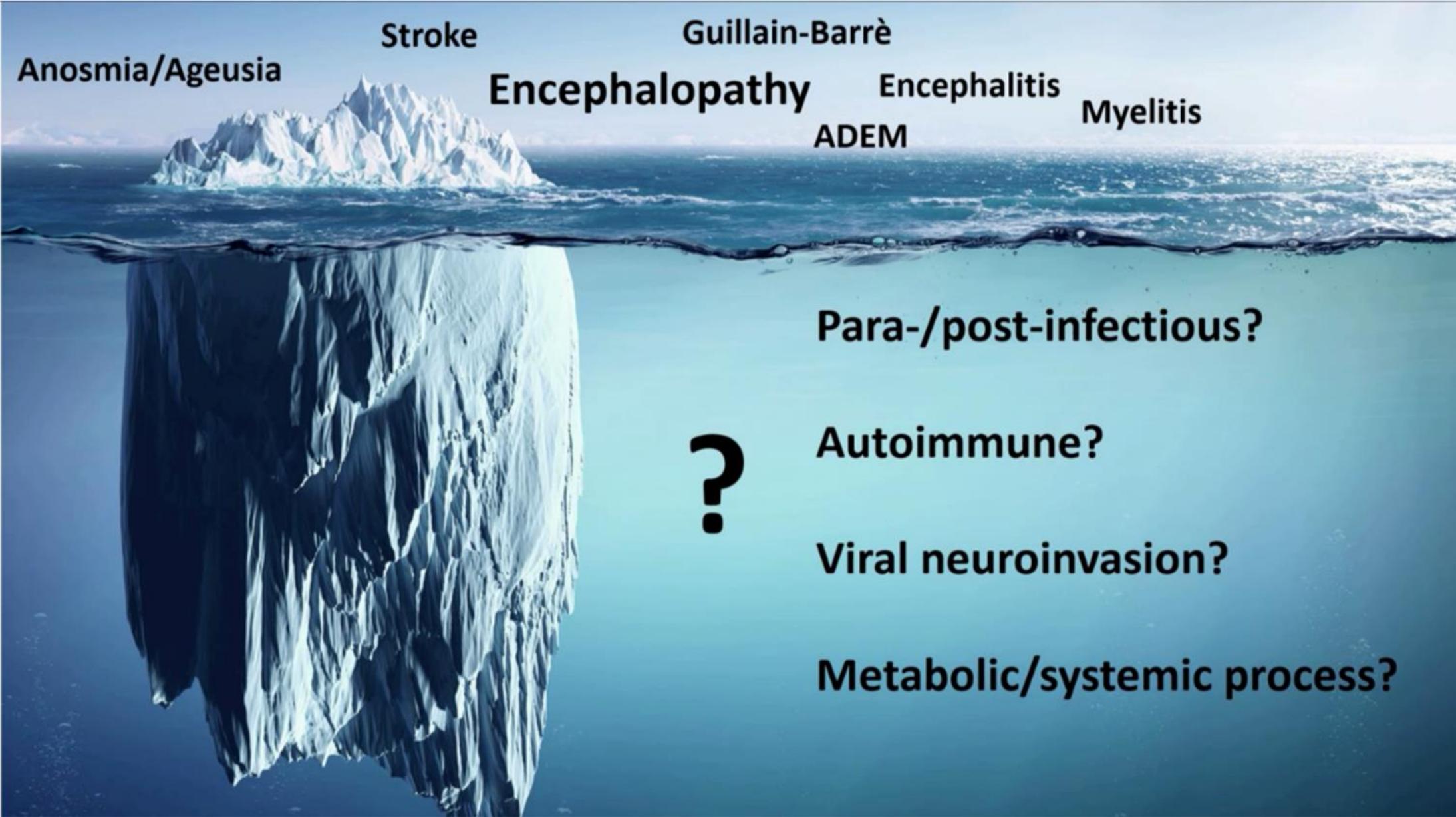


COVID-19 ассоциированные поражения нервной системы

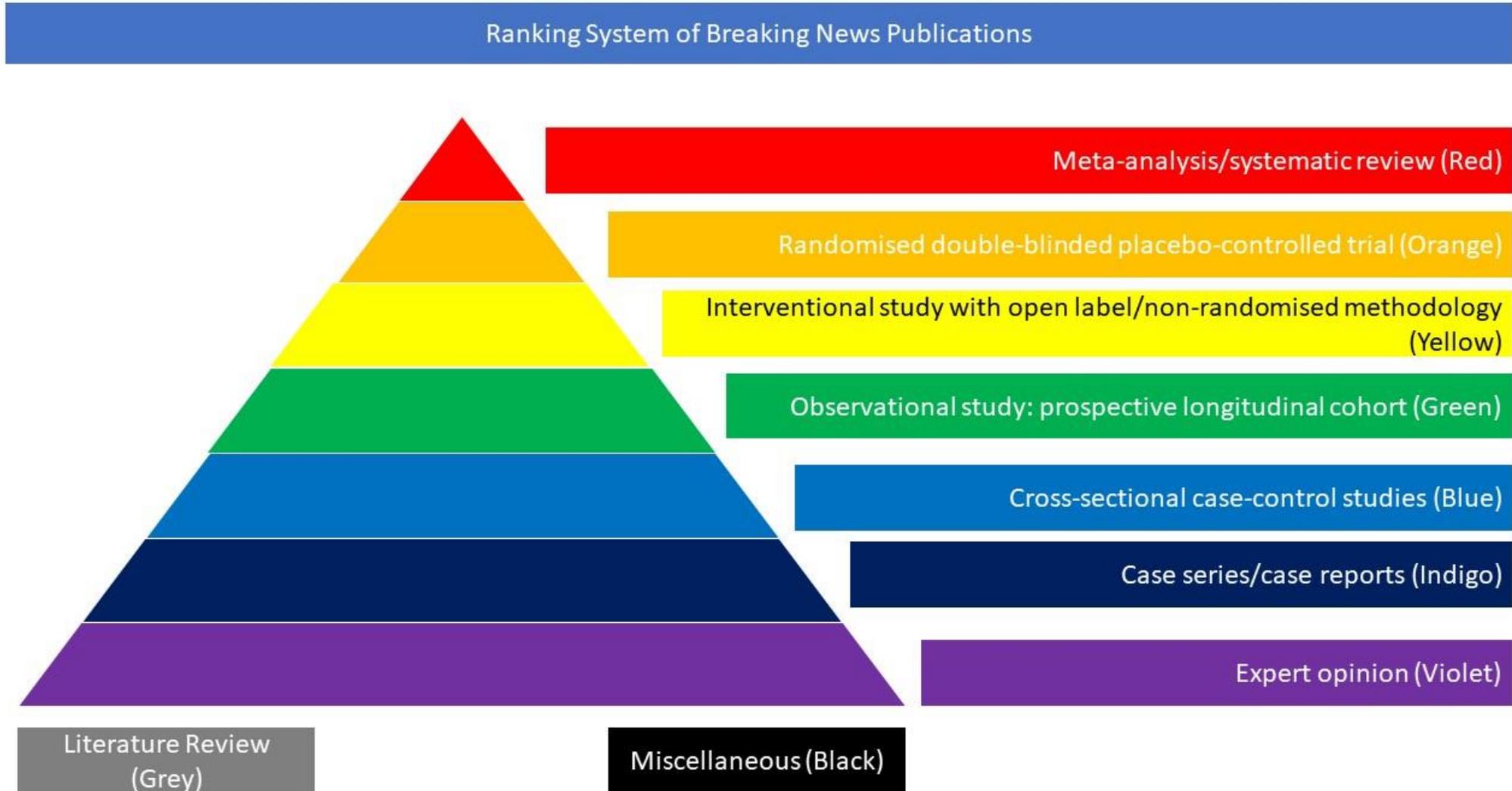
Врач-инфекционист УЗ «Городская клиническая инфекционная
больница» г. Минска, к.м.н., доцент Соловей Н.В.

