

Неврологические Осложнения При Кароновирусной Инфекции

**Маджидова Ё. Н., Садыкова Г. К., Максудова Х. Н., Нурмухамедова М. А., Эргашева Н. Н.,
Рузимурадов М. О.**

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Аннотация

в подавляющем большинстве случаев COVID-19 представляет собой респираторную инфекцию, которая вызывает жар, боли, усталость, боль в горле, кашель и в более тяжелых случаях, одышку и респираторный дистресс. Однако теперь мы понимаем, что COVID-19 может также инфицировать клетки за пределами дыхательных путей и вызывать широкий спектр симптомов от желудочно-кишечных заболеваний (диарея и тошнота) до сердечно-сосудистых заболеваний. В данной статье рассмотрены неврологические осложнения при короновирусной инфекции.

Ключевые слова:

COVID-19, неврологические осложнения, нейроковид, литературный обзор, нейрореабилитация.

Актуальность: Становится все более очевидным, что коронавирус может вызвать широкий спектр неврологических проблем. Эти проявления можно рассматривать как прямое воздействие вируса на нервную систему, паразиотическое или постинфекционное иммуноопосредованное заболевание, а также неврологические осложнения системных эффектов COVID-19 [1,2]. Мозг традиционно был органом-мишенью при различных инфекционных и критических заболеваниях, либо как прямое поражение, либо как вторичный результат инфекции. Помимо центральной нервной системы (ЦНС), периферическая нервная система (ПНС) особенно уязвима во время иммуноопосредованных заболеваний, связанных с инфекциями, и длительная иммобилизация во время критической госпитализации также может серьезно повлиять на нервы и мышцы [3,4].

Более серьезные неврологические симптомы обычно наблюдались у пациентов с более тяжелым поражением дыхательных путей, но, опять же, трудно определить, отражает ли это прямое неврологическое поражение или наличие общих сопутствующих заболеваний, таких как гипертензия, диабет или ожирение. В дополнение к этому начинают появляться отдельные случаи более серьезных неврологических состояний, связанных с COVID-19, включая

потенциальные случаи энцефалита или энцефалопатии, острого диссеминированного некротического энцефаломиелита и синдрома Гийена-Барре. Рекомендуется соблюдать осторожность, чтобы врачи могли отличить случаи, когда неврологические заболевания напрямую связаны с COVID-19, от тех, которые проявляются как неэтиологические сопутствующие заболевания.

Методы и материалы:

Мы систематически искали литературу через Pubmed, основываясь на поиске комбинации ключевых слов: Covid 19, коронавирус, неврологические расстройства, инсульт, осложнения, нейрореабилитация. Также были просмотрены ссылки на найденные статьи. Отчеты о случаях, серии случаев, редакционные статьи, обзоры, исследования случай-контроль и когортные исследования были оценены, и соответствующая информация была извлечена. Повторяющиеся публикации были исключены из дальнейшей оценки. Списки литературы всех статей, которые соответствовали критериям, и ссылки на соответствующие обзорные статьи были изучены для выявления исследований, которые могли быть пропущены при поиске в базе данных.

Результаты:

Поражение центральной и периферической нервной системы может быть связано с гипоксией и эндотелиальным повреждением, неконтролируемой иммунной реакцией и воспалением, дисбалансом электролитов, состоянием гиперкоагуляции и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, септическим шоком и / или полиорганной недостаточностью [5]. Некоторые неврологические заболевания связаны со слабостью мышц, отвечающих за глотание (бульбарный парез), слабостью дыхательных мышц или слабостью сердечной мышцы (как при заболеваниях двигательных нейронов или некоторых миопатиях). Эти факторы увеличивают риск более тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Наиболее частыми симптомами в начале болезни являются жар, кашель, миалгия или утомляемость; менее частыми симптомами являются выделение мокроты, головная боль, кровохарканье и диарея. Постулируется модель распространения нейронов при инвазии коронавируса, в которой вирус поражает периферический нейрон и полагается на механизм активного транспорта, синаптические терминалы и ретроградный транспорт к телу нейрональной клетки в отдаленных областях мозга [7, 8]. После того, как вирус обосновался в головном мозге, появились свидетельства распространения по нейротрансмиттерным путям, таким как серотонинергическая система дорсального шва или гематогенно через пространства Вирхова-Робина. Предыдущие исследования показали, что как SARS-CoV, так и MERS напрямую вызывают гибель нейронов в дыхательном центре в продолговатом мозге за счет активации цитокинового ответа IL-1, IL-6 и TNF альфа, возможно, посредством

