

Оглавление

Список сокращений.....	6
Введение.....	8
Нейротропный потенциал SARS-CoV-2.....	9
Патофизиология поражений нервной системы при COVID-19.....	9
Классификация и кодирование COVID-ассоциированных поражений нервной системы в рамках МКБ-10.....	15
Примеры формулировки диагнозов.....	17
Периодизация клинических проявлений и лабораторных признаков COVID-19.....	18
Неврологические проявления COVID-19 в остром периоде.....	19
Нарушения со стороны центральной нервной системы.....	20
Поражение периферической нервной системы.....	27
Поражение мышц.....	28
Постковидный синдром.....	31
История появления термина. Определение.....	31
Патогенез постковидного синдрома.....	31
Патофизиология поражения центральной нервной системы в постковидном синдроме.....	34
Лабораторная и инструментальная диагностика.....	35
Клинические проявления постковидного синдрома.....	36
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).....	36
Когнитивные нарушения.....	37
Болевые расстройства.....	38
Психоэмоциональные нарушения: депрессия, тревога и нарушения сна.....	39
Пароксизмальные расстройства.....	40
Нейродегенеративные процессы.....	41
Синдром хронической усталости.....	42
Особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19.....	43
ОНМК.....	43

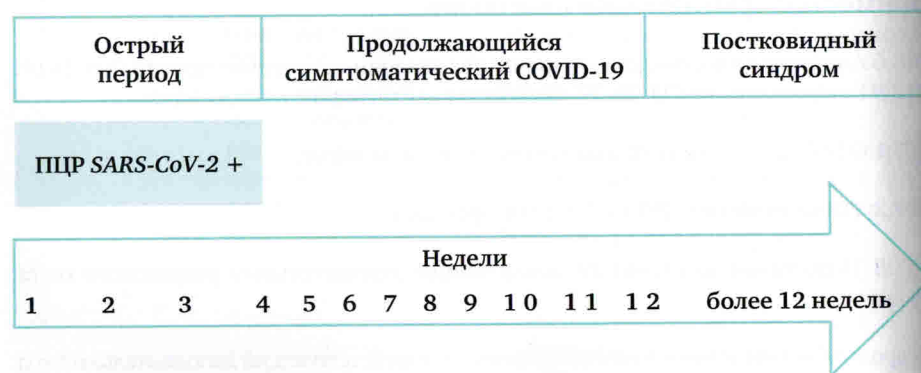
Пациенты, нуждающиеся в консультации неврохирурга/нейрохирургическом лечении.....	45
Рассеянный склероз.....	49
Эпилепсия.....	50
Нервно-мышечные заболевания.....	50
Диабетическая полиневропатия.....	51
Нейроофтальмологическая патология.....	52
Терапия неврологических больных после перенесенного COVID-19.....	54
Общие принципы терапии COVID-ассоциированных неврологических осложнений.....	54
Терапия когнитивных нарушений.....	55
Лечение астенических расстройств.....	61
Коррекция тревожных и депрессивных расстройств после перенесенного COVID-19.....	63
Принципы терапии вегетативных расстройств в постковидном периоде.....	68
Лечение скелетно-мышечной боли.....	68
Вакцинация.....	69
Реабилитационное лечение.....	71
Общие принципы.....	71
Сроки начала и этапы реабилитации.....	72
Физиотерапевтические методы лечения.....	76
Лечебная гимнастика.....	78
«Круг здоровья» центральной нервной системы — интегративный подход к реабилитации.....	79
Диспансерное наблюдение.....	79
Направление на санаторно-курортное лечение.....	80
Зарегистрированные неврологические нежелательные явления, связанные с вакцинацией против SARS-CoV-2.....	83
Заключение.....	87

Периодизация клинических проявлений и лабораторных признаков COVID-19

Согласно классификации Национального института здоровья Великобритании, выделяют (схема 5):

- **острое состояние**, когда симптомы COVID-19 сохраняются не более 4 недель;
- **продолжающийся симптоматический COVID-19**, если симптомы сохраняются от 4 до 12 недель;
- **постковидный синдром**. Согласно определению ВОЗ от 10.2021, постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Код U08.9 используется для записи более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который влияет на состояние здоровья человека.