18.09.2021

COVID-19 – патоген с высокой тропностью к нервной системе

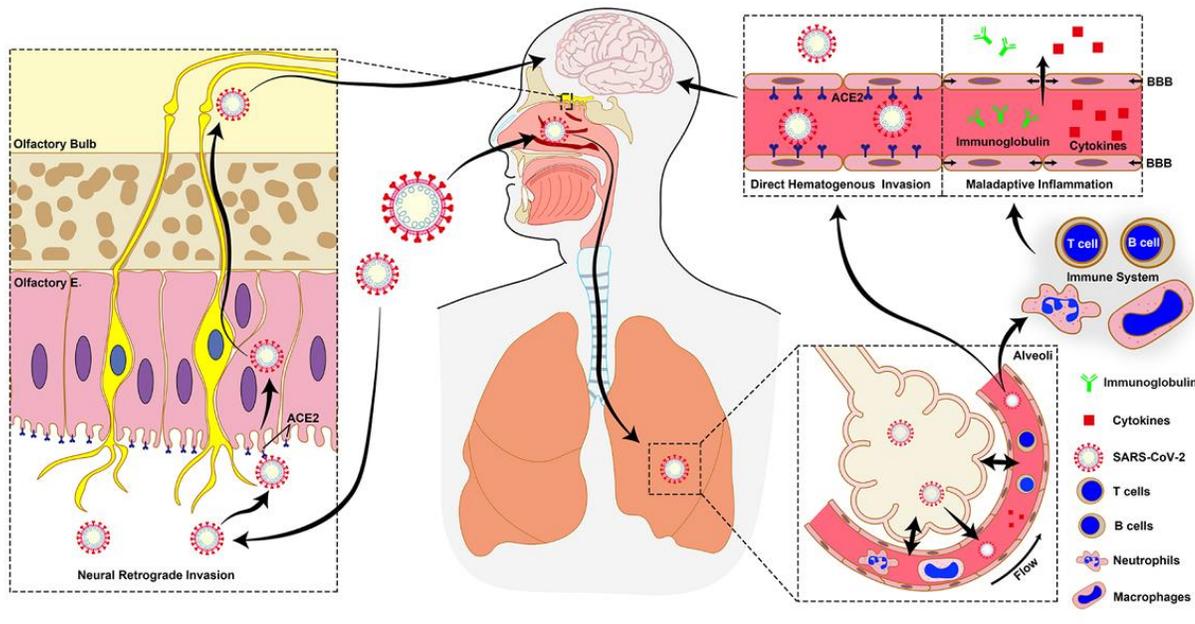


Градация публикаций неврологических осложнений COVID-19 (и не только!) по степени доказательности



Каким образом SARS-CoV-2 поражает нервную систему человека?

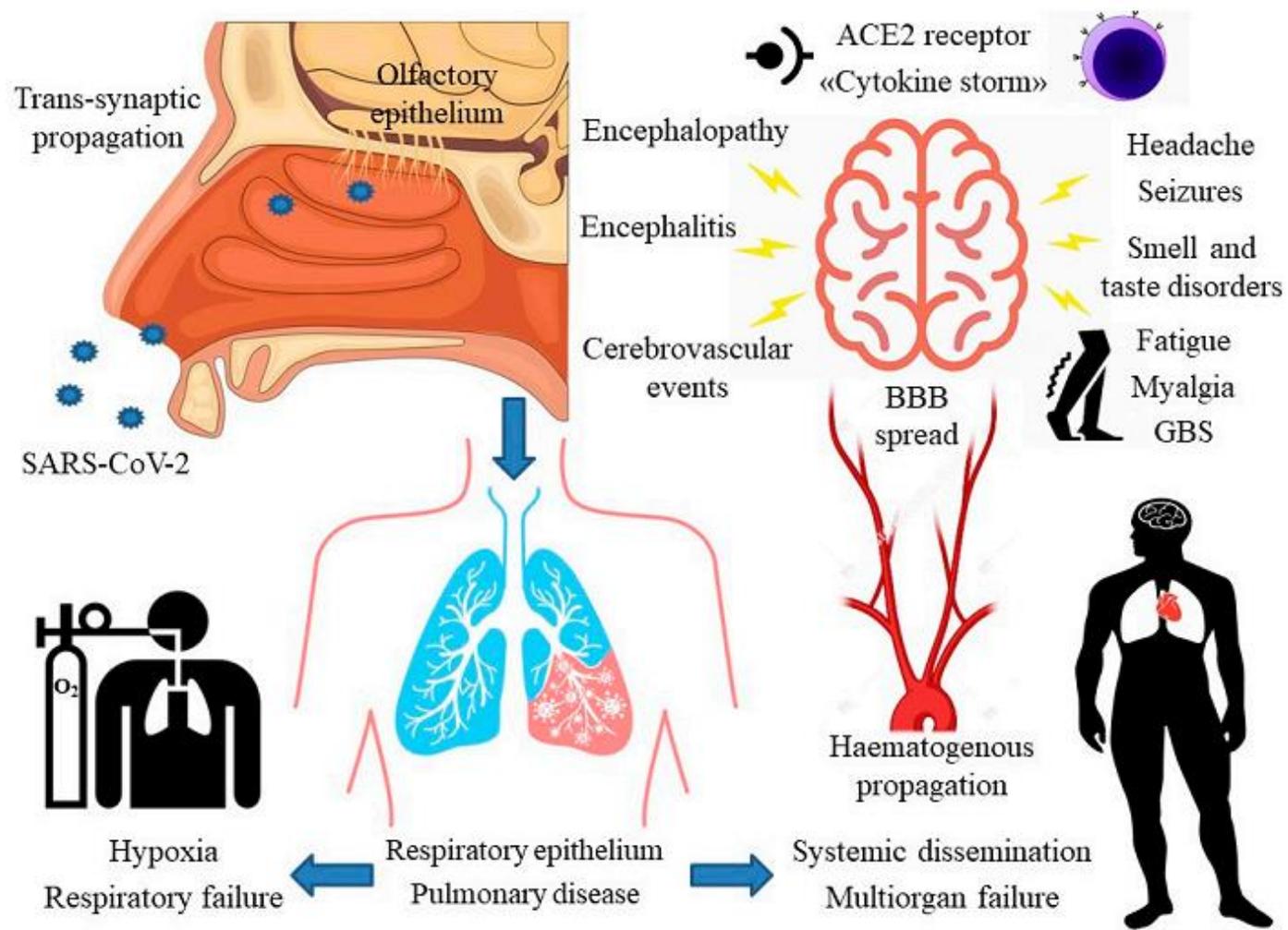
- SARS-CoV-2 способен:
 - непосредственно проникать в клетки нервной системы и повреждать их