воспалительной реакции или аутофагии. Однако эти наблюдения проводились с SARS, и потребуются дальнейшие исследования, чтобы определить, применимы ли они также к новому вирусу SARS-CoV-2.

Инсульт, являющийся краеугольным камнем неотложной неврологической ситуации и основной причиной смертности и инвалидности, не должен игнорироваться за счет чрезвычайных мер, принимаемых сообществом и здравоохранения в связи с COVID-19 [9]. Инсульт - это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), которое характеризуется внезапным (в течение нескольких минут, реже - часами) возникновением очаговых неврологических симптомов (моторных, речевых, сенсорных, координационных, зрительных и других нарушений) и / или церебральных нарушений. (изменения сознания, головная боль, рвота и т. д.), которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти пациента в короткие сроки по причине цереброваскулярного происхождения.

Выделяют две клинико-патогенетические формы инсульта:

- 1) Ишемический инсульт (инфаркт головного мозга) вследствие острой очаговой ишемии головного мозга, приводящий к инфаркту (зоне ишемического некроза) головного мозга;
- 2) Геморрагический инсульт (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние) из-за разрыва внутримозгового сосуда и проникновения крови в паренхиму головного мозга или разрыва артериальной аневризмы с субарахноидальным кровоизлиянием. ОНМК также включает преходящие цереброваскулярные нарушения, которые характеризуются внезапным появлением очаговых неврологических симптомов, которые развиваются у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, атеросклероз, фибрилляция предсердий, васкулит и т. д.), которые делятся несколько минут, реже час, но не более 24 часов и заканчиваются полным восстановлением нарушенных функций.

Однако очевидная связь COVID-19 и инсульта, вероятно, связана с тем, что оба заболевания имеют схожие факторы риска. Существует достаточно доказательств того, что тяжесть инфекции COVID-19 у людей напрямую связана с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, сахарный диабет и пожилой возраст, предрасполагающий к заболеванию крупных сосудов.

Термин «факторы риска» относится к характеристикам образа жизни и условий жизни, а также организма человека, которые не являются причинами заболеваний, но увеличивают вероятность их возникновения.

Энцефалит - это воспаление паренхимы головного мозга, обычно вызванное инфекцией или иммунной защитой организма. Хотя, строго говоря, это патологический диагноз, для практических целей принимаются клинические доказательства воспаления головного мозга,

такие как плейоцитоз спинномозговой жидкости, изменения изображений или очаговые аномалии на ЭЭГ. Обнаружение вируса в спинномозговой жидкости само по себе не является диагнозом энцефалита, если нет признаков воспаления головного мозга [10].

Энцефалопатия - это патобиологический процесс в головном мозге, который обычно развивается в течение нескольких часов или дней и может проявляться изменением личности, поведения, познания или сознания (включая клинические проявления делирия или комы) [11].