Схема 5. Периодизация COVID-19



Неврологические проявления COVID-19 в остром периоде

Распространенность неврологических проявлений COVID-19 может быть недооценена в связи с приоритетным вниманием к респираторным симптомам. Тем не менее неврологические симптомы иногда могут предшествовать типичным респираторным признакам, а также быть единственными клиническими проявлениями коронавирусной инфекции (схемы 6, 7).

Схема 6. Механизмы неврологических проявлений COVID-19

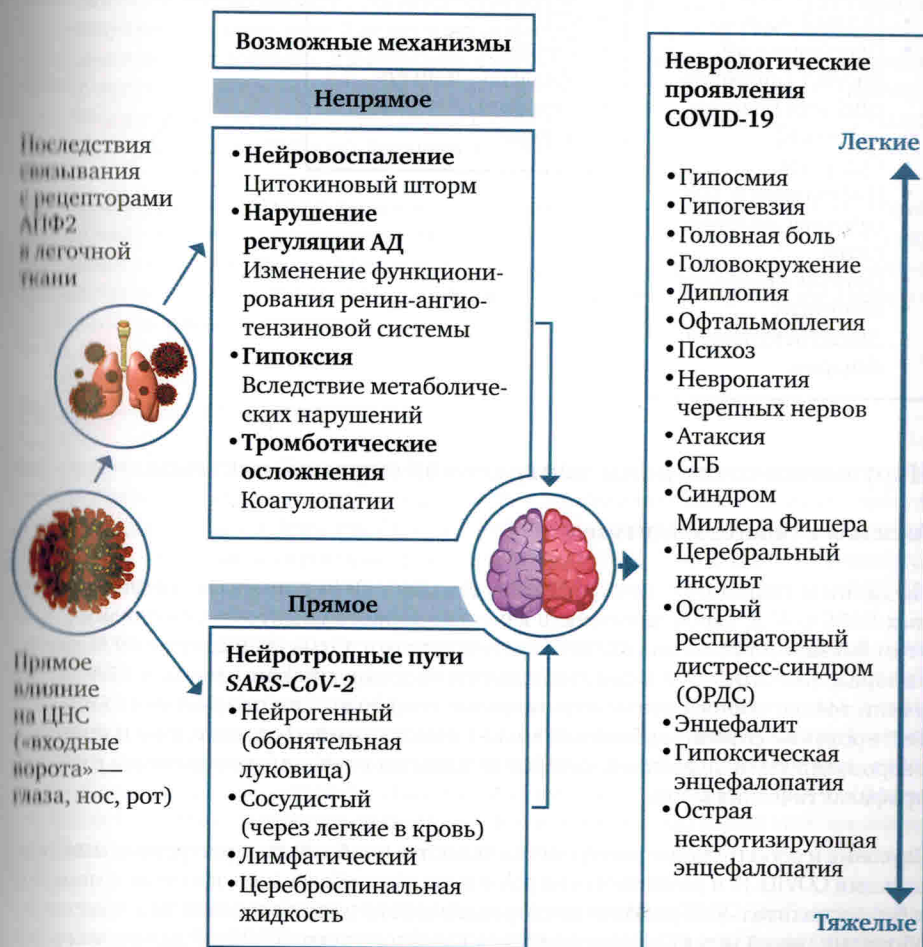
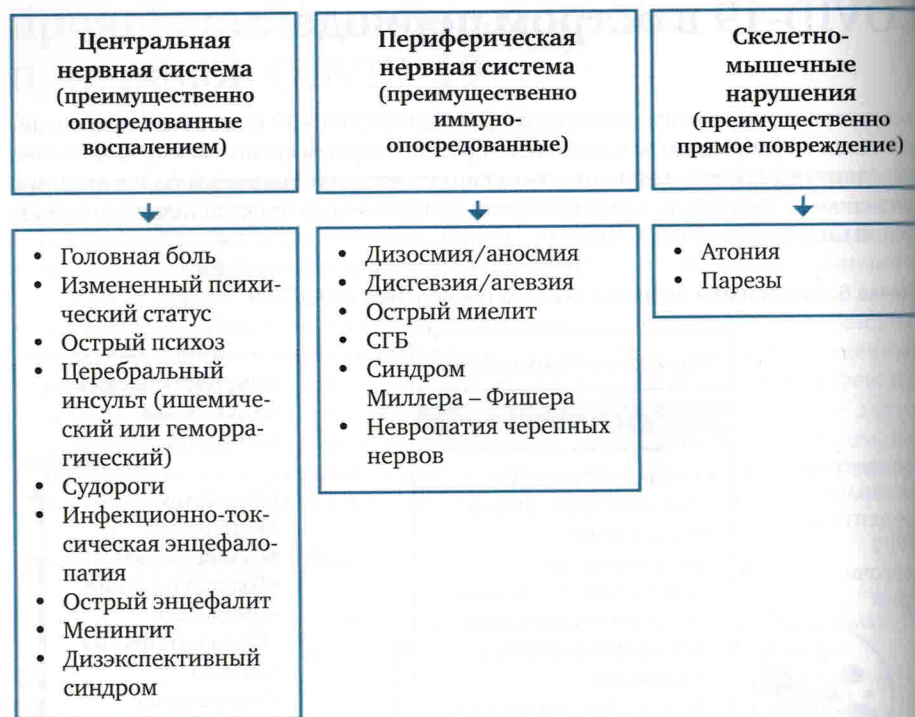


