

Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом

Бойко А.Н.^{1,2}, Сиверцева С.А.³, Спирин Н.Н.⁴

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ³Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень; ⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; ⁴Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Основной мишенью при COVID-19 являются легкие с развитием острого синдрома респираторной недостаточности. Но вирус также тропен к ЦНС, мышечной и иммунной системам. Приведены данные литературы о поражении нервной системы, а также особенности клинических и выявляемых при магнитно-резонансной томографии проявлений поражения головного мозга при COVID-19. Среди неврологических симптомов COVID-19 могут быть инсульт, энцефалит и невропатия. Описаны особенности ведения пациентов с рассеянным склерозом во время пандемии COVID-19 в зависимости от риска развития коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19; нервная система; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Сиверцева СА, Спирин НН. Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(Прил. 1):44–47.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47

Nervous system damage in COVID-19 with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Sivertseva S.A.³, Spirin N.N.⁴

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow; ³Tyumen Regional Multiple Sclerosis Center, Tyumen;

⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl

¹1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³8/1, Yuri Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia; ⁴5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

The main target for COVID-19 is the lung with the development of acute respiratory failure. But the virus also displays tropism to the central nervous, muscle, and immune systems. The paper gives the data available in the literature on nervous system damage and the characteristics of clinical and magnetic resonance imaging manifestations of brain damage in COVID-19. Among the neurological symptoms of COVID-19, there may be stroke, encephalitis, and neuropathy. An account is given of the features of multiple sclerosis patient management during the COVID-19 pandemic depending on the risk of developing coronavirus infection.

Keywords: COVID-19; nervous system; magnetic resonance imaging; computed tomography.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Sivertseva SA, Spirin NN. Nervous system damage in COVID-19 with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(Suppl. 1):44–47. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47

Инфекция COVID-19 поражает в первую очередь дыхательные пути и легкие, вызывая острый респираторный синдром, для обозначения которого с 11 февраля 2020 г. используется термин «тяжелый острый респираторный синдром» – ТОРС («Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2», SARS-CoV-2), в этот же день ВОЗ официально переименовала этот синдром в COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019), а 11 марта объявила о наличии пандемии [1].

Впервые в декабре 2019 г. в Ухане были выявлены случаи пневмонии и ТОРС неясной этиологии, которые быст-

ро распространились в других провинциях Китая, а затем в Европе, Северной Америке и Азии. Было подтверждено, что вспышка заболевания вызвана новым вирусом. Вирус несет 29,903 бп одноцепочечную РНК (ss-RNA) и относится к группе коронавирусов (2019-nCoV). Данная симптоматика была схожа с течением ТОРС, вызванного в 2003 г. коронавирусом (SARS-CoV). Оба возбудителя для проникновения в клетки экспрессируют рецептор для ангиотензинпревращающего фермента 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Имеются убедительные данные, что ACE2 экспрес-

сируется в мозге человека [2], это делает необходимым анализ прямого влияния вируса на нервную систему. Таким образом, поражение нервной системы при COVID-19 можно разделить на две группы: 1) непосредственное поражение ЦНС и периферической нервной системы; 2) изменение течения других неврологических заболеваний на фоне этой инфекции, особенно на фоне ТОРС с гипоксией мозга.

Прямое поражение нервной системы вирусом COVID-19

Оценивать прямое повреждающее действие вируса можно с учетом того, что ACE2 преимущественно экспрессируется глиальными клетками и в меньшей степени — нейронами. На модели экспериментальных животных ранее было показано, что SARS-CoV способен повреждать нейроны ольфакторного пути [3, 4]. Описаны случаи, когда коронавирусы, близкие к SARS-CoV, вызывали энцефалит и неврит, проникая в мозг через респираторный тракт и нейроны ольфакторного пути [4, 5].

Первый обзор неврологических проявлений инфекции SARS-CoV-2 основывался на данных 78 из 214 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, получавших лечение в госпитале города Ухань, откуда началась пандемия [6]. Неврологические симптомы у этих пациентов были разделены на три группы: симптомы поражения ЦНС (головная боль, головокружение, нарушение сознания, атаксия, инсульты и эпилепсия); симптомы поражения периферической нервной системы (невралгии); скелетно-мышечные симптомы (миалгии). Все данные о неврологических нарушениях оценивались двумя специалистами-неврологами. Из 214 включенных в оценку пациентов у 88 (41,1%) было тяжелое течение заболевания, а у 126 (58,9%) — легкой и средней степени тяжести. В группе с тяжелым течением COVID-19 были пациенты более старшего возраста ($58,7 \pm 15,0$ лет), имевшие большее количество сопутствующих заболеваний (47,7%), по сравнению с пациентами с более легким течением ($48,9 \pm 14,7$ года и 32,5% соответственно). Всего в ходе исследования неврологическая симптоматика выявлена у 78 (36,4%) больных. У пациентов с более тяжелым течением чаще наблюдались признаки поражения нервной системы (45,5%), в частности острая цереброваскулярная недостаточность: зафиксировано 5 (5,7%) случаев инсульта, в том числе 4 ишемических и 1 геморрагический. В группе с заболеванием средней и легкой степени тяжести был только 1 (0,8%) пациент с ишемическим инсультом. Отмечены также нарушение сознания у 14,8% пациентов с тяжелым течением и у 2,4% пациентов с течением легкой и средней степени тяжести, поражение мышц — соответственно у 19,3 и 4,8% [6].