Крупнейшее на сегодняшний день исследование [12] из Ухани, Китай, ретроспективно описало 214 пациентов с COVID-19, из которых 53 (25%) имели симптомы со стороны ЦНС, включая головокружение 36 пациентов (17%), головную боль 28 (13%), и нарушение сознания 16 (7%), 27 (51%) пациентов с симптомами ЦНС имели тяжелое респираторное заболевание, но подробностей было немного. Во французской серии из 58 пациентов интенсивной терапии с COVID-19 49 (84%) имели неврологические осложнения, в том числе 40 (69%) с энцефалопатией и 39 (67%) с признаками кортикоспинального тракта [13]. МРТ у 13 пациентов показала лептоменингеальное усиление у восьми острое ишемическое изменение у двух; Обследование ЦСЖ у семи пациентов не выявило плейоцитоза. У 15 (33%) из 45 выписанных пациентов был дизэхспективный синдром. Кроме того, появились сообщения о некоторых случаях, в том числе о женщинах с энцефалопатией с изменениями изображения, соответствующими острой некротизирующей энцефалопатии [14], и о смертельном случае, когда вирусные частицы были обнаружены в эндотелиальных клетках и нервной ткани, хотя не было никаких указаний на то, было ли это связанные с воспалением [15].

Большинство пациентов с периферическими невропатиями без дополнительных заболеваний, за исключением нескольких конкретных категорий, не имеют дополнительных рисков, связанных с COVID-19. Синдром Гийена-Барре - это острые полирадикулопатия, характеризующаяся быстро прогрессирующей симметричной слабостью конечностей, арефлексией при осмотре, сенсорными симптомами и, у некоторых пациентов, слабостью лица, хотя существует несколько вариантов [16]. В обсервационном исследовании 214 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 у 8,9% наблюдались симптомы периферической нервной системы (ПНС), включая гипогевзию, гипосмию, гипоплазию и невралгию. Наиболее частыми жалобами были гипогевзия и гипосмия [17]. Потеря обоняния (аносмия) и вкуса (агевзия) появились как общие симптомы COVID-19, либо с другими признаками, либо изолированно, что позволяет предположить, что они могут быть полезными диагностическими маркерами [18]. Исследование 259 пациентов [19], в том числе 68 с положительным результатом на SARS-CoV-2, показало, что ненормальный запах и вкус были тесно связаны с COVID-19. В европейском исследовании обонятельная дисфункция была зарегистрирована у 357 (86%) из 417 пациентов с COVID-19; 342 человека (82%) сообщили о

нарушении вкуса [20]. Об этих симптомах сообщалось чаще у пациентов с COVID-19, чем у исторической когорты пациентов с гриппом [21]. Также был обнаружен субклинический дефицит запаха, вкуса или того и другого [22, 23, 26].

Обсуждение.

В нашем повествовательном обзоре обобщены до сих пор документированные неврологические осложнения COVID-19, затрагивающие центральную и периферическую нервную систему. Неврологические проявления включают головокружение, головную боль, миалгию, гипогезию и гипосмию, но также подчеркивают менее распространенные, но более серьезные расстройства, включая полинейропатию, миозит, цереброваскулярные заболевания и редко энцефалит. У пациентов с невропатией, цереброваскулярным заболеванием или острым диссеминированным энцефаломиелитом, у которых повреждение, вероятно, вызвано реакцией хозяина на вирусную инфекцию, установить причинно-следственную связь еще сложнее, особенно если пациенты присутствуют после того, как вирус был выведен из носоглотки. Будут полезны определения клинических случаев COVID-19, основанные на анамнезе и типичных результатах визуализации грудной клетки и исследований крови [24, 25].

Инфаркт головного мозга, как правило, является результатом взаимодействия множества разнообразных этиопатогенетических факторов, которые можно разделить на местные и системные:

1) локальные: морфологические изменения брахиоцефальных или внутримозговых артерий, атеросклеротические поражения сосудов дуги аорты и др. церебральные артерии, поражение сердца как источник тромбоэмболического инфаркта мозга, фиброзно-мышечная дисплазия стенок брахиоцефальных и церебральных артерий, артериит, изменения шейного отдела позвоночника, аномалии строения сосудов шеи и головного мозга и др.

