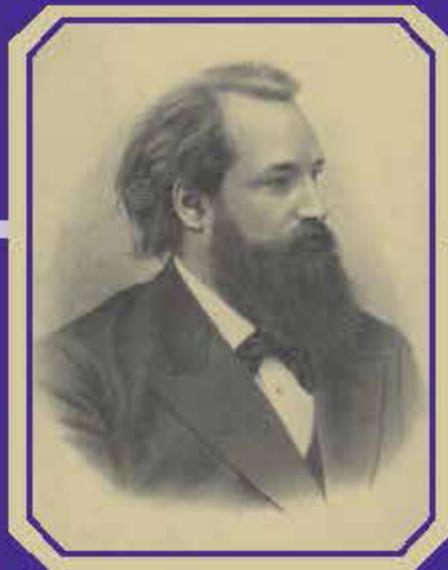


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 121



6'2021

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

Основные направления лечения и реабилитации неврологических проявлений COVID-19. Резолюция совета экспертов

© Г.Е. ИВАНОВА^{1,2}, А.Н. БОГОЛЕПОВА^{1,2}, О.С. ЛЕВИН³, Н.А. ШАМАЛОВ^{1,2}, Д.Р. ХАСАНОВА⁴,
С.Н. ЯНИШЕВСКИЙ⁵, В.В. ЗАХАРОВ⁶, С.Е. ХАТЬКОВА⁷, Л.В. СТАХОВСКАЯ¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁵ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В 2020 г. мировое медицинское сообщество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. На сегодняшний день накоплен значительный опыт, который прямо указывает, на то, что головной мозг наряду с органами дыхательной системы является органом-мишенью для новой коронавирусной инфекции. Причем ряд симптомов со стороны центральной и периферической нервной системы может сохраняться в течение нескольких недель, месяцев и более. Для обозначения подобных затяжных клинических состояний была введена новая дефиниция «постковидный синдром». Совет экспертов неврологов и реабилитологов собрался, чтобы, основываясь на практическом опыте и учитывая имеющуюся в доступе научную информацию о COVID-19, выработать унифицированные подходы к ведению пациентов с неврологическими осложнениями и последствиями новой коронавирусной инфекции. Экспертным советом была выработана резолюция, в которой сформулирована тактика ведения пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19. Дано обоснование важности и целесообразности разработки и внедрения специальной программы диспансеризации больных, перенесших COVID-19, которая включала бы клинический осмотр с подробной оценкой когнитивных функций с целью раннего выявления возможного постковидного синдрома, нейродегенеративного процесса и последующей терапии.

Ключевые слова: постковидный синдром, COVID-ассоциированный инсульт, когнитивные нарушения при COVID-19, медицинская реабилитация, нейрорегенеративная терапия, нейродегенеративные изменения, COVID-19.

Информация об авторах:

Иванова Г.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6429-1335>

Боголепова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Левин О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

Шамалов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Хасанова Д.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Янишевский С.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Захаров В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Хатькова С.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Стаховская Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>

Автор, ответственный за переписку: Боголепова Анна Николаевна — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Как цитировать:

Иванова Г.Е., Боголепова А.Н., Левин О.С., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Янишевский С.Н., Захаров В.В., Хатькова С.Е., Стаховская Л.В. Основные направления лечения и реабилитации неврологических проявлений COVID-19. Резолюция совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):145–151. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061145>

Current issues of treatment and rehabilitation of patients with neurological disorders and the consequences of COVID-19. Resolution of Advisory Board

© G.E. IVANOVA^{1,2}, A.N. BOGOLEPOVA^{1,2}, O.S. LEVIN³, N.A. SHAMALOV^{1,2}, D.R. KHASANOVA⁴, S.N. YANISHEVSKY⁵,
V.V. ZAKHAROV⁶, S.E. KHATKOVA⁷, L.V. STAKHOVSKAYA¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁵Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁷Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Abstract

Last year the global medical community faced the pandemic of the new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. To date, there is considerable expert experience, which indicates that the brain, along with the corresponding respiratory system, is a target organ for a new coronavirus infection. Moreover, a number of symptoms from the central and peripheral nervous system can persist for several weeks, months, and even tens of months. To designate such protracted clinical conditions, a new definition was introduced: «Post-COVID-19 Condition». Advisory Board of Neurologists and Rehabilitation Therapists met to, discuss of practical experience and taking into account scientific information about COVID-19, which was available at the time of the meeting, to develop unified approaches for the management of patients with neurological complications and the consequences of a new coronavirus infection. The Advisory Board worked out a resolution in which formulated the tactics of managing patients with neurological manifestations of COVID-19. The substantiation of the importance and expediency of the development and implementation of a special program of clinical examination of patients who have undergone COVID-19, which would include a clinical examination with a detailed assessment of cognitive functions to early identification and diagnosis of neurodegeneration and subsequent therapy, is given.