Ретроградное распространение вируса по обонятельным нервам

Гематогенное проникновение в ЦНС через гематоэнцефалитический барьер

- запускать гиперовоспалительный иммунный ответ, вызывающий дополнительное повреждение нервной системы
- вызывать тяжелую системную гипоксию вследствие респираторного дистресс-синдрома с последующим отеком мозга и ишемическим повреждением



Влияние SARS-CoV-2 на нервную систему может реализовываться ОДНОВРЕМЕННО по нескольким патогенетическим механизмам

Вновь возникшие неврологические нарушения влияют на течение и исходы COVID-19 в остром периоде инфекции

- ретроспективное когортное исследование, 37 стационаров, Филиппины
- 10.881 взрослый, госпитализированный с COVID-19:
 - 18,5% (2008 пациентов) – с впервые возникшими неврологическими нарушениями
- **впервые возникшие неврологические нарушения – независимый предиктор неблагоприятного исхода** при нетяжелом (aHR 1,660, 95% CI 1,132-2,435) и тяжелом (aHR 1,352, 95% CI 1,042-1,752) течении COVID-19
- развитие неврологических нарушений статистически значимо увеличивало риски:
 - развития дыхательной недостаточности
 - госпитализации в ОРИТ

Эпидемиология
неврологических
проявлений COVID-19



Начало 2020 г. – первая публикация о неврологических проявлениях COVID-19

Table 1. Clinical Characteristics of Patients With COVID-19

Characteristic	No. (%)			P value ^a
	Total (N = 214)	Severe (n = 88)	Nonsevere (n = 126)	
Nervous system symptoms				
Any	78 (36.4)	40 (45.5)	38 (30.2)	.02
CNS	53 (24.8)	27 (30.7)	26 (20.6)	.09
Dizziness	36 (16.8)	17 (19.3)	19 (15.1)	.42
Headache	28 (13.1)	15 (17.0)	13 (10.3)	.15
Impaired consciousness	16 (7.5)	13 (14.8)	3 (2.4)	<.001
Acute cerebrovascular disease	6 (2.8)	5 (5.7)	1 (0.8)	.03
Ataxia	1 (0.5)	1 (1.1)	0	NA
Seizure	1 (0.5)	1 (1.1)	0	NA
PNS	19 (8.9)	7 (8.0)	12 (9.5)	.69
Impairment				
Taste	12 (5.6)	3 (3.4)	9 (7.1)	.24
Smell	11 (5.1)	3 (3.4)	8 (6.3)	.34
Vision	3 (1.4)	2 (2.3)	1 (0.8)	.37
Nerve pain	5 (2.3)	4 (4.5)	1 (0.8)	.07
Skeletal muscle injury	23 (10.7)	17 (19.3)	6 (4.8)	<.001

- одно из первых ретроспективных обсервационных исследований
- 214 последовательных пациентов, госпитализированных с COVID-19 в г. Ухань, КНР
- **неврологические отклонения** (головокружение, головная боль, нарушение сознания, anosmia и дисгевзия и др.) - у **36,4% (78/214) пациентов**

Как часто встречаются неврологические проявления у пациентов с COVID-19 в проспективных клинических исследованиях? (1)

- проспективное клиническое исследование, 239 последовательных пациентов, госпитализированных с COVID-19, г. Анкара, Турция
- детальный анамнез и неврологический осмотр
- **неврологические отклонения – у 34,7% (83/239), наиболее часто:**
 - головная боль – 26,7%
 - диссомнии – 12,6%
 - нарушение уровня сознания / спутанность – 9,6%
 - дизосмия – 7,5%
 - дисгевзия – 6,7%
 - головокружение – 6,7%
 - цереброваскулярные расстройства – 3,8%
- **уровень D-димеров был статистически значимо выше у пациентов с хотя бы одним неврологическим симптомом ($p < 0,05$)**
- **уровень ИЛ-6 был статистически значимо выше у пациентов с головной болью по сравнению с пациентами без головных болей ($p < 0,05$)**

