

Кожахметова А.Т.

резидент первого года обучения, специальность
«Инфекционные болезни, в том числе детская»
(ПФ НАО МУС, Республика Казахстан)

Абдыхамирова А.Б.

резидент первого года обучения, специальность
«Инфекционные болезни, в том числе детская»
(ПФ НАО МУС, Республика Казахстан)

Елюбаева Д.А.

резидент первого года обучения, специальность «Инфекционные
болезни, в том числе детская»
(ПФ НАО МУС, Республика Казахстан)

Научный руководитель: врач высшей категории Дукаева Ж.К.
(ПФ НАО МУС, Республика Казахстан)

Тема: COVID-19 ассоциированные неврологические осложнения

В конце 2019 года в городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил возбудителю инфекции официальное название - SARS-CoV-2. В настоящее время, несмотря на количество зараженных и успешно пролеченных пациентов по всему миру, имеется очень мало сведений об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания.

Коронавирусы (Coronaviridae) - это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и животных. Входные ворота возбудителя - эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы

ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы (ЦНС). Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным (ведущий путь передачи), воздушно-пылевым и контактным путями. Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 суток. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном (от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток) периоде заболевания. Диагноз устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинического обследования и результатов лабораторных исследований. К специфической лабораторной диагностике относится выявление РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). К клиническим вариантам и проявлениям COVID-19 относятся острая респираторная вирусная инфекция, пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок. Возможные осложнения: острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, септический шок, геморрагический синдром на фоне снижения тромбоцитов крови, полиорганская недостаточность (нарушение функций многих органов и систем). При этом описанные осложнения проявляются в ходе течения заболевания, а данные по отдаленным осложнениям отсутствуют. Как SARS-CoV-2 попадает в ЦНС? Последние данные по исследованию нейровирулентности SARS-CoV-2, представленные в статье пакистанских ученых, говорят о том, что вирус проникает только в клетки, на мембране которых есть рецепторы к ACE2. Для того чтобы определить экспрессию ACE2 в нервной ткани, был проведен поиск по базам данных белков человека. Полученные данные побудили исследователей начать изучение нейротропных эффектов SARS-CoV-2 и их вклада в смертность инфицированных пациентов. Данные клинических исследований

и исследований на животных показали, что коронавирус может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проявлять нейроинвазивные свойства. Точные механизмы проникновения в ЦНС еще не до конца поняты, однако сейчас предполагаются четыре пути передачи. Первый из них - обонятельные нервы. Интраназальная инокуляция мышей MERS-CoV вызывает поражение головного мозга (ГМ) с вовлечением таламуса и ствола мозга. Кроме того, сообщалось, что уровень смертности мышей увеличивался при инфицировании SARS-CoV посредством интраназальной инокуляции, что может быть связано с гибелю нейронов ствола мозга. Второй путь проникновения вируса в ЦНС - клеточная инвазия. В этом случае инфицированные коронавирусом моноциты и макрофаги проникают через ГЭБ и опосредуют нейроинвазию. При этом исследования *in vitro* показали, что пораженные моноциты и макрофаги могут являться резервуаром для вируса и способствовать его распространению в другие ткани. Эндотелиальные клетки ГЭБ являются третьим возможным путем нейроинвазии, они способны экспрессировать два типа рецепторов - ACE2 и CD209L, взаимодействуя с которыми SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС. Четвертым возможным путем проникновения вируса в нервную систему является транссинаптическая передача через периферические нервы.

Неврологические осложнения COVID-19

На сегодняшний день известно, что многие пациенты с неврологическими заболеваниями имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения COVID-19. Так, по данным итальянских коллег, показатели внутрибольничной смертности у пациентов с неврологическими заболеваниями и с COVID-19 были значительно выше, чем у аналогичных пациентов без COVID-19. В то же время изначально неврологически здоровые пациенты, заболевшие коронавирусной инфекцией, могут демонстрировать в ходе болезни неврологическую симптоматику. Недавно опубликованное ретроспективное исследование из г. Ухань показало, что в выборке из 214 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 36 %

имели неврологические проявления. Все встречавшиеся в практике поражения нервной системы, вызванные COVID-19, можно разделить на 3 группы:

- 1) проявления со стороны ЦНС [головная боль и головокружение, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалопатия, энцефалит, острый миелит];
- 2) поражения периферической нервной системы [аносmia, синдром Гийена–Барре (СГБ)];
- 3) поражение скелетных мышц.

Головная боль и головокружение

Головные боли и головокружение являются неспецифичными симптомами многих заболеваний. Они были зарегистрированы как сопутствующие симптомы, связанные с заболеванием COVID-19, во многих публикациях, при этом их встречаемость на фоне коронавирусной инфекции колеблется от 3 до 12,1 %. Тем не менее точный механизм и патофизиология их возникновения не обсуждалась подробно ни в одной из представленных работ.