Keywords: Long COVID, Post COVID-19 cognitive disorders, Post-COVID-19 Condition, COVID-19 associated stroke, medical rehabilitation, neurometabolic, neurodegenerative diseases, COVID-19.

Information about the authors:

Ivanova G.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6429-1335>

Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Levin O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

Shamalov N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Khasanova D.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>

Yanishhevskiy S.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Zakharov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Khatkova S.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Stakhovskaya L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>

Corresponding author: Bogolepova A.N. — e-mail: annabogolepova@yandex.ru

To cite this article:

Ivanova GE, Bogolepova AN, Levin OS, Shamalov NA, Khasanova DR, Yanishhevskiy SN, Zakharov VV, Khatkova SE, Stakhovskaya LV. Current issues of treatment and rehabilitation of patients with neurological disorders and the consequences of COVID-19. Resolution of Advisory Board. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):145–151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061145>

23 декабря 2020 г. в Москве состоялся Совет экспертов по вопросам реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями COVID-19.

Предпосылки проведения Совета экспертов

31 декабря 2019 г. средства массовой информации опубликовали данные о появлении ранее неизвестной респираторной инфекции. Были описаны несколько случаев тяжело протекающей пневмонии у пациентов в китайском городе Ухань. Впоследствии выяснилось, что возбудителем инфекционного заболевания стал коронавирус, а само заболевание получило название COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). В течение января 2020 г. заболевание распространилось по странам Европы, Северной Америки, Юго-Восточной Азии. Варианты степени тяжести инфекционного процесса были классифицированы в зависимости от клинических симптомов, тяжести проявления воспалительного и интоксикационного синдромов и подразделялись на легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции была и остается двусторонняя пневмония в виде диффузного альвеолярного повреждения с микроангиопатией, у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного

дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоемболиями, поражаются также другие органы и системы (ЦНС, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока.

В феврале 2020 г. ВОЗ сообщила, что время от начала заболевания до клинического выздоровления в легких случаях составляет приблизительно 2 нед, а выздоровление у пациентов с тяжелым или критическим заболеванием занимает от 3 до 6 нед. Однако стало ясно, что ряд симптомов может сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев. Было выявлено затяжное поражение многих органов или систем, включая легкие, сердце, головной мозг, почки и сосудистую систему, даже у пациентов с легкими проявлениями.

С каждым днем увеличивается количество публикаций по изучению постковидного периода, подтверждающих, что до 90% лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вне зависимости от тяжести течения предъявляют различные жалобы с выявлением симптомов поражения практически всех органов и систем [1]. В публикациях стали использоваться следующие термины: «long COVID», «post-COVID syndrome» или «post-acute COVID-19 syn-

droме» — постковидный синдром (ПКС). ПКС получил официальный статус болезни с включением в МКБ-10. Под кодом U09 обозначается «Post COVID-19 condition» (состояние после перенесенной инфекции COVID-19). Этот код позволяет установить связь с COVID-19. Его нельзя использовать в случаях, когда COVID-19 все еще присутствует. ПКС может клинически манифестировать через 3 мес и более после выздоровления.

Наиболее частые клинические проявления ПКС — это патологическая усталость, утомляемость (выраженный астенический синдром), а также когнитивные и аффективные расстройства. Среди аффективных нарушений наиболее часто отмечаются такие как тревога, депрессия в сочетании с диссомнией и паническими атаками. Можно выделить следующие группы симптомов ПКС:

- общая слабость, одышка, ощущение неполноты вдоха, тяжесть за грудиной;
- головные боли, головокружения, хроническая усталость, миалгии, суставные боли;
- anosmia, паросмия, фантосмия, вкусовые расстройства;
- выпадение волос и зубов, кистозные образования в полости челюстей;
- кожные проявления: капиллярные сетки, сыпь, в том числе обширная крапивница;
- нестабильность гемодинамики — лабильность АД и пульса, нарушения ритма сердца;
- когнитивные нарушения, тревога, депрессия, панические атаки, бессонница;
- диарея, не зависящая от диеты или приема лекарств;
- продолжительный субфебрилитет, лихорадка, гипотермия;
- другие многочисленные симптомы.

Проявления ПКС значимо влияют на качество жизни, трудоспособность и могут привести к госпитализации пациента. По мере накопления опыта, знаний проблема ПКС становится невероятно актуальной.