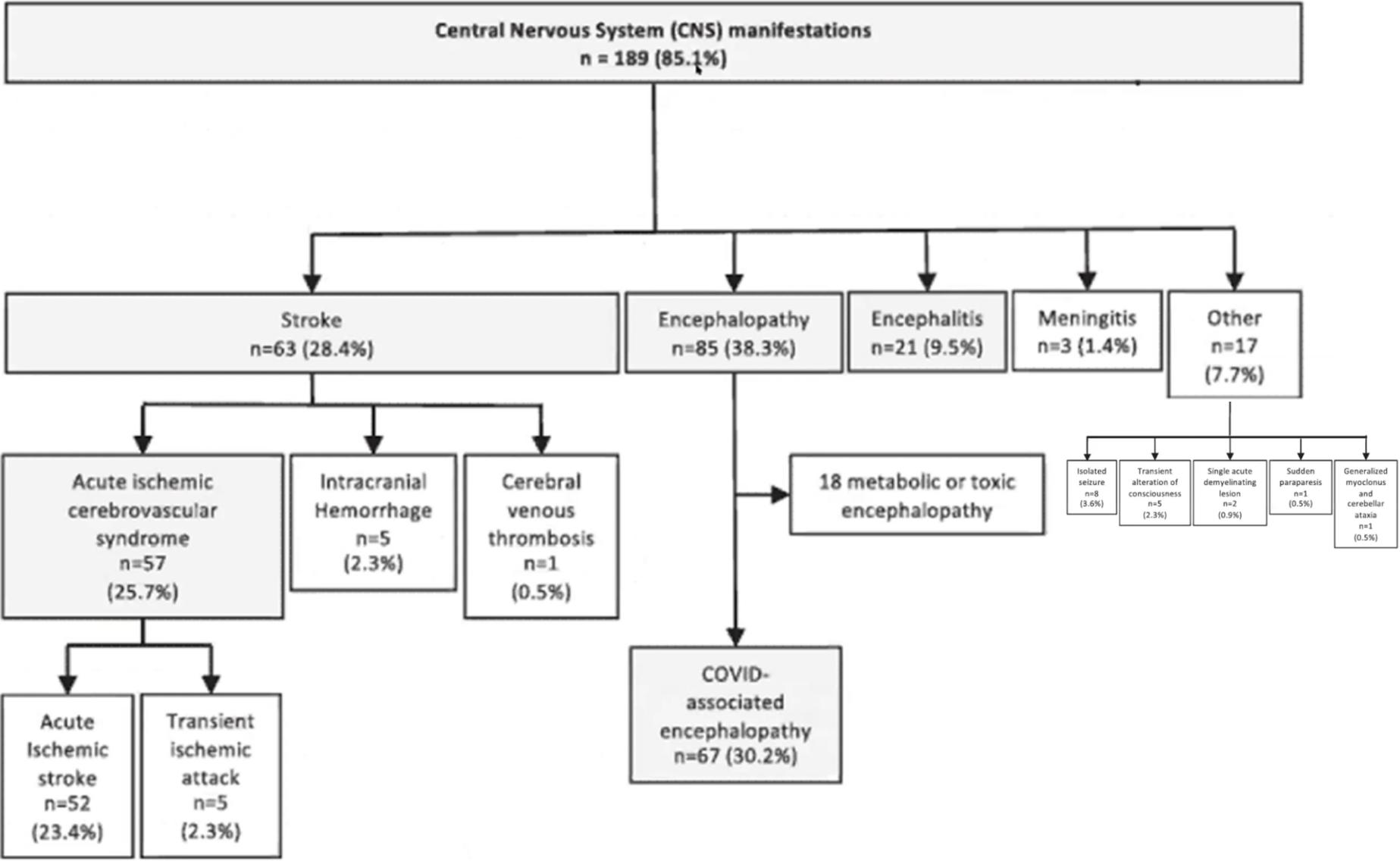
Как часто встречаются неврологические проявления у пациентов с COVID-19 в проспективных клинических исследованиях? (2)

- проспективное клиническое исследование, 509 последовательных пациентов, госпитализированных с COVID-19, г. Чикаго, Иллинойс, США
- детальный анамнез и неврологический осмотр всех пациентов
- **неврологические отклонения на момент госпитализации - у 42,2%, во время госпитализации – у 62,7% и в любой момент течения инфекции – у 82,3%:**
 - миалгии – 44,8%
 - головная боль – 37,7%
 - энцефалопатия – 31,8%
 - головокружение – 29,7%
 - дисгевзия – 15,9% и аносмия – 11,4%
 - цереброваскулярные расстройства, двигательные расстройства, очаговые моторные и сенсорные нарушения, атаксия и судороги – от 0,2 до 1,4%
- **независимые предикторы неврологических осложнений – тяжелое течение COVID-19 (ОР 4,02, 95% ДИ 2,04-8,89) и более молодой возраст (ОР 0,982, 95% ДИ 0,968-0,996)**
- благоприятный неврологический исход (modified Rankin scale 0-2) – 71,1%
- энцефалопатия ассоциировалась с худшим функциональным исходом (ОР 0,22, 95% ДИ 0,11-0,42) и более высокой летальностью (21,7% против 11%, $p < 0,001$)

Как часто встречаются неврологические проявления у пациентов с COVID-19 в проспективных клинических исследованиях? (3)