Острое нарушение мозгового кровообращения

Пандемия коронавирусной инфекции 2020-2021 продемонстрировала не только высокую агрессивность нового инфекционного агента, но и его способность вызывать тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Ишемический инсульт (ИИ) в последние десятилетия является одной из ведущих причин смерти в старших возрастных группах . Обобщение первых результатов лечения пострадавших от коронавирусной инфекции показало, что развитие ИИ у таких больных весьма вероятно. Высокая летальность больных пожилого возраста, зараженных COVID-19, отчасти связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений, наиболее тяжелым из которых является инсульт.

COVID-зависимый ИИ – это острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное острой воспалительной васкулопатией и

тромбозом крупных артерий головного мозга. Признание нового подтипа ИИ не исключает развития у больных с коронавирусной инфекцией и других вариантов ОНМК, если речь идет о пациентах, демонстрирующих соответствующие ассоциированные с атеросклерозом заболевания и синдромы (артериальная гипертония, фибрилляция предсердий, атеросклероз). Сам факт заболевания COVID-19, госпитализация с неясными перспективами представляют из себя фактор дестабилизации заболевания сердечно-сосудистой системы, протекавшего ранее относительно стабильно. Гиперкоагуляционный статус больных с коронавирусной инфекцией – это другой важный фактор изменения стабильного течения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

По данным полученные из инфекционного центра КВИ города Павлодар о случае внутричерепного кровотечения у 75-летнего мужчины с положительным тестом на COVID-19. Он поступил экстренно, в анамнезе - лихорадка и кашель, оценка по Шкале комы Глазго 7 баллов. U07.1.Коронавирусная инфекция COVID-19, **тяжелой степени тяжести**. Подтвержденный случай (ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингиального мазка положительный от 14.12.2020) острое течение. COVID 19 ассоциированная двусторонняя пневмония КТ 3, 65% . КТ головного мозга выявила массивное кровотечение в правом полушарии с расширением внутрижелудочкового пространства. Описанный пациент не был гипертоником, антикоагулянтные препараты никогда не принимал, артериальное давление на момент поступления соответствовало норме для его возрастной группы. По мнению авторов, блок ACE2 рецепторов мог привести к нарушению работы симпатoadреналовой системы и нарушению механизма ауторегуляции мозгового кровотока, что привело к кровотечению.

Энцефалопатия

Сравнительно недавно был клинический случай 62-летнего пациента с анамнезом фибрилляции предсердий, ИИ кардиоэмболического подтипа, болезни Паркинсона и хронической обструктивной болезни легких,

доставленного в отделение неотложной помощи с лихорадкой и кашлем . Первичная диагностика не выявила серьезных отклонений в его здоровье, и пациент был выписан домой. Спустя некоторое время он снова поступил в стационар с нарастанием симптоматики, включая головную боль, изменение психического статуса, лихорадку и кашель. Диагностические тесты на COVID-19 дали положительные результаты. Результаты рентгенографии ОГК наводили на мысль о пневмонии, в то время как КТ ГМ была ничем не примечательна, за исключением признаков давнего ОНМК. Вскоре у пациента развились тяжелые нарушения дыхания, он был переведен в отделение интенсивной терапии и интубирован. Состояние пациента при поступлении было трактовано авторами как проявление гипоксической энцефалопатии. В конце марта 2020 года Poyiadji и соавт. сообщили о первом случае COVID-19-ассоциированной острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии (*acute necrotizing encephalopathy - ANE*). Пациентка среднего возраста поступила в стационар с трехдневным анамнезом кашля, лихорадки и изменения психического статуса. ПЦР на COVID-19 была положительной, безконтрастные КТ-сканы ГМ показали симметричное снижение интенсивности сигнала в медиальных участках таламусов, при этом КТ-ангиограмма и КТ-венограмма соответствовали норме. МРТ ГМ этой пациентки показала геморрагические очаги в медиальных участках таламусов, средних височных долях и субинсуллярных областях. В качестве терапии пациентка получала внутривенно антикоагулянты, но итог лечения в публикации не был отражен. Известно, что осткая некротизирующая энцефалопатия является редким осложнением вирусных инфекций, например гриппа. Механизм ее возникновения объясняется цитокиновым штормом, приводящим к нарушению целостности ГЭБ и повреждению паренхимы мозга.