На сегодняшний день выдвинуто много гипотез развития ПКС. Несомненно, что патогенез ПКС связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19. Это может быть прямое повреждение вирусом органов и тканей (нейротропность в сочетании с обострением хронических заболеваний), возможна стойкая вирусемия при слабом иммунном ответе и образовании антител, хроническое воспаление (в первую очередь эндотелиит — васкулит с микротромбозами и микроциркуляторными нарушениями) и другие иммунные реакции, немалую роль играют психологические факторы, такие как посттравматический стресс. Однако, вероятно, ведущую роль играют воспалительные процессы. Единой патогенетической теории нет. Все гипотезы не противоречат друг другу и различные механизмы могут вносить свой вклад в формирование ПКС. Подчеркивается, что гипоксия сама по себе, даже так называемая тихая гипоксия при бессимптомной ковид-пневмонии, и, безусловно, в сочетании с цитокиновым штормом, может запускать агрессивный аутоиммунный процесс и являться прекурсором для последующего развития нейродегенеративных заболеваний. Белое вещество головного мозга особенно чувствительно к ишемическому повреждению при COVID-19. Есть данные о том, что гипоперфузия головного мозга ускоряет накопление бета-амилоида и связана с патологией тау-протеина и TDP-43, что является патобиохимической основой для развития последую-

щей нейродегенерации. Подтверждением долгосрочных изменений в веществе головного мозга у больных с неврологическими последствиями SARS-CoV-2 являются нейрорадиологические доказательства микроструктурного повреждения и нарушения функциональной целостности головного мозга через 3 мес наблюдения у выздоровевших пациентов с COVID-19.

Когнитивные расстройства при COVID-19

Когнитивные и эмоциональные нарушения являются наиболее частыми проявлениями ПКС и могут быть обусловлены несколькими причинами, такими как прямое повреждение вирусом коры головного мозга и смежных подкорковых структур, нарушение проницаемости структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), тромбоз и коагулопатия, косвенные эффекты из-за системных нарушений, не связанных с ЦНС, психологическая травма вследствие изоляции пациентов, сокращение социальных контактов и длительная искусственная вентиляция легких/седация [2]. На сегодняшний день очевидно, что COVID-19, как и другие описанные ранее вирусные энцефалопатии, имеет особое сродство к гиппокампу [3]. Поскольку область гиппокампа играет огромную роль в осуществлении когнитивных (особенно памяти) и эмоциональных функций, можно предположить развитие амнестических нарушений на фоне менее затронутых других когнитивных функций. Лобные доли также упоминаются как нейроанатомическая мишень при COVID-19 [4]; таким образом, также вероятен дефицит исполнительных функций. Также сообщалось о вовлечении орбито-фронтальной коры при COVID-19 [5], что может привести к поведенческому растормаживанию и плохому контролю над эмоциями.

Анализ данных Биобанка Великобритании показал, что COVID-19 чаще встречается у людей, являющихся носителями APOE ε4 [6]. Ранее было показано, что наличие APOE ε4 связано с самой низкой активностью ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2). Выделяют две формы белка АПФ-2: клеточную (белковая молекула, встроенная в мембрану) и циркулирующую (растворимую). Клеточная форма — это полноценный белок, синтезируемый в больших количествах пневмоцитами или энтероцитами тонкой кишки, также активно синтезируется в перидитах. N-концевой пептидазный домен является местом связи АПФ-2 с SARS-CoV-2. АПФ-2 специфически и высоко экспрессируется в микрососудистых перидитах и, следовательно, является вероятной мишенью для SARS-CoV-2. Экспрессия перидитами APOE ε4 способствует низкой плотности ГЭБ из-за недостаточного формирования базальной мембраны [7].

Факторы риска тяжелой инфекции COVID-19 включают пожилой возраст, сопутствующие соматические заболевания, чаще всего артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и курение. Эта популяция существенно пересекается с группами риска по развитию умеренных когнитивных расстройств и когнитивному снижению, которые включают пожилой возраст, черепно-мозговую травму, ожирение, гипертензию, курение и сахарный диабет. В совокупности такие факторы риска представляют собой базовый негативный фон для формирования клинически значимого когнитивного дефицита [8]. Еще одним серьезным неблагоприятным прогностическим фактором является сочетание когнитивных и аффективных нарушений, оказывающих взаимно потенцирующий эффект. Исследо-

вания когнитивных функций при COVID-19 малочисленны. Были продемонстрированы апатия и дефицит исполнительных функций [9], нарушения внимания [10]. Однако данные по распространенности, клиническим особенностям и структуре пока отсутствуют.