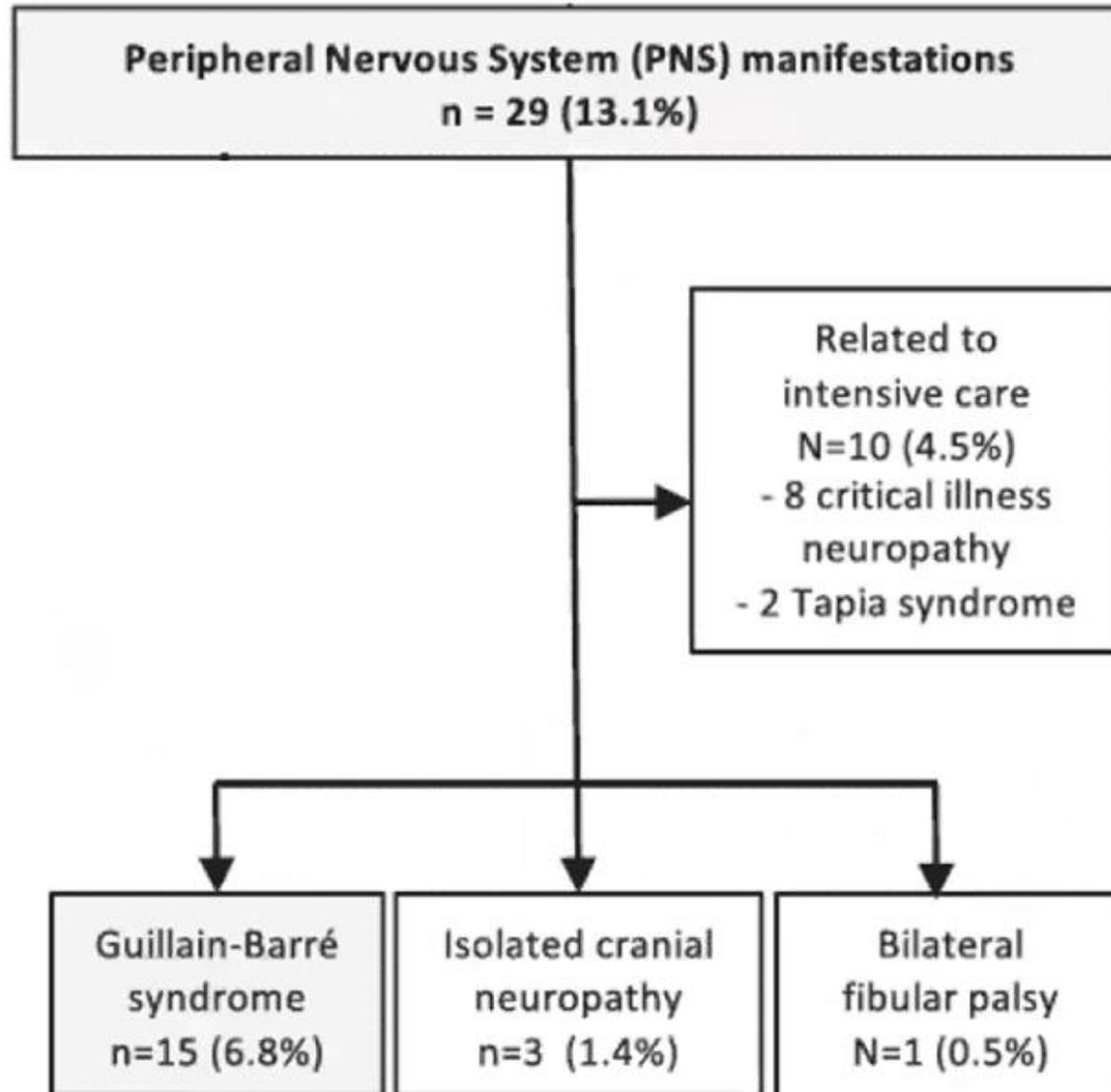
- проспективное когортное исследование, 46 стационаров, Франция, март-апрель 2020 г.
- госпитализированные взрослые пациенты с COVID-19 и неврологическими осложнениями
- 222 пациента:
 - средний возраст 65 лет (IQR 53-72 г.)
 - 61% мужчины
 - 45% (102/222) – в тяжелом / критическом состоянии
 - внутригоспитальная летальность – 13%
- **ожидаемая частота неврологических нарушений – 8,8% всех госпитализированных с COVID-19 пациентов**
- время от появления симптомов COVID-19 до первых неврологических нарушений: 6 дней для энцефалопатии, 7 дней для энцефалита, 12 дней для цереброваскулярных событий, 18 дней для ОВДП
- 2% (2/97 тестируемых) – положительная ПЦР РНК SARS-CoV-2 в ЦСЖ

Как распределяются неврологические проявления COVID-19?



- Одноцентровое ретроспективное исследование
- 222 пациента из 46 центров Франции с COVID-19 и неврологическими проявлениями:
 - 85,1% - проявления со стороны ЦНС
 - 13,1% - проявления со стороны ПНС
 - 5,9% - смешанные проявления (ЦНС + ПНС)

Как распределяются неврологические проявления COVID-19?

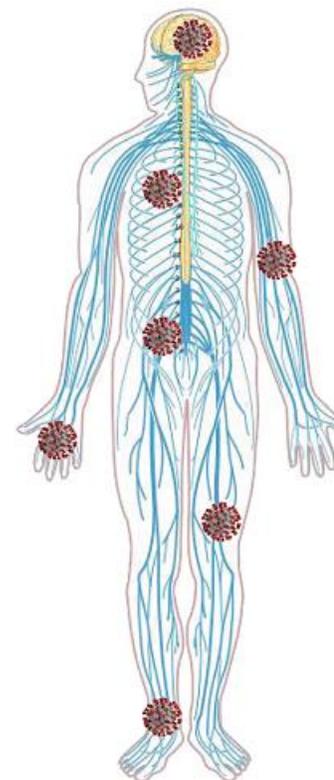


- Одноцентровое ретроспективное исследование
- 222 пациента из 46 центров Франции с COVID-19 и неврологическими проявлениями:
 - 85,1% - проявления со стороны ЦНС
 - 13,1% - проявления со стороны ПНС
 - 5,9% - смешанные проявления (ЦНС + ПНС)

Ключевые
поражения
нервной системы,
ассоциированные
с COVID-19

CNS involvement: 86.3%
Main manifestations:

- **Encephalopathy**
- **Ischemic and hemorrhagic stroke**
- **Seizures**
- **Meningoencephalitis**
- **Acute disseminated encephalomyelitis**