Схема 7. COVID-19 и наиболее распространенные неврологические проявления

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Аносмия и гипогевзия/агевзия

По данным эпидемиологических исследований, 83 % пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, имели аносмию в качестве первого симптома заболевания, при этом большинство из них (2/3) были женщинами. Отмечается, что в 40 % случаев заражение SARS-CoV-2 сопровождается поствирусной аносмией, а 25 % детей имели только обонятельные или вкусовые симптомы при проявлении COVID-19. Тестирование функции обоняния может помочь раннему выявлению пациентов с коронавирусной инфекцией, которые нуждаются в лечении или изоляции в рамках профилактических мер.

Вкусовые и обонятельные расстройства являются наиболее распространенными симптомами COVID-19 и развиваются на ранних стадиях заболевания, при этом возникают и без воспалительной реакции со стороны полости носа. Снижение или изменение обоняния/вкуса может рассматриваться как биомаркер COVID-19 для раннего вы-

явления инфицирования. У четверти пациентов обонятельная и вкусовые функции восстанавливаются в течение 2 недель после разрешения типичных респираторных симптомов. Как правило, гипосмия регрессирует полностью, а аносмия может быть достаточно стойкой или трансформируется в искажение запахов, составляя симптомокомплекс постковидного синдрома.

Нарушение обоняния при COVID-19 связано с повреждением не самих респираторно-обонятельных нейронов, а окружающих их поддерживающих клеток. Последние важны для питания и поддержания жизнедеятельности нервных клеток, которые в этом случае перестают нормально функционировать и распознавать запахи. Кроме того, существует гипотеза, что увеличивается количество недифференцированных, «незрелых» нейронов, которые еще не умеют правильно распознавать запахи, и именно из-за них возникает искаженное обоняние. У каждого пациента искажение индивидуально по характеру. У некоторых инфицированных SARS-CoV-2 выявляются и изменения в гиппокампе. Взаимосвязь с обонятельными нарушениями в данном случае прослеживается на анатомо-физиологическом уровне, так как за восприятие и анализ запахов отвечает участок рядом с гиппокампом — именно поэтому некоторые запахи вызывают стойкую эмоциональную память.

Коронавирусная инфекция вызывает не только аносмию и ухудшение вкусовых ощущений, но и изменение чувствительности в ротовой полости при отсутствии заложенности носа. Данное явление называется нарушением хеместезиса — химического чувства, которое проявляется, например, специфическим ощущением жжения во рту или мятного «холодка».

Головная боль и головокружение

После лихорадки, кашля, миалгии/усталости и одышки головная боль является пятым наиболее частым симптомом COVID-19 и может выступать в качестве дебюта заболевания. Головная боль при COVID-19 наблюдается в 14–16 % случаев, предполагается и более высокая распространенность — до 25 %. Головная боль считается неспецифическим симптомом любой вирусной инфекции, в том числе и COVID-19.

Головная боль при COVID-19 имеет умеренную или выраженную интенсивность, пульсирующий или давящий характер с двусторонней локализацией в височно-теменной, лобной или периорбитальной областях, усиливается при наклоне головы. Характер боли может меняться, что может отражать течение коронавирусной инфекции, в частности ухудшение: в начальной фазе преобладает диффузная боль, умеренная по интенсивности, она связана с системной вирусной инфекцией; через 7–10 дней головная боль может осложниться светобоязнью и ригидностью мышц шеи, что может указывать на цитокиновый шторм.

