeo LLL, Chan BPL, Tan BYQ. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):587-595.
https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y
 37. Belani P, Schefflein J, Kihira S, Rigney B, Delman BN, Mahmoudi K, Mocco J, Majidi S, Yeckley J, Aggarwal A, Lefton D, Doshi AH. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1361-1364.
https://doi.org/10.3174/ajnr.A6650
 38. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН, Вознюк ИА, Лащ НЮ, Сивертсева СА, Спирин НН, Шамалов НА. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7-16.
Gusev EI, Martynov MY, Boyko AN, Voznyuk IA, Latsh NY, Sivertseva SA, Spirin NN, Shamalov NA. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617 PMID:32678542
 39. Cao X, Yin R, Albrecht H, Fan D, Tan W. Cholesterol: A new game player accelerating vasculopathy caused by SARS-CoV-2? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E197-E202.
https://doi.org/10.1152/ajpendo.00255.2020
 40. Bodro M, Compta Y, Llansó L, Esteller D, Doncel-Moriano A, Mesa A, Rodríguez A, Sarto J, Martínez-Hernández E, Vlagea A, Egri N, Filella X, Morales-Ruiz M, Yagüe J, Soriano A, Graus F, García F. Increased CSF levels of IL-1 β , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e821.
https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000821
 41. Benamer K, Agarwal A, Auld SC, Butters MP, Webster AS, Ozturk T, Howell JC, Bassit LC, Velasquez A, Schinazi RF, Mullins ME, Hu WT. Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2016-2021.
https://doi.org/10.3201/eid2609.202122
 42. Taha MK, Deghmane AE. Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):399.
https://doi.org/10.1186/s13104-020-05241-9
 43. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020;94(22):959-969.
https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009566
 44. Haji Akhouni F, Sahraian MA, Naser Moghadas A. Neuropsychiatric and cognitive effects of the COVID-19 outbreak on multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102164.
https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102164
 45. Veerapandyan A, Wagner KR, Apkon S, McDonald CM, Mathews KD, Parsons JA, Wong BL, Eichinger K, Shieh PB, Butterfield RJ, Rao VK, Smith EC, Proud CM, Connolly AM, Ciafaloni E. The care of patients with Duchenne, Becker, and other muscular dystrophies in the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve*. 2020;62(1):41-45.
https://doi.org/10.1002/mus.26902

46. Benny R, Khadilkar SV. COVID-19: Neuromuscular Manifestations. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(Suppl 1):S40-S42. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_309_20
47. Путилина МВ. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *РМЖ.* 2011;19(9):569-573. Putilina MV. Modern ideas about the treatment of anxiety and depressive disorders in chronic brain ischemia. *RMJ.* 2011;19(9):569-573. (In Russ.).
48. Eldeeb MA, Hussain FS, Siddiqi ZA. COVID-19 infection may increase the risk of parkinsonism — Remember the Spanish flu? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:6-7. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.009>
49. Bracaglia M, Naldi I, Govoni A, Brillanti Ventura D, De Massis P. Acute inflammatory demyelinating polyneuritis in association with an asymptomatic infection by SARS-CoV-2. *J Neurol.* 2020;267(11):3166-3168. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10014-2>
50. Pinto AA, Carroll LS, Nar V, Varatharaj A, Galea I. CNS inflammatory vasculopathy with antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e813. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000813>
51. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(12):e1754-e1759. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010111>
52. Торшин ИЮ, Громова ОА, Захарова ИН, Максимов ВА. Хемомикробиомный анализ Лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;164(4):111-121. Torshin IYu, Gromova OA, Zakharova IN, Maksimov VA. Chemomicrobiome analysis of Lactitol. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2019;164(4):111-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121>
53. Kachuri L, Francis SS, Morrison M, Wendt GA, Bossé Y, Cavazos TB, Rashkin SR, Ziv E, Witte JS. The landscape of host genetic factors involved in infection to common viruses and SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020. Accessed Nov 23, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273301> <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20088054>
54. Kumata R, Ito J, Takahashi K, Suzuki T, Sato K. A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol.* 2020;18(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-00785-5>
55. Zhang Z, Ye S, Wu A, Jiang T, Peng Y. Prediction of the Receptorome for the Human-Infecting Virome. *Virus Sin.* 2020. Accessed Nov 23, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385468> <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00259-6>
56. Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(7):589-593. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.007>
57. Maggi F, Bendinelli M. Human anelloviruses and the central nervous system. *Rev Med Virol.* 2010;20(6):392-407. <https://doi.org/10.1002/rmv.668>
58. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). (утв. Минздравом России). Ссылка активна на 23.11.2020. <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/65400.html> *Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)».* Versiya 9 (26.10.2020). (utv. Minzdravom Rossii). Accessed Nov 23, 2020. (In Russ.). <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/65400.html>
59. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ, Семенов ВА, Рудаков КВ. Оптимизация выбора схем нейропротекторной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):42-50. Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Semenov VA, Rudakov KV. Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(8):42-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142>

Поступила 17.09.2020

Received 17.09.2020

Принята в печать 22.09.2020

Accepted 22.09.2020