В случае вовлечения нервной системы у больных COVID-19 наиболее часто наблюдалось поражение ЦНС. При этом патофизиология нарушений была сходна с таковой при SARS и Middle East respiratory syndrome (MERS). Как уже указывалось, SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС гематогенным или ретроградным периневральным путем, чаще по ольфакторному пути, что подтверждается развитием у некоторых пациентов гипосмии. Кроме того, было выявлено выраженное снижение числа лимфоцитов на фоне поражения ЦНС. Этот феномен может быть признаком иммуносупрессии, вызванной COVID-19 у пациентов с поражением ЦНС, особенно на фоне тяжелого течения заболе-

вания. Продемонстрировано также повышение уровня D-димера, что может быть причиной распространенности цереброваскулярной патологии при тяжелом течении.

Как и в ранее проведенных исследованиях, в данной работе отмечается высокая распространенность мышечных симптомов. Авторы предполагают, что это обусловлено повреждением скелетно-мышечной мускулатуры, так как было зафиксировано повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). У пациентов этой группы выявлено более выраженное повышение содержания КФК и лактатдегидрогеназы, в отличие от больных без указанных симптомов. Подобные изменения могут быть связаны с наличием ACE2 и в скелетной мускулатуре [6].

Другой возможной этиологией повреждения мозга и мышц может являться патологический аутоиммунный ответ при поликлональной стимуляции иммунной системы вследствие попадания вируса, вызывающего перекрестное поражение антигеном нервной системы и мышц. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (цитокиновый шторм) на фоне COVID-19 также может приводить к повреждению мышечной ткани [7].

Опубликован первый случай острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии (ОНЭ), ассоциированной с COVID-19 [8]. Данное заболевание является редким видом энцефалопатии, протекающей на фоне различных вирусных инфекций, которая ранее не описана у больных с COVID-19.

Пациентка, 60 лет, сотрудник авиакомпании, жаловалась на наличие кашля, повышение температуры и нарушение сознания в течение 3 дней. Диагноз COVID-19 был подтвержден на фоне ТОРС с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией для идентификации нуклеиновой кислоты вируса в режиме реального времени (2019-Novel Coronavirus, 2019-nCoV) в мазке из носоглотки в Центре по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Анализ цереброспинальной жидкости не выявил бактериального роста спустя 3 сут. Кроме того, получены отрицательные результаты на вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, Varicella Zoster и лихорадку Западного Нила. Компьютерная томография (КТ) головного мозга без контрастирования продемонстрировала симметричное снижение плотности в пределах медиальных таламических ядер. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализированы гипointенсивные очаги в области медиальных ядер таламуса, центральной части и медиобазальных отделов височных долей. Данная картина была наиболее характерна для аутоиммунного энцефалита или некротизирующей энцефалопатии. Пациентке был введен иммуноглобулин внутривенно. Из-за опасности развития тяжелых респираторных нарушений решено не проводить терапию высокими дозами глюкокортикоидов [8].

Авторы предположили наличие у больной ОНЭ — редкого осложнения гриппа и других вирусных инфекций, возникающего вследствие развития интракраниального цитокинового каскада, который приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера при отсутствии прямой вирусной инвазии или парainфекционной демиелинизации. Возможна патогенетическая роль синдрома цитокинового шторма на фоне тяжелого течения COVID-19. ОНЭ чаще наблюдается в педиатрической практике, но

описана и у взрослых. Ее наиболее типичными радиологическими признаками являются множественные симметричные очаги поражения таламической области. Также нередко поражаются ствол мозга, белое вещество и мозжечок. При КТ очаги выглядят гиподенсивными и характеризуются повышением МРТ-сигнала в последовательностях T2 и FLAIR и наличием внутренних геморрагий, возможно кольцевидное контрастирование очагов [8]. Пока не уточнена патоморфология поражения, возможно сочетание некротического процесса и демиелинизации.