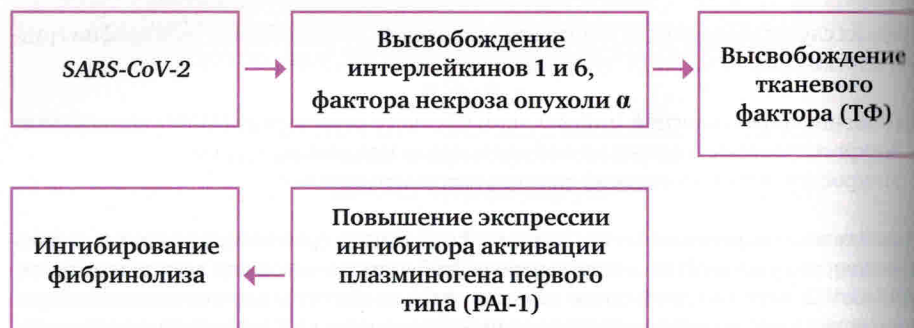
Головокружение встречается у каждого десятого пациента с COVID-19. Головокружение с внезапным началом может наравне с головной болью стать первым симптомом

Клинические проявления постковидного синдрома

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)

Большинство случаев инсульта, связанных с COVID-19, происходят на ранних стадиях этого заболевания. Тем не менее исследования показали, что коронавирусная инфекция вызывает длительные протромботические эффекты (схема 11).

Схема 11. Формирование протромботического состояния при COVID-19



Повреждение эндотелиальных клеток, возникающее в результате цитокинового шторма, вызывает высвобождение фактора Виллебранда (vWF), способствующего адгезии тромбоцитов к эндотелию. Воспаление эндотелия во время вирусной инфекции также может дестабилизировать атеросклеротическую бляшку, вызывая тромботический инсульт, даже в случае легкого поражения артериальных сосудов.

Некоторые протромботические изменения могут сохраняться даже через несколько месяцев после заражения коронавирусом. Исследование 52 пациентов с COVID-19 показало, что потенциал образования тромбина *ex vivo* у пациентов оставался повышенным через 4 месяца после выписки. Экспрессия PAI-1 была повышена как при поступлении, так и через 4 месяца после выздоровления. Повышенные концентрации vWF, фибриногена, D-димера и тромбин-антитромбинового комплекса отмечались на момент госпитализации, но нормализовались через 4 месяца, однако фактор VIII оставался повышенным, что может объяснить устойчивое гиперкоагуляционное состояние у выздоравливающих пациентов с COVID-19. По факту случаи отсроченного инсульта, связанного с COVID-19, хотя и редки, но были задокументированы в литературе. Исследование 18 мужчин в возрасте до 50 лет с бессимптомной инфекцией показало, что медиана между начальной инфекцией и инсультом составляет 54,5 дня. Тем не менее сохраняющееся повышение значений протромботических факторов, таких как фактор VIII, PAI-1,

и потенциала образования тромбина *ex vivo* свидетельствует о длительном риске ишемических событий, связанных с вирусом.

В настоящее время считается, что SARS-CoV-2 может вызывать неконтролируемое повышение артериального давления, что является важным патофизиологическим механизмом развития геморрагического инсульта. Рецептор аАПФ-2, обнаруженный в гладких мышцах легких и головного мозга, а также в эндотелиальных клетках, является мишенью связывания спайкового (S) белка SARS-CoV-2. Связываясь с АПФ-2, вирус проникает в клетки и уничтожает АПФ-2 посредством эндоцитоза. АПФ-2 расщепляет ангиотензин I на ангиотензин 1–9, который в конечном итоге распадается до ангиотензина 1–7 под действием АПФ. АПФ-2 также расщепляет ангиотензин II на ангиотензин 1–7. Ангиотензин II действует как вазоконстриктор, одновременно стимулируя воспаление. Снижение доступного АПФ-2 увеличивает количество ангиотензина II и снижает количество ангиотензина 1–7, тем самым усиливая вазоконстрикцию и воспаление, что в конечном итоге приводит к гипертензии и, возможно, к геморрагическому инульту.