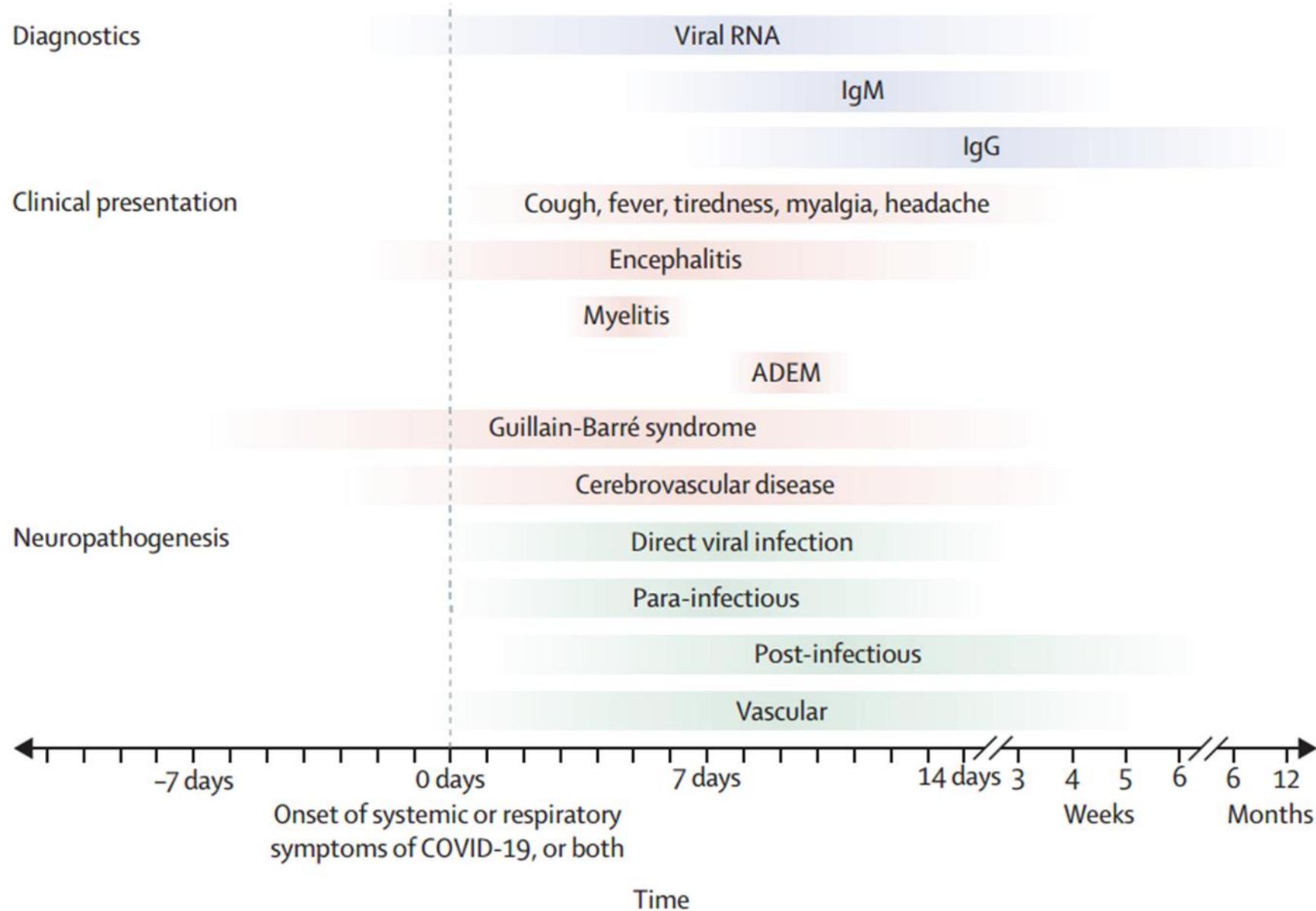


PNS involvement: 13.7%
Main manifestations:

- **Cranial nerves impairment**
- **Guillain-Barré syndrome**
- **Other peripheral neuropathies**
- **Nerve roots and plexus disorders**
- **Myopathic involvement**

10 723 patients with COVID-19 and neurological manifestations

Временные границы (timeline) развития ключевых COVID-19 ассоциированных поражений нервной системы





COVID-19
ассоциированный
делирий

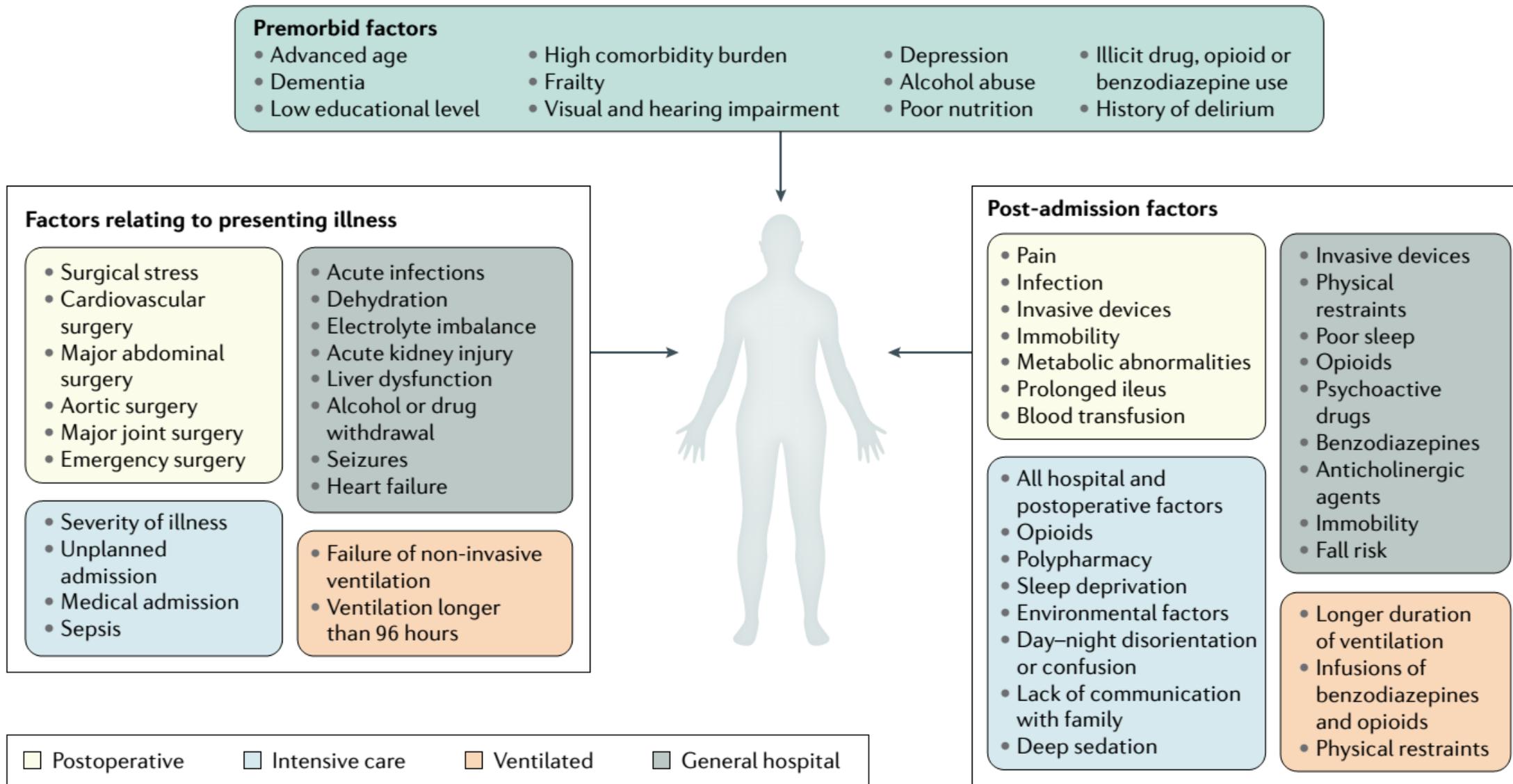
Делирий: определение

- делирий (острая спутанность сознания) – **клинический синдром**, характеризующийся:
 - нарушением сознания, восприятия и внимания
 - психомоторными нарушениями в виде повышенной или сниженной активности с гиперсимпатикотонией
 - расстройствами структуры и длительности сна
 - быстрым развитием в течение короткого промежутка времени
 - флюктуирующей симптоматикой в течение дня
- вызывается вследствие других патологических состояний, интоксикаций, синдромов отмены, побочных эффектов некоторых лекарств
- состояние пациента не может быть объяснимо иными предшествующими или вновь появившимися нейрокогнитивными расстройствами

Синонимы понятия делирий

- состояние острой спутанности сознания (acute confusional state)
- острая спутанность сознания (acute confusion)
- острая спутанность сознания на фоне хронического (acute on chronic confusion)
- острая церебральная недостаточность (acute brain failure)
- острая энцефалопатия (acute encephalopathy)

Факторы риска развития делирия



Делирий – частое состояние у реанимационных пациентов!!!