2) системные факторы: нарушения центральной и церебральной гемодинамики, коагулопатия, полицитемия, отдельные формы лейкемии, гиповолемия и др. В каждом втором случае причиной внутримозгового нетравматического кровоизлияния является артериальная гипертензия, церебральная амилоидная ангиопатия составляет около 10-12%, около 10% связаны с использованием антикоагулянтов, 8% вызваны опухолями, а на все другие причины приходится около 20%. Внутримозговые кровоизлияния могут развиваться как в результате разрыва сосуда, так и при диапедезе, обычно на фоне перенесенной ранее артериальной гипертензии. Оценка риска, немедикаментозная терапия и профилактическое консультирование должны проводиться у всех пациентов с неврологическими расстройствами, независимо от типа и тяжести заболевания, в соответствии с вышеуказанными принципами. Эти действия особенно важны для пациентов с артериальной

гипертензией и клиническими проявлениями атеросклероза любой локализации.

Выводы:

Таким образом, повышенный биомедицинский интерес к проблеме COVID-19 объясняется его высокой контагиозностью, вариабельной симптоматикой, тяжелым течением и полиорганной недостаточностью при пандемии, критическим значением состояния нервной системы. Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с COVID-19, еще предстоит изучить. Чтобы предсказать исход COVID-19, необходимы дальнейшие целенаправленные исследования для оценки функционального состояния центральной нервной системы и разработки индивидуального подхода к терапии.

Использованная литература

1. N.N.Ergasheva, D.N. Khidoyatova, Ya.N. Madjidova, M.M. Yuldasheva, Xodjaeva Z.A.Neurological disorders in patients underwent covid-19 European Journal of Molecular &Clinical Medicine, Volume 08, Issue 02, 2021, 256-262.
2. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. 2020. https://media.tghn.org/medialibrary/2020/06/Li_2020_Preprint_Acute_cerebrovascular_disease_COVID19.pdf (preprint).
3. Covid-19 - Navigating the Uncharted. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR N Engl J Med. 2020 Mar 26; 382(13):1268-1269.
4. Kieseier BC, Lehmann HC, Meyer Zu Hörste G. Autoimmune diseases of the peripheral nervous system/Autoimmun Rev. 2012 Jan; 11(3):191-5.
5. Rubinos C, Ruland S. Neurologic Complications in the Intensive Care Unit/Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 Jun; 16(6):57.
6. Mao L. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020
7. Cui J., Li F., Shi Z-L Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019; **17**: 181-192
8. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem. Neurosci. 2020;11(7):995–998.
9. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J. Med. Virol. 2020

10. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and potential solutions of stroke care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *Stroke.* Epub ahead of print 31 March 2020. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.
11. Solomon T, Michael BD, Smith PE. Management of suspected viral encephalitis in adults—Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012; 64:347–373
12. Slooter AJ, Otte WM, Devlin JW. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1020–1022.
13. Mao L, Jin H, Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020
14. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020; 382:2268–2270.
15. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020https://doi.org.10.1148/radiol.2020201187 published online March 31.
16. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) *J Med Virol.* 2020; 92:699–702.
17. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016; 388:717–727
18. Xu X.W. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606
19. Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. The Covid-19 pandemic and otolaryngology: what it comes down to? *Laryngorhinootologie.* 2020; 99:287–291.
20. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30297-8. published online April 15
21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Santi DR. 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.* 2020https://doi.org.10.1007/s00405-020-05965-1 published online April 6.
22. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020 https://doi.org.10.1111/ene.14273 published online April 22.

-
23. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 <https://doi.org/10.1002/alr.22587> published online April 17
24. Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. Clin Microbiol Infect. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.017> published online May 25.
25. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. Stroke Vasc Neurol 2020: svn-2020-000382. DOI: 10.1136/svn-2020-000382.
26. NHS England and NHS Improvement. Clinical guide for the management of stroke patients during the coronavirus pandemic.