Исследования показали, что геморрагический инсульт, связанный с COVID-19, менее распространен, чем ишемический инсульт. Частота внутречерепных кровоизлияний (ВЧК) составляет примерно ¼ от количества случаев ишемического инсульта. Было обнаружено, что геморрагический инсульт, хотя он и является менее частым последствием COVID-19, в значительной степени связан с инфекцией SARS-CoV-2, при этом инфицированные пациенты подвергались большему риску смерти с учетом остальных равнозначных сопутствующих факторов. Пациенты с COVID-19 чаще используют антикоагулянты из-за повышенного риска тромботических событий. Учитывая тот факт, что значительно больший процент инфицированных пациентов с ВЧК (69,8 %) получали антикоагулянты по сравнению с неинфицированными пациентами группы контроля (55,4 %), это может быть отчасти связано с применением данных препаратов. Также было показано, что связанный с COVID-19 тромбоз мозговых венозных синусов может привести к развитию геморрагического инсульта.

Когнитивные нарушения

В постковидном периоде характерно развитие стойких когнитивных симптомов. Среди неврологических нарушений, вызванных SARS-CoV-2, наиболее распространенными симптомами являются когнитивная дисфункция, определяемая как «туман в голове», а также усталость. Согласно исследованию клиники Neuro-COVID-19, «мозговой туман» был наиболее стойким (>6 недель) неврологическим симптомом у выживших пациентов (81 %) без истории тяжелого заболевания, гипоксии или нарушения дыхания. Этот симптом сохранялся в течение 5 месяцев, при этом у женщин он наблюдался чаще, чем у мужчин (2,3:1). Было обнаружено, что влияние на когнитивные функции проявляется преимущественно в виде трудностей с концентрацией и дефицита внимания.

У пациентов с «мозговым туманом», прошедших когнитивное тестирование в рамках другого исследования, наблюдался дефицит кратковременной памяти (32 %) и внимания (27 %). Исследования показали, что «мозговой туман» может представлять собой подострую форму постковидной энцефалопатии. Кроме того, повышенный уровень антинуклеарных антител (титр > 1:160) был более распространен в когорте длительно болеющих по сравнению с общей популяцией (33 % против 5 %), что свидетельствует об аутоиммунной этиологии когнитивных симптомов в отсроченном периоде COVID-19. Помимо прямых цитотоксических эффектов нейрональной инфекции инвазия SARS-CoV-2 в ЦНС активирует патрулирующую микроглию. Считается, что SARS-CoV-2 в микроглии вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, протеаз и нейротропных факторов, что приводит к временному или длительному вторичному повреждению ЦНС. Одним из предполагаемых механизмов стойкой дисфункции после легкой формы COVID является нейровоспаление, вызывающее метаболические поражения. Хьюгон с соавт. показали, что гипометаболизм в поясной коре был связан со снижением исполнительного контроля и потерей внимания у пациента с легкой формой COVID в анамнезе. Аналогичным образом исследование ПЭТ, включившее 7 пациентов со стойкими когнитивными и эмоциональными нарушениями через 6 месяцев после COVID-19, выявило гипометаболизм в лобной, передней поясной и островковой коре, а также в хвостатом отделе.

Результаты этих исследований показывают, что COVID-19 может оказывать длительное негативное влияние на нейрональные сети. Некоторые авторы также предположили, что нейровоспаление, вызванное легким течением коронавирусной инфекции, может привести к нейродегенеративным заболеваниям. Соответственно, рекомендуется длительное наблюдение за всеми пациентами, которые испытывают неврологические расстройства во время инфекции COVID-19, для выявления стойких симптомов.

Болевые расстройства

Головная боль описана в источниках как наиболее распространенный неспецифический неврологический симптом, выявляемый у пациентов с COVID-19.

Зарегистрированная частота этого симптома широко варьируется — от 6 до 20 %. В среднем головная боль, связанная с COVID-19, начиналась в течение 24 часов после заражения и продолжалась около 7 дней. Однако у 13 % пациентов головная боль сохранялась более 1 месяца. Постоянные головные боли, связанные с COVID-19, также были задокументированы Сагоппа с соавт. у 28 из 74 пациентов через 6 недель после госпитализации.