- систематический обзор исследований из Северной и Южной Америки, Европы и Азии
- пациенты в отделениях реанимации и интенсивной терапии (как на ИВЛ, так и без ИВЛ)

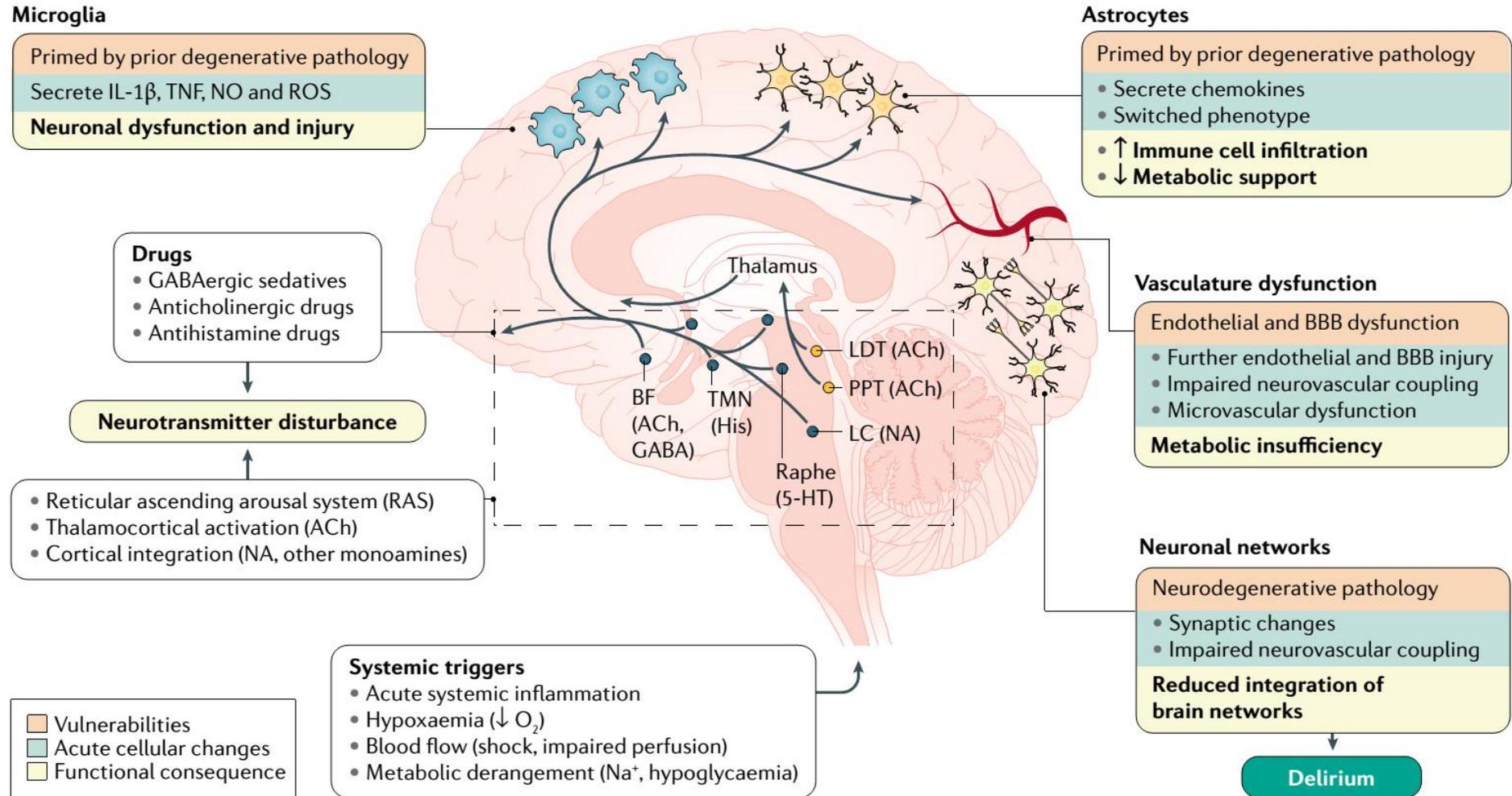
- распространённость делирия – 31,8%

Krewulak K. et al. Crit Care Med 2018; 46:2029

- распространённость делирия у пациентов на механической вентиляции легких – 50-70%

Almeida I. et al. PLoS ONE 2014; 9:e85332

Патофизиологические механизмы развития делирия



Виды делирия

✓ Гипоактивный делирий:

- наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста
- характерны снижение уровня сознания и снижение двигательной активности
- часто не диагностируется медицинским персоналом
- часто характеризуется неблагоприятными исходами

✓ Гиперактивный делирий

- наиболее часто встречается у лиц более молодого возраста
- характерны возбуждение, выраженные психотические явления (галлюцинации, иллюзии) и выраженная двигательная активность
- диагностируется часто
- исходы более благоприятные, чем при гипоактивном варианте

✓ Смешанный делирий

- сочетание признаков гипер –и гипоактивного делирия

Чтобы не пропустить делирий, важен учет всей совокупности клинических данных!



- Клиническая оценка у пациента внимания и бодрствования, наличия когнитивных нарушений, психотических явлений и других нарушений ментального статуса



- Данные об остром изменении уровня внимания / осознанности (относительно имевшегося ранее), которое может флюктуировать по наличию и выраженности (информация от пациента, его родственников, медицинского персонала, записей медицинской документации и т.д.)

Инструменты оценки делирия

- в настоящее время разработано более 50 инструментов для диагностики и детальной характеристики делирия в разных подгруппах пациентов, используемых с различной целью:
 - для эпизодического скрининга наличия делирия при первой встрече с пациентом
 - для регулярного мониторинга впервые возникшего делирия у госпитализированных лиц
 - для ультра-короткого скрининга на делирий
 - для детальной феноменологической и/или нейропсихологической характеристики делирия
 - для измерения тяжести делирия

Оценка эпизодического делирия вне реанимационных отделений: шкала оценки спутанности сознания (Confusion Assessment Method, CAM) (1)

1 этап: острота и волнообразность изменений психического статуса:

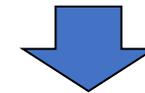
Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня?