Опубликованные в литературе данные по распространенности аффективных нарушений также крайне противоречивы. По данным метаанализа 68 независимых выборок и подвыборок [11], общая распространенность депрессии среди участников составляет 15,97%, тревожности — 15,15%, посттравматического стрессового расстройства — 21,94%, психологического дистресса — 13,29%. По данным другого метаанализа, включившего 221 970 участников [12], общая объединенная распространенность депрессии, тревоги, дистресса и бессонницы составила 31,4, 31,9, 41,1 и 37,9% соответственно.

В связи с высоким риском развития когнитивных и аффективных нарушений после перенесенного COVID-19 важно выработать единый подход ко всем пациентам вне зависимости от того, имел ли COVID-19 клиническую манифестацию или протекал бессимптомно. Необходимо выстроить систему реабилитации, которая будет включать в себя вопросы диспансеризации, создания регистров пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19, разработать унифицированную систему оценки когнитивной, психоэмоциональной сфер, внедрить единые подходы к реабилитации пациентов с уже имеющейся когнитивной дисфункцией и к профилактике потенциально возможных отдаленных неврологических и психопатологических осложнений новой коронавирусной инфекции.

COVID-19: айсберг последствий. Взгляд в прошлое с мыслями о будущем

Эпидемиологический процесс развития и распространения любого инфекционного заболевания всегда имеет определенные закономерности и определенные этапы развития. Нельзя не отметить параллелизм в развитии нынешней пандемии и пандемии испанского гриппа 100-летней давности. Как и пандемия COVID-19, первые случаи были зарегистрированы в Китае, большинство больных умерли в США, а на территорию России вирус попал через Европу. В целом пандемия испанки продолжалась 3 года и привела к гибели не менее 50 млн людей. Параллельно пандемии испанки развивалась другая эпидемия — летаргический энцефалит, возбудитель которой так и не был найден, несмотря на то, что сохранились образцы тканей погибших людей, которые позже изучались с использованием современных методов исследования. Последствиями летаргического энцефалита были случаи поражения черной субстанции и постэнцефалитический паркинсонизм. Случаи постэнцефалитического паркинсонизма развивались через несколько месяцев или лет после перенесенной испанки и летаргического энцефалита. В то же время отсутствие вируса испанки у значительной части больных с летаргическим энцефалитом также требует объяснения и не позволяет признать указанную выше версию как единственную правильную. Тем не менее указанный параллелизм требует объяснения и может указывать на возможность развития нейродегенеративного процесса после других нейротропных вирусных инфекций, в том числе SARS-CoV2.

Таким образом, помимо опасности первичной вирусной инфекции, связанной с преимущественным поражен-

ием легочной ткани, пациентам угрожает развитие не только среднесрочных осложнений в виде раннего ПКС (хроническая усталость, депрессия, когнитивная дисфункция, аносмия, дизгевзия, диспноэ), но и долгосрочных осложнений, связанных с развитием нейродегенеративных процессов или комбинации сосудистых и нейродегенеративных заболеваний (в форме позднего ПКС). Причем последние являются стратегически более важными, так как на современном этапе систематизации оказания помощи в амбулаторном звене понимание таких долгосрочных причинно-следственных связей между инфекционным процессом и отсроченными когнитивными и эмоциональными нарушениями остается несформированным.

Острая стадия заболевания продолжается не более нескольких недель. По мере регресса лихорадки, воспалительных изменений в дыхательных путях, разрешения пневмонии примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов, как правило, со среднетяжелым и тяжелым течением сохраняются такие стойкие явления, как нарушение обоняния и вкуса, хроническая усталость, когнитивная дисфункция, диспноэ. Персистенция указанной симптоматики может продолжаться на протяжении многих месяцев без явной динамики и иногда сопровождается такими лабораторными биомаркерами, как повышение С-реактивного белка и ферритина, повышение уровня D-димера, снижение количества лейкоцитов.

Данный симптомокомплекс может быть обозначен как ранний ПКС. Сохранение указанной клинической симптоматики и лабораторных изменений, указывающих на персистирующее воспалительное поражение, создает условия для прогрессирующего нарушения проницаемости структур ГЭБ, формирует предрасположенность или подталкивает к прогрессированию нейродегенеративных изменений. Многие нейродегенеративные заболевания имеют наследственную предрасположенность и возникают лишь после того, как данный пациент встретился с дополнительными внешними факторами, в том числе вирусной инфекцией. В этом убеждают данные современных исследований, включая частое наблюдение случаев развития признаков воспалительного процесса, который в свою очередь создает предпосылки для развития нейродегенеративного процесса, например болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона. Связь между COVID-19 и последующим развитием нейродегенеративных заболеваний не может считаться доказанной и, скорее, является гипотетической, хотя имеет четкое патофизиологическое обоснование. Связь между хроническим воспалением и прогрессирующей нейродегенерацией была доказана для пациентов с некоторыми вирусными заболеваниями, например обращает внимание роль вирусных заболеваний в развитии болезни Паркинсона в отношении вирусов гепатита С и *varicella zoster* [13–15].