Головная боль в рамках постковидного синдрома, по данным клинических наблюдений, характеризуется достаточно высокой интенсивностью (7 баллов из 10 по числовой рейтинговой шкале — ЧРШ), средней продолжительностью 7 часов в день, значительно чаще двусторонней локализацией и резистентностью к анальгетикам. Кроме того, пациенты с COVID-19 часто сообщают о головной боли, сопровождаемой аномальными

сенсорными и системными симптомами, такими как аносмия и агевзия, а также желудочно-кишечными жалобами, в частности диареей. Точный патофизиологический механизм головной боли, связанной с COVID-19, остается неясным. Тем не менее активация окончаний тройничного нерва, перепроизводство провоспалительных цитокинов, прямое вторжение в ЦНС, как в случае энцефалита, а также опосредованная вирусом гиперкоагуляция и гипоксия рассматриваются как возможные механизмы в условиях COVID-19. При этом пациенты с головной болью имели более низкие показатели смертности, а также более низкие уровни биомаркеров воспаления, включая ИЛ-6, прокальцитонин, СРБ и ферритин.

Пациенты с мышечно-скелетной болью, согласно недавно опубликованным данным, составляют от 4,6 до 23,6 % всех больных с постковидным синдромом. На практике можно обнаружить несколько типов алгического синдрома у одного пациента. Так, в недавно завершеном наблюдательном исследовании АЛЬКОР наиболее частым оказалось сочетание боли в области нижней части спины, артралгии и головной боли. У части пациентов болевые ощущения возникли *de novo* (в исследовании АЛЬКОР — у 13,3 % обследованных) — это свидетельствует о том, что инфицирование SARS-CoV-2 возможно рассматривать как отдельный независимый фактор хронизации болевого синдрома.

Психэмоциональные нарушения: депрессия, тревога и нарушения сна

COVID-19 связан со значительным увеличением частоты психических расстройств. Метаанализ 31 исследования инфицированных пациентов выявил распространенность депрессии, тревоги и нарушений сна у 45, 47 и 34 % соответственно. Ретроспективное когортное исследование 273 618 выживших после COVID-19 пациентов показало, что тревога и депрессия являются наиболее часто упоминаемыми жалобами (22,82 %), возникающими чаще через 3–6 месяцев после заражения. Исследователи обнаружили, что женщины и пациенты более молодого возраста были более предрасположены к психэмоциональным расстройствам.

У большинства инфицированных пациентов, страдающих депрессией, тревогой и нарушениями сна, наблюдается легкая степень выраженности симптомов. По данным исследований, легкая депрессия наблюдается в 33 % случаев, умеренная — в 14 %, тяжелая — в 7 %. Аналогичные тенденции наблюдались в отношении симптомов тревоги и нарушений сна: распространенность легкой, умеренной и тяжелой тревожности составила 29, 12 и 6 % соответственно; распространенность легких, умеренных и тяжелых нарушений сна — 20, 16 и 2 % соответственно. Было замечено, что уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6, повышен у лиц с депрессивным расстройством. Повышение воспалительных биомаркеров было связано с тяжестью депрессии и посттравматического стрессового расстройства, как сообщалось в другой работе. Тем не менее в другом исследовании не удалось обнаружить значимой связи между тяжестью депрессивных симптомов и маркерами воспаления.

Считается, что социальная изоляция во время пандемии усугубляет хроническое психическое заболевание. Изоляция и ограниченный доступ к службам охраны психического здоровья, с которыми сталкивается население в целом, могли способствовать росту числа случаев тревоги, депрессии и нарушений сна, обнаруживаемых у пациентов с COVID-19. Хотя некоторые исследования предполагают, что провоспалительное состояние способствует общей депрессии, твердого консенсуса достигнуто не было.

Пароксизмальные расстройства

Расстройства биоэлектрической активности головного мозга, включая эпилептический статус и эпилептиформные разряды на ЭЭГ, были зарегистрированы у пациентов на фоне COVID-19. При исследовании изменений ЭЭГ инфицированных пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, эпилептиформные разряды были выявлены в 37,9 % случаев.

Однако несколько исследований показали, что частота впервые выявленных острых приступов, связанных с COVID-19, составляет менее 1 %. При этом некоторые клинические исследования показали, что от 8 до 35 % пациентов, имевших в анамнезе эпилепсию, при инфицировании SARS-CoV-2 отметили увеличение частоты приступов.