ИЛИ

Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов?



Ответ «нет» на оба вопроса – делирий отсутствует



Ответ «да» хотя бы на один из вопросов



2 этап: нарушение внимания:

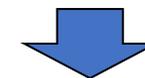
"Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А"

Прочитайте следующую последовательность букв АБРАКАДАБРА (буквы произносить отдельно с паузой 3 сек).

Ошибки: не сжимает руку на букву А и сжимает на другие буквы



Если ошибок нет или 1 ошибка – делирий отсутствует



Если 2 и более ошибки – следующий этап

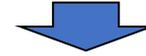
Оценка эпизодического делирия вне реанимационных отделений: шкала оценки спутанности сознания (Confusion Assessment Method, CAM) (1)

3 этап: изменения уровня сознания

Оценка уровня сознания на текущий момент (по Ричмондской шкале агитации, RASS, The Richmond Agitation-Sedation Scale)



Если RASS отличен от нуля – делирий выявлен



Если RASS = 0



4 этап: дезорганизованное мышление:

1. Камень будет держаться на воде?
2. Рыба живет в море?
3. Один килограмм весит больше двух?
4. Молотком можно забить гвоздь?

Команды: "Покажите столько же пальцев" (покажите 2 пальца) "Теперь сделайте тоже другой рукой" (не демонстрируйте) ИЛИ "Добавьте еще один палец" (если пациент не может двигать обеими руками)



Если 2 и более ошибки – делирий выявлен



Если ошибок нет или 1 ошибка – делирий отсутствует

Ричмондская шкала агитации (RASS)

- +4 АГРЕССИВЕН: воинственен, агрессивен, опасен для окружающих (срочно сообщить врачу об этих явлениях)
- +3 КРАЙНЕ ВОЗБУЖДЕН: агрессивен, пытается вырвать трубки, капельницу или катетер (сообщить врачу)
- +2 ВОЗБУЖДЕН: частые бесцельные движения, сопротивление процедурам
- + 1 БЕСПОКОЕН: тревожен, неагрессивные движения

- 0 СПОКОЕН И ВНИМАТЕЛЕН

- 1 СОНЛИВ: невнимателен, сонлив, но реагирует всегда на голос
- 2 ЛЕГКАЯ СЕДАЦИЯ: просыпается на короткое время на голос
- 3 СРЕДНЯЯ СЕДАЦИЯ: движение или открытие глаз на голос, но нет зрительного контакта
- 4 ГЛУБОКАЯ СЕДАЦИЯ: никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию
- 5 ОТСУТСТВИЕ ПРОБУЖДЕНИЯ: никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

1. Ясность сознания

Сюда включаются пациенты с выраженным оглушением (тех, кого трудно пробудить или те, у кого отмечается явная сонливость во время осмотра) или с возбуждением/гиперактивностью. Понаблюдайте за пациентом, если он спит, попытайтесь разбудить голосом или легким прикосновением к плечу. Попросите пациента назвать свое имя и адрес, чтобы было легче оценить ясность сознания.

- Норма (в ясном сознании, не возбужден во время осмотра)	0
- Немного сонлив в течение <10 сек после пробуждения, затем в норме	0
- Сознание явно изменено	4

2. Ориентировка

Возраст, дата рождения, место (название больницы), текущий год.

Без ошибок	0
1 ошибка	1
2 ошибки	2

3. Внимание

Попросите пациента: «Пожалуйста, назовите месяцы года в обратном порядке, начиная с декабря».

Месяцы года обратном порядке Называет 7 и более месяцев правильно -	0
Начинает, но правильно называет менее 7 месяцев/ или отказывается даже начинать перечисление -	1
Невозможно оценить (не может начать потому, что в тяжелом состоянии, сонлив, невнимателен) -	2

4. Острое начало или волнообразное течение

Имеются данные о значительных изменениях или флюктуации: уровня сознания, когнитивных функций, других психических функций (паранойя, галлюцинации), которые появились в течение последних 2 недель и присутствовали в течение последних 24 часов.

Нет	0
Да	4

4 и более: вероятный делирий +/- когнитивные нарушения

1-3: возможные когнитивные нарушения

0: делирий или выраженные когнитивные нарушения мало вероятны (но делирий все же возможен, если по [4] информация не полная).

Балл по 4 АТ

Оценка эпизодического делирия вне реанимационных отделений: четырёхфакторный оценочный тест (шкала 4A's, 4AT)

2-х минутный тест, не требующий специального обучения для использования

Информация и материал для скачивания: www.the4AT.com

Мета-анализ 17 исследований (n=3701): суммарная чувствительность и специфичность – 88%

Tieges Z. et al. Age Ageing 2020; doi 10.1093/ageing/afaa224

РКИ, сравнивающее 4AT тест и CAM: 4AT обладал большей чувствительностью и сопоставимой специфичностью по сравнению с CAM

Shenkin S. et al. BMC Med 2019; 17:138

Оценка делирия в реанимационных отделениях: шкала CAM-ICU

- аналогична шкале CAM для пациентов вне реанимационных отделений
- применяется только в тех случаях, когда балл по шкале RASS больше или равен -3
- в систематическом обзоре 36 исследований шкала CAM-ICU продемонстрировала наибольшую надежность для выявления делирия у пациентов в критическом состоянии (вместе со шкалой ICDSC)
- в мета-анализе 9 исследований (n=969) общая чувствительность CAM-ICU составила 80%, общая специфичность – 96%

Ely E. et al. Crit Care Med 2001; 29:1370

Gélinas C. et al. Crit. Care Nurse 2018; 38:38

Ely E. et al. Crit Care 2012; 16:R115

Оценка делирия в реанимационных отделениях: ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

- Измененный уровень сознания (да - 1; нет - 0)
- Сниженное внимание (да - 1; нет - 0)
- Дезориентация (да - 1; нет - 0)
- Галлюцинации, бред, психоз (да - 1; нет - 0)
- Психомоторное возбуждение или блокада произвольной активности (да - 1; нет - 0)
- Неадекватная речь, настроение (да - 1; нет - 0)
- Нарушение цикла сон - бодрствование (да - 1; нет - 0)
- Неустойчивый, меняющийся в течение суток, уровень сознания (да - 1; нет - 0)

Сумма 4 и более баллов соответствует делирию

В мета-анализе 4 исследований (n=361) суммарные чувствительность ICDSC для диагностики делирия 74%, специфичность 82%