Проведенные к настоящему времени исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 может оказывать прямое воздействие на ткань головного мозга у пациентов с COVID-19. Рецепторы АПФ-2, которые вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку, имеются на поверхности нейронов и глиальных клеток [16]. Особенно высокая концентрация рецепторов АПФ-2 в головном мозге отмечается в обонятельной луковице, черной субстанции, области средней височной и задней поясной извилин [13].

Таким образом, вирус SARS-CoV2 может служить триггером нейродегенеративного процесса у предрасположенных лиц. Особенно высокий риск отмечается у лю-

дей пожилого возраста, преимущественно мужчин, с сопутствующими кардиоваскулярными и метаболическими расстройствами (в том числе атеросклерозом, гипертонической болезнью, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе). Эти факторы повышают риск тяжелого течения COVID-19, а также могут способствовать развитию в последующем нейродегенеративного заболевания или позднего ПКС.

Важнейшим пусковым механизмом развития или ускорения нейродегенеративного процесса может служить активация микроглии, которая в свою очередь может приводить к протеинопатии. В результате активации микроглии выделяются цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа), а также активные формы кислорода, высокая концентрация которых приводит к окислительному стрессу, также способствующему нейродегенерации [17]. В ряде исследований отмечается, что нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы при инфекции SARS-CoV-2 также играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [18]. В пользу возможности развития или ускорения нейродегенеративного процесса после COVID-19 могут свидетельствовать:

- совпадение тех зон головного мозга, которые наиболее подвержены воздействию вируса SARS-CoV-2, с зонами, вовлекаемыми в нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера;
- совпадение входных ворот вируса SARS-CoV-2 в головной мозг (обонятельный нерв, кишечник, блуждающий нерв) с входными воротами неизвестного патогенного фактора при болезни Паркинсона [19];
- совпадение первых симптомов при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера (аносмия);
- наличие случаев декомпенсации нейродегенеративных заболеваний, прежде всего, болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви, на фоне острого периода COVID-19 или сразу же после него;
- режим вынужденной социальной изоляции, повышенная тревожность, хронический стресс на фоне пандемии могут быть дополнительными факторами, способствующими нейродегенерации, а также приводить к декомпенсации ранее возникшего текущего хронического прогрессирующего заболевания. Помимо этого, к ухудшению состояния здоровья пациентов с хроническими заболеваниями может привести временное отсутствие плановой медицинской помощи.

Таким образом, необходимо выявлять потенциальные триггеры и предпосылки развития нейродегенеративных осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в анамнезе. Риск развития нейродегенерации и последующих клинических проявлений в когнитивной и поведенческой сферах является социально значимой проблемой, которая может стать перед медицинским сообществом в отдаленном периоде. В связи с этим необходимо уже сейчас приступить к разработке и осуществлению специальной программы диспансеризации больных, перенесших COVID-19, которая включала бы клинический осмотр с подробной оценкой моторики, исследование обоняния, когнитивных функций с целью раннего выявления возможного нейродегенеративного процесса и последующей терапии. Применение препаратов с предполагаемым нейротрофическим действием, таких как Церберолизин, при условии раннего выявления нейродегенеративного процесса может способствовать замедлению

его развития. Однако это положение нуждается в специальном исследовании.