Есть сообщения об аномальных ЭЭГ, часто наблюдавшихся у пациентов с COVID-19. В проведенном метаанализе было показано, что у инфицированных пациентов с эпилепсией или судорогами в анамнезе распространенность эпилептиформных разрядов выше, чем у пациентов без такого анамнеза (59,5 % против 22,4 %). Авторы отметили, что пациенты, у которых выявлялись изменения на ЭЭГ, в основном имели измененный психический статус (68,4 %), что может хотя бы частично объяснить данный феномен.

В одном из исследований было продемонстрировано, что у пациентов с COVID-19, имеющих хронические заболевания (например, артериальную гипертензию и сахарный диабет), также отмечались аномальные результаты ЭЭГ. У инфицированных пациентов предполагается многофакторная этиология судорог, поскольку клинические наблюдения выявили наличие гипоксемии, полиорганной недостаточности и метаболических нарушений при судорожном синдроме.

Зарегистрированы судороги у двух пациентов с COVID-ассоциированным энцефалитом (SARS-CoV-2 РНК-позитивная спинномозговая жидкость). Тем не менее прямая нейроинвазия как причина судорог в настоящее время вызывает споры, поскольку в ряде исследований не удалось обнаружить вирусную РНК в спинномозговой жидкости. Повышенные уровни воспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α , были обнаружены у пациентов после острых фебрильных судорог, а нарушение регуляции выброса цитокинов в ответ на инфекцию COVID-19 было предложено в качестве возможной этиологии судорог.

Нейродегенеративные процессы

Существуют четыре возможных патогенетических механизма, которые могут объяснить негативное влияние COVID-19 на ЦНС: прямое воздействие вируса, системное воспаление, дисфункция периферических органов (печень, почки, легкие), цереброваскулярные изменения. В большинстве случаев неврологические проявления COVID-19 могут возникать в результате их сочетания.

Любой один из этих механизмов или их комбинация подвергает выживших после COVID-19 риску развития долгосрочных неврологических последствий, либо усугубляя ранее существовавшее неврологическое расстройство, либо вызывая новое. Это предположение подтверждается данными, которые показывают, что у 1/3 пациентов на момент выписки имеются признаки когнитивных нарушений и моторного дефицита. Это особенно актуально, поскольку COVID-19 наиболее тяжело клинически поражает пожилых людей. Существует совпадение диапазона возраста, когда у людей обычно развивается нейродегенеративное заболевание, и возраста риска инфицирования COVID-19.

COVID-19 связан с тяжелым иммунным ответом и устойчивым повышением уровня системных цитокинов. Системное воспаление способствует снижению когнитивных функций и развитию нейродегенеративных процессов, вследствие этого вероятно, что выжившие после COVID-19 будут испытывать нейродегенерацию в последующие годы.

Существуют доказательства экспериментальных моделей повреждения легких и образцов пациентов с ОРДС, выявляющие роль инфламмосомы NLRP3 в патогенезе и неблагоприятном исходе этого состояния. В соответствии с этим было показано, что белок ORF3a SARS-CoV-2 индуцирует воспалительную активность NLRP3, а вызванная вентиляцией гиперкапния приводит к когнитивным нарушениям, зависимым от NLRP3-инфламмосом. Эта активация и последующая повышенная активность провоспалительных путей, вероятно, оказывают негативное влияние на гомеостаз и функцию головного мозга. Данный вывод основан на эпидемиологических и экспериментальных данных, показавших, что системное воспаление, опосредованное NLRP3, неблагоприятно влияет на полезные иммунные функции в головном мозге и тем самым вызывает накопление связанных с нейродегенерацией патологических белков, таких как фибриллярный амилоид- β .

Таким образом, как периферическая, так и центральная индукция инфламмосомы NLRP3 может непосредственно индуцировать или усугублять нейродегенеративные процессы, которые приводят к функциональным нарушениям при болезни Альцгеймера. Недавнее открытие показало, что NLRP3- и интерлейкин-1 β -опосредованная индукция фосфокиназ и фосфатаз в значительной степени объясняет патологическое образование нейрофибриллярных клубков в экспериментальных моделях таупатии, что указывает на возможность индукции или усугубления нейродегенеративных процессов у пациентов, перенесших COVID-19.