Опубликован еще один случай.

Пациент, 62 лет, на протяжении 5 дней впервые стал отмечать двоение в глазах и изменение положения левого глаза [9]. У него не было лихорадки, кашля, насморка, боли в груди или одышки, но уже в стационаре возникла нарастающая общая слабость. Не было данных, указывающих на отравление, но имелись сахарный диабет 2-го типа и контролируемая артериальная гипертензия. В неврологическом статусе выявлены полный птоз и наружная офтальмоплегия слева. В остальном неврологический статус без патологии. При обследовании не обнаружено антител к вирусам гриппа А и В, микоплазме, аденовирусу и другим инфекционным агентам, исследуемым в рутинной практике. Однако определялся высокий уровень СРБ (до 142,21 мг/л при норме 0–10 мг/л) и сывороточного белка амилоида А (до 300 мг/л при норме 0–10 мг/л). При МРТ головного мозга очаговых изменений не наблюдалось, при МР-ангиографии не получено данных в пользу аневризмы.

На 2-й день в стационаре поднялась температура до 38,9 °С, появилась дыхательная недостаточность, а при КТ легких выявлена пневмония. Признаки простуды имелись и у сына больного, поэтому проведен анализ на 2019-нCoV, получены позитивные результаты и больному поставлен диагноз инфекции COVID-19 с ТОРС, дебютировавшей с острой невропатии глазодвигательного нерва [9].

Таким образом, возможны различные первые проявления COVID-19, в том числе неврологическая патология.

Течение коморбидных неврологических заболеваний на фоне COVID-19

Всех пациентов с неврологической патологией, в том числе с рассеянным склерозом (РС), в условиях пандемии COVID-19 разделяют на три группы: 1) пациенты, у которых не было контакта с заболевшими и нет вирусной инфекции; 2) пациенты, у которых был контакт с зараженным – группа риска по COVID-19; 3) пациенты, у которых имеется доказанная инфекция COVID-19 разной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой).

Пациенты с неврологическими заболеваниями должны тщательно выполнять все рекомендации по снижению риска заражения COVID-19, разработанные Росздравнадзором и Минздравом России. Для некоторых неврологических заболеваний, например для миастении и миастенических синдромов, уже опубликованы рекомендации по маршрутизации пациентов в случае сочетания неврологической патологии и COVID-19 [7]. В интернете имеется ряд таких рекомендаций для РС [10–14], которые специалисты могут использовать в своей работе. Вопрос о терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), в условиях пандемии всегда решается индивидуально.

Пациенты *первой группы*, у которых не было контактов с зараженным, должны тщательно соблюдать режим само-

изоляции и не менять план эффективной терапии, разработанный лечащим врачом. В настоящее время нет данных о том, как инфекция COVID-19 влияет на течение и результаты лечения РС. Известно, что ее более тяжелое течение наблюдается у лиц старше 60 лет. Пациентам этой возрастной группы с РС следует соблюдать режим самоизоляции особенно тщательно. Если РС диагностируется впервые, то назначение инъекционных ПИТРС возможно на момент установления диагноза. От начала курса терапии терифлуномидом или диметилфумаратом, по-видимому, следует временно воздержаться из-за потенциального риска лимфопении.

Если больной с высокоактивным РС (ВАРС) из первой группы, не имеющий риска коронавирусной инфекции, получает эффективное лечение препаратами второй линии (финголимод, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках), то ему, вероятно, целесообразно продолжить этот курс в условиях полной самоизоляции. Отмена курса может привести к обострению РС. Пациенты с РС, у которых планируется смена терапии ПИТРС в связи с неэффективностью и назначение препарата с более сильным иммуносупрессивным действием, должны учитывать наличие пандемии COVID-19, их следует предупредить обо всех рисках новой терапии, вероятности повышения активности заболевания и предполагаемых сроках начала новой терапии ПИТРС 2-й линии. При развитии обострения у пациентов первой группы возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в стандартном режиме при соблюдении дополнительных рекомендаций для лиц, подверженных риску серьезных осложнений инфекции COVID-19. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, рецепт на ПИТРС можно выписывать на 6 мес, лучше всего на дому, и доставлять лекарства также на дом.