COVID-ассоциированные инсульты

На сегодняшний день наиболее понятным для экспертов неврологическим проявлением новой коронавирусной инфекции являются COVID-ассоциированные инсульты. Это одно из первых серьезных неврологических осложнений COVID-19, с которым пришлось столкнуться уже в самом начале пандемии. Новая коронавирусная инфекция ассоциирована с вполне конкретными звеньями патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ишемического поражения головного мозга. В основе лежит всем известная триада Вирхова, при этом эндотелиальная дисфункция развивается вследствие вирус-опосредованного истощения АПФ-2 в клетках, что приводит к формированию тромбов *in situ*. Дополнительно нарушается отношение АПФ-1/АТII, что сопровождается повышением артериального давления, выбросом цитокинов, повышением проницаемости легочных сосудов. В складывающихся патофизиологических обстоятельствах наиболее частыми подтипами ишемического инсульта будут атеротромботический и эмболический варианты, а также множественные лакунарные поражения в случае прогрессирования воспалительной микроангиопатии. Общей характеристикой следует признать большой совокупный объем поражения вещества головного мозга. Так, по данным НМИЦ им. В.А. Алмазова, частота криптогенного подтипа инсульта в период мая—июля 2020 г. составила 65% (из них ESUS — эмболические инсульты с неизвестным источником наблюдались в 28% случаев). Одним из главных факторов, оказывающих влияние на смертность при сочетании COVID-19 и инсульта, явился показатель концентрации С-реактивного белка. Корреляции между концентрацией D-димера и наступлением летального исхода при инсульте на фоне COVID-19 также были достоверными и имели среднюю силу. Высокие уровни D-димера в совокупности со степенью тяжести течения COVID-19 и инсульта требовали назначения антикоагулянтов, что довольно часто приводило к развитию геморрагической трансформации ишемического инсульта. Выраженное системное воспаление провоцировало развитие отека ткани головного мозга, и практически все пациенты должны были получать ту или иную противовоспалительную терапию. Одним из важных результатов анализа ближайших исходов ишемического инсульта с использованием модифицированной шкалы Рэнкина следует признать очень незначительное изменение структуры инвалидизации пациентов при выписке по сравнению с поступлением, что характерно для тяжелых инсультов с обширным поражением ткани мозга, при этом $>2/3$ пациентов нуждаются в постоянной помощи и уходе, что серьезно увеличивает нагрузку на систему реабилитации после инсульта. Именно поэтому медицинское сообщество в крайне сжатые сроки было вынуждено определить наиболее эффективную тактику реабилитационного процесса у пациентов с COVID-ассоциированными инсультами на 1-м и 2-м этапах. Обсуждению этих вопросов был посвящен первый Совет экспертов, проведенный в июне 2020 г. На текущий момент с учетом накопленного опыта основные положения 1-го этапа реабилитации можно свести к следующим основным пунктам: нутритивная поддержка, респираторная реабилитация, постуральная коррекция, ранняя мобилизация, физиотерапия, психо-

логическая коррекция. На 2-м этапе реабилитации к вышеперечисленным мероприятиям добавляются аэробная циклическая низкоинтенсивная нагрузка, силовые тренировки, курортология, эрготерапия. Кроме того, учитывая риск формирования отдаленных последствий, необходимо проводить диагностику когнитивного статуса всех пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19.

Несомненно, что система медицинской реабилитации должна быть комплексной и включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Именно на ее 3-м этапе необходим полноценный, всесторонний подход к реабилитации пациентов с неврологическими последствиями и осложнениями COVID-19, методологической основой которого может стать Международная классификация функционирования [20].

Важным этапом двигательной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, будет являться повышение толерантности к физической нагрузке. Для восстановления толерантности к физической нагрузке важно использовать циклические динамические физические упражнения, выполняемые в аэробной зоне энергообеспечения в интервале интенсивности от низкой до умеренной. Пациентам, которые по каким-то причинам не могут или не хотят проходить активную программу реабилитации, при наличии признаков слабости мышц может быть предложена нервно-мышечная электростимуляция [21]. Все пациенты с COVID-19 должны быть оценены для определения потребности в эрготерапии. Эрготерапия должна быть предоставлена всем пациентам, которые в ней нуждаются [22].

Рекомендуется проведение индивидуальных мероприятий по психологической коррекции и психотерапии пациентов, семьи и близких пациента, в том числе в дистанционной форме, для профилактики развития постстрессовых расстройств, депрессии, патологических зависимостей и психосоматических нарушений [23]. Серьезное внимание уделяется стратегиям преодоления стресса, возникшего у пациента в связи с заболеванием. С целью коррекции нарушений психоэмоционального состояния пациента, вызванного паническими атаками, тревогой, депрессией, нарушениями суточных ритмов, сна, могут быть назначены гипнотики, препараты мелатонина, антидепрессанты, транквилизаторы и бензодиазепины [24].

Перспективным направлением в реабилитации пациентов после перенесенной COVID-19, по мнению экспертов, является разработка методик по диагностике когнитивного статуса и последующей когнитивной реабилитации. Для максимального раскрытия реабилитационного потенциала при проведении как когнитивной реабилитации, так и двигательной целесообразно назначение препаратов, влияющих на процессы нейропластичности. Одним из таких препаратов для восстановления больных в постковидном периоде может являться Церебролизин. Мультимодальные эффекты Церебролизина направлены на ведущие патогенетические механизмы нейродегенеративных процессов и процессы восстановления структур нервной системы после повреждения. Было показано, что Церебролизин:

- защищает нервные клетки от нейродегенерации, вызванной гипоксией, ишемией, токсическим эффектом глутамата и бета-амилоида [25];
- оказывает выраженное нейроиммуотрофическое действие, тем самым снижает развитие воспалительных явлений (цитокиновый шторм) в ткани, и препятствует гибели нейрональных структур [25] и защищает ГЭБ [26];
- защищает клетки от структурной деградации при ишемическом повреждении мозга за счет увеличения пула MAP2 (microtubule associated protein — нейрональный цитоскелетный белок рассматривается как индикатор первичной стадии повреждения нейронов) [27];
- может стимулировать процесс нейрогенеза и замедлять апоптоз [28, 29].