Энцефалит и менингоэнцефалит

Мы проанализировали 4 публикаций, описывающих клинические случаи энцефалитов и менингоэнцефалитов у пациентов с COVID-19; 3 из

них содержат описания единичных случаев и 1 статья приводит анализ парного случая. Из 4 описанных пациентов было 2 женщины и 2 мужчины; средний возраст составил 43 года. Клинические проявления в основном ограничивались лихорадкой. В 1 случае были отмечены менингеальные симптомы, в 2 - головная боль; еще 1 пациента имели эпизоды эпилептических приступов. Во всех случаях была выполнена ПЦР ликвора на SARS-CoV-2 - 1 результат оказался положительными, 1 был отрицательным; 2 клинических случаях выполнение анализа ликвора не было доступно в нашем учреждении. Большинство пациентов получали лечение антибиотиками широкого спектра и противовирусными препаратами, при этом пациенты из описанного парного случая выздоровели спонтанно в течение 7 дней. Самым интересным клиническим примером из рассмотренных нам показался первый: 23-летний мужчина поступил в стационар с лихорадкой, последующим эпилептическим приступом и потерей сознания. В неврологическом статусе была выявлена ригидность затылочных мышц; пациенту выполнена КТ ГМ, которая не обнаружила патологии. КТ ОГК выявила пневмонию. ПЦР-анализ мазка из носоглотки был отрицательным, но результат ПЦР ликвора оказался положительным на COVID-19. Пациенту была выполнена МРТ ГМ - диффузно-взвешенные изображения (DWI) показали гиперинтенсивность сигнала вдоль стенки правого бокового желудочка; в режиме FLAIR выявлена гиперинтенсивность сигнала в правой средней височной доле и гиппокампе. Мы пришли к выводу, что результаты визуализации свидетельствуют о правом боковом вентрикулите и энцефалите, ассоциированных с COVID-19.

Аносмия и хемосенсорная дисфункция

Мы, используя методику интернет-исследования с помощью опросов, установили факт хемосенсорной дисфункции (нарушения обоняния) у 120 COVID-19-положительных и 72 COVID-19-отрицательных пациентов. Они показали, что процент потери вкуса и обоняния был выше в группе COVID-19-положительных случаев по сравнению с отрицательной группой (anosmia/

нарушение обоняния. При этом определено, что большинство пациентов в этом исследовании были амбулаторными и не нуждались в госпитализации. Мы предположили, что, вероятно, у амбулаторных пациентов SARS-CoV-2 распространяется трансназально в отличие от тяжелобольных пациентов, у которых распространение вируса, наиболее вероятно, легочное. Об аносмии и гипосмии сообщили 54% респондентов, а 75% опрошенных также жаловались на снижение вкусовых ощущений. В 70% случаев наступление аносмии и гипосмии было острым. Также опрошенными пациентами были названы другие клинические симптомы, предшествовавшие нарушению обоняния: симптомы простуды (75,5 %), головные боли (48,6 %), заложенность носа (43,7 %) и лихорадка (37,3 %).

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день можно выделить три основные группы неврологических осложнений, ассоциированных с COVID-19 - симптомы со стороны центральной и периферической нервной системы и повреждение скелетных мышц. При этом достаточно сложно установить причинно-следственную связь между коронавирусной инфекцией и возникшим осложнением, однако в большинстве рассмотренных примеров можно говорить о том или ином осложнении как последствии COVID-19. Можно с уверенностью сказать, что клиническая картина неврологических заболеваний и синдромов, вызванных коронавирусной инфекцией, соответствует нашим привычным представлениям в отличие от результатов нейровизуализационных и лабораторных методов дообследования. Безусловно, необходимы дополнительные исследования на больших группах пациентов для окончательного понимания механизмов развития осложнений, степени их связи с COVID-19 и разработки схем их лечения и последующей реабилитации. Имеются также данные о том, что РНК HCoVOC43 (вид человеческих коронавирусов) обнаруживают в ЦНС инфицированных мышей, перенесших острый вирусный энцефалит, как минимум в течение года. Из этого можно сделать вывод, что после излечения COVID-19 в ГМ

пациента могут сохраняться фрагменты вириона (аналогия с вирусом простого герпеса). И если SARS-CoV-2 действительно способен сохраняться в виде неактивных фрагментов в течение длительного времени, заболевание сможет рецидивировать у предрасположенных лиц при возникновении подходящих условий. Это предположение вызывает тревогу относительно отдаленных неврологических осложнений у инфицированных и вылеченных пациентов.

Список литературы:

1. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, hostvirus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):C 995–998.
2. Palasca O, Santos A, Stolte C, et al. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression [published correction appears in Database (Oxford). 2018 Jan 1;2018]. Database (Oxford). 2018;2018:bay003.
3. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. Intervirology. 2016;59(3):C163–169.
4. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle Eastrespiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. J Infect Dis. 2016;213(5):C712–722.
5. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J Virol. 2008;82(15):C7264–7275.