Пациенты *второй группы* – группы риска, контактировавшие с носителем COVID-19, могут продолжать терапию инъекционными ПИТРС первой линии (глатирамера ацетат или интерфероны бета подкожно). Вопрос о продолжении курса лечения препаратами с отчетливым иммуносупрессивным действием или вызывающими лимфопению (терифлуномид, диметилфумарат, финголимод, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках) должен решаться индивидуально в зависимости от активности РС. При стабильном состоянии можно временно перевести пациента на интерфероны бета, которые обладают противовирусной активностью, или, в случае ВАРС, – на натализумаб, системное иммуносупрессивное действие которого наименее выражено. В то же время неизвестно, как блокирование молекул адгезии влияет на течение ТОРС и пневмонии. У больных этой группы не рекомендуется срочно менять терапию, а вопрос об оптимизации курса лечения ПИТРС можно обсуждать после окончания пандемии COVID-19.

Пациентам *третьей группы* с подтвержденным диагнозом COVID-19 можно продолжить терапию инъекционными ПИТРС (глатирамера ацетат или интерфероны бета), но не рекомендуется назначать новые ПИТРС или менять терапию. В этом случае на первом месте стоит адекватное лечение смертельно опасной коронавирусной инфекции. Поэтому в ряде рекомендаций отмечена целесообразность замены терифлуномида, диметилфумарата, финголимода инъекционными ПИТРС, а повторное введение окрелизумаба, алемтузумаба, кладрибина в таблетках необходимо от-

ложить до купирования ТОРС. При ВАРС возможно индивидуальное назначение натализумаба, при продолжении курса терапии этим препаратом – увеличение интервалов между внутривенными введениями с 4 до 6 нед.

Отдельное обсуждение заслуживают *пациенты старше 50 лет и особенно старше 60 лет с первично-прогрессирующим РС или вторично-прогрессирующим РС с обострениями*, которые получают лечение окрелизумабом. Начало курса лечения желательно перенести по крайней мере на несколько месяцев, до уменьшения риска заражения коронавирусом инфекцией. Если курс уже проводится, рекомендуется на дому выполнить анализ количества CD19+ клеток в крови, а повторное введение препарата (осуществляется раз в 6 мес) отложить на 1–2 мес, если оно планировалось на ближайшие месяцы этого года. При низком уровне CD19+ клеток (<3%) с решением о повторном введении препарата можно подождать некоторое время. Все вопросы ведения

пациентов с РС должны решаться индивидуально в зависимости от риска инфицирования COVID-19 и активности РС.

Заключение

Таким образом, коронавирус SARS-CoV-2 имеет основную цель – дыхательные пути, но следующие его мишени – мозг, мышечная и иммунная системы. У пациентов с тяжелым течением инфекции более вероятно развитие таких неврологических осложнений, как острая цереброваскулярная недостаточность, нарушение сознания и повреждение скелетной мускулатуры. Вовлечение в патологический процесс нервной системы является предиктором плохого прогноза. У таких больных может быстро ухудшиться состояние и наступить летальный исход. У пациентов с COVID-19 врачам необходимо обращать пристальное внимание не только на респираторные проявления болезни, но и на неврологическую симптоматику.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Palasca O, Santos A, Stolte C, et al. TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. *Database (Oxford)*. 2018 Jan 1;2018: bay028. doi: 10.1093/database/bay028.
3. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res*. 2014 Dec 19;194: 145–58. doi: 10.1016/j.virusres.2014.09.011. Epub 2014 Oct 2.
4. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995–998. doi: 10.1021/acschem-neuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13.
5. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Jun; 92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
6. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *MedRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500
7. International MG/COVID Working Group; Jacob S, Muppidi S, Guidon F, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020 May 15;412:116803. doi: 10.1016/j.jns.2020.116803. Epub 2020 Mar 25.
8. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020 Mar 31:201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
9. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *J Neurol*. 2020 May;267(5):1550–1553. doi: 10.1007/s00415-020-09773-9. Epub 2020 Feb 25.
10. https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19.pdf
11. <https://www.aism.it/sites/default/files/ComunicazioneGdSSINSM-Coronavirus.pdf>
12. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/03/MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS.docx-1.pdf>
13. https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_APPROVED_11_March.pdf
14. https://docviewer.yandex.ru/view/270770647/?*=0E%2FApWjWNfB2zn6cGNKkuiK%2BTit7InVybcI6InLhLW1haWw6Ly8xNzE5ODEyMTA3NzAyODI2OTMvMS4yIiwidGl0bGU0iJLS05NU19TdGVsbHVuZ25haG1lX01TLU1tbXVudGhlcmlFwZXV0aWthX0NvdmlkLWTE5X3dlY19mcmVpLnBkZiIsIm5vaWZyYW11IjpmYWxzZSwidWlkIjoiMjcwNzNjQ3IiwidHM0jE1ODU5MDU5MDM5MDY0DcsInl1IjoiNTY0NjKxODYwMTUyNzA2MTE3MCJ9

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
16.05.2020/26.06.2020/1.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>