Имеется большая доказательная база клинических исследований по использованию Церебролизина для восстановления нарушенных функций после инсульта [30, 31], для улучшения когнитивных функций и уменьшения астении [32]. Эти данные позволили включить Церебролизин в клинические рекомендации по реабилитации после инсульта в ряде стран, включая Германию и Канаду.

Заключение

Подводя общий итог, следует сформулировать некоторые выводы относительно тактики ведения пациентов с неврологическими проявлениями новой коронавирусной инфекции. Необходимыми мероприятиями текущего этапа развития помощи пациентам с ПКС являются:

1. Раннее и полноценное использование возможностей нейротрофической/нейрометаболической терапии, учитывая особенности течения инсультов при COVID-19 с целью улучшения прогноза восстановления качества жизни пациентов.
2. Разработка специальной программы диспансеризации больных, перенесших COVID-19, включающей клинический осмотр с подробной оценкой моторики, исследование обоняния, когнитивных функций на амбулаторном этапе оказания помощи с целью раннего выявления и формирования плана профилактики и терапии возможного нейродегенеративного процесса. Возможно, что наилучшая стратегия в этом случае представляет собой комбинацию терапевтических воздействий, направленных на коррекцию нейровоспалительных процессов, митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, использование средств с нейрорепаративным действием.
3. Проведение клинического исследования с целью изучения неврологических проявлений/осложнений COVID-19 в Российской Федерации (возможно, в формате регистра) с определением их частоты встречаемости, структуры, степени тяжести, предикторов развития, эффективных методов лечения и реабилитации.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
2. Verkhratsky A, Li Q, Melino S, Melino G, Shi Y. Can COVID-19 pandemic boost the epidemic of neurodegenerative diseases? *Biology Direct*. 2020;15:28. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00282-3>
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
4. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92:699-702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
5. Le Guennec L, Devianne J, Jalin L, et al. Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. *Epilepsia*. 2020;61:90-94. <https://doi.org/10.1111/epi.16612>
6. Illian DN, Siregar ES, Sumaiyah S et al. Potential compounds from several Indonesian plants to prevent SARS-CoV-2 infection: A mini-review of SARS-CoV-2 therapeutic targets. *Heliyon*. 2021;7(1):e06001. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06001>
7. Rahalkar MC, Bahulikar RA. Lethal Pneumonia Cases in Mojiang Miners (2012) and the Mineshaft Could Provide Important Clues to the Origin of SARS-CoV-2. *Front Public Health*. 2020;8:581569. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.581569>
8. Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *British Journal of Anaesthesia*. 2021;126(1):44-47. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.045>
9. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138-1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021;295:113599. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599>
12. Wu JT, Leung K, Lam TTY, et al. Nowcasting epidemics of novel pathogens: lessons from COVID-19. *Nat Med*. 2021;27(3):388-395. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01278-w>
13. Ritchie K, Chan D. The Emergence of Cognitive COVID. *World Psychiatry*. 2021;20(1):52-53. <https://doi.org/10.1002/wps.20837>
14. Camacho-Soto A, Faust I, Racette BA, et al. Herpesvirus Infections and Risk of Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Diseases*. 2021; 4(5):1-7. <https://doi.org/10.1159/000512874>
15. Wang H, Liu X, Tan C, et al. Bacterial, Viral, and Fungal Infection-Related Risk of Parkinson's Disease: Meta-analysis of Cohort and Case — control Studies. *Brain and Behavior*. 2020;10(3):e01549. <https://doi.org/10.1002/brb3.1549>
16. de Oliveira RMF, de Souza Aguiar PHC, et al. Stroke in Patients Infected by the Novel Coronavirus and its Causal Mechanisms: A Narrative Review. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;2(1):e12332. eCollection 2021 Feb. <https://doi.org/10.1002/emp2.12332>
17. Simpson DSA, Oliver PL. ROS generation in microglia: Understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. *Antioxidants*. 2020;9(8):743, 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9080743>
18. Abiodun OA, Oia MS. Role of Brain Renin Angiotensin System in Neurodegeneration: An Update. *Saudi Journal Of Biological Sciences*. 2020;27(3):905-912. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.01.026>
19. Olatshahi M, Sabahi M, Aarabi MH. Pathophysiological Clues to How the Emergent SARS-CoV-2 Can Potentially Increase the Susceptibility to Neurodegeneration. *Molecular neurobiology*. 2021;4(12):1-16. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02236-2>
20. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Левин О.С., Хатькова С.Е., Хасанова Д.Р., Янишевский С.Н., Даминов В.Д., Васенина Е.Е., Гуркина М.В. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):81-87. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008281>
Ivanova GE, Melnikova EV, Levin OS, Khatkova SE, Khasanova DR, Yanishevskiy SN, Daminov VD, Vasenina EE, Gurkina MV. Current issues in the rehabilitation of stroke patients against the background of a new coronavirus infection (COVID-19). Resolution of the Council of Experts. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):81-87. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008281>
21. Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al. Effect of In-Bed Leg Cycling and Electrical Stimulation of the Quadriceps on Global Muscle Strength in Critically Ill Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(4):368-378. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9592>
22. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020;52(4):irm00046. Published 2020 Apr 15. <https://doi.org/10.2340/16501977-2678>
23. Ahmed MZ, Ahmed O, Aibao Z, et al. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102092. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102092>
24. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine Compiled According to Clinical Experience. https://globalece.org/downloads/Handbook_of_COVID_19_Prevention_en_Mobile.pdf
25. Hutter-Paier B, Grygar E, Windisch M. *Death of cultured telencephalon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide derivative Cerebrolysin*. New Trends in the Diagnosis and Therapy of Non-Alzheimer's Dementia. *Vienna*. 1996;267-273. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6892-9_19
26. Teng H, Li C, Zhang Y, Lu M, Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability. *Neuroreport*. 2021;32(5):359-366. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001598>
27. Кульчиков А.Е. Применение церебролизина при заболеваниях периферической нервной системы. *Неврологический вестник*. 2008;4:110-115. Kulchikov AE. The use of cerebrolysin in diseases of the peripheral nervous system. *Neurologicheskij Vestnik*. 2008;4:110-115.
28. Rockenstein E, Mante M, Adame A, et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2007;113(3):265-275. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0166-5>
29. Zhang L, Chopp M, Meier DH, et al. Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Cerebrolysin-Improved Neurological Function After Stroke. *Stroke*. 2013;44(7):1965-1972. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000831>
30. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*. 2016;47(1):151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>
31. Chang WH, Park CH, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurol*. 2016;16:31. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z>
32. Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сидоренко В.А., и др. Синдром эмоционального выгорания: качество жизни и фармакотерапия. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2012;5:61-64. Chutko LS, Rozhkova AV, Sidorenko VA, et al., Burnout syndrome: quality of life and pharmacotherapy. *Psichiatrija i Psihofarmakoterapija imeni Gannushkina*. 2012;5:61-64.

Поступила 14.05.2021

Received 14.05.2021

Принята к печати 01.06.2021

Accepted 01.06.2021

Для заметок

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.



- нейротрофическая активность
- нейропротекция
- метаболическая регуляция
- функциональная нейромодуляция

- Содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, проникающие через ГЭБ
- Оказывает положительное влияние при нарушениях когнитивных функций
- Предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии
- Улучшает внутриклеточный синтез белка в стареющем головном мозге

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл раствора содержит: действующее вещество: Церебролизин® концентрат (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи) 215,2 мг; вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода для инъекций. **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость препарата. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускают по рецепту. **НАИМЕНОВАНИЕ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Обербургау 3, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрия.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией, с претензией на качество или сообщением о нежелательной реакции на препарат, пожалуйста, обращайтесь в офис компании ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»: тел.: +7 (495) 933-87-02; e-mail: drugsafety.ru@everpharma.com

Реклама

- В 2021 году препарат Церебролизин® признан победителем специальной номинации оргкомитета XXI Всероссийского конкурса «Платиновая унция» и назван «Препаратом выбора для медикаментозной терапии постковидного синдрома в качестве решения для метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности»
- В 2021 на всероссийской премии «ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ» препарат Церебролизин® признан победителем категории «Бренд года» в номинации «Проверенное временем международно признанное нейропептидное решение с высоким уровнем доказательности и безопасности в качестве решения для улучшения памяти и концентрации внимания»



QUALITY FROM AUSTRIA
TRUSTED PARTNER FOR OVER
2 MILLION PATIENTS



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА¹
ПРИ ТЕРАПИИ
ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА



БРЕНД ГОДА²
МЕЖДУНАРОДНО ПРИЗНАННОЕ
НЕЙРОПЕПТИДНОЕ РЕШЕНИЕ



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933-87-02
E-mail: info.ru@everpharma.com
http://cerebrolysin.ru

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CER/RUS/2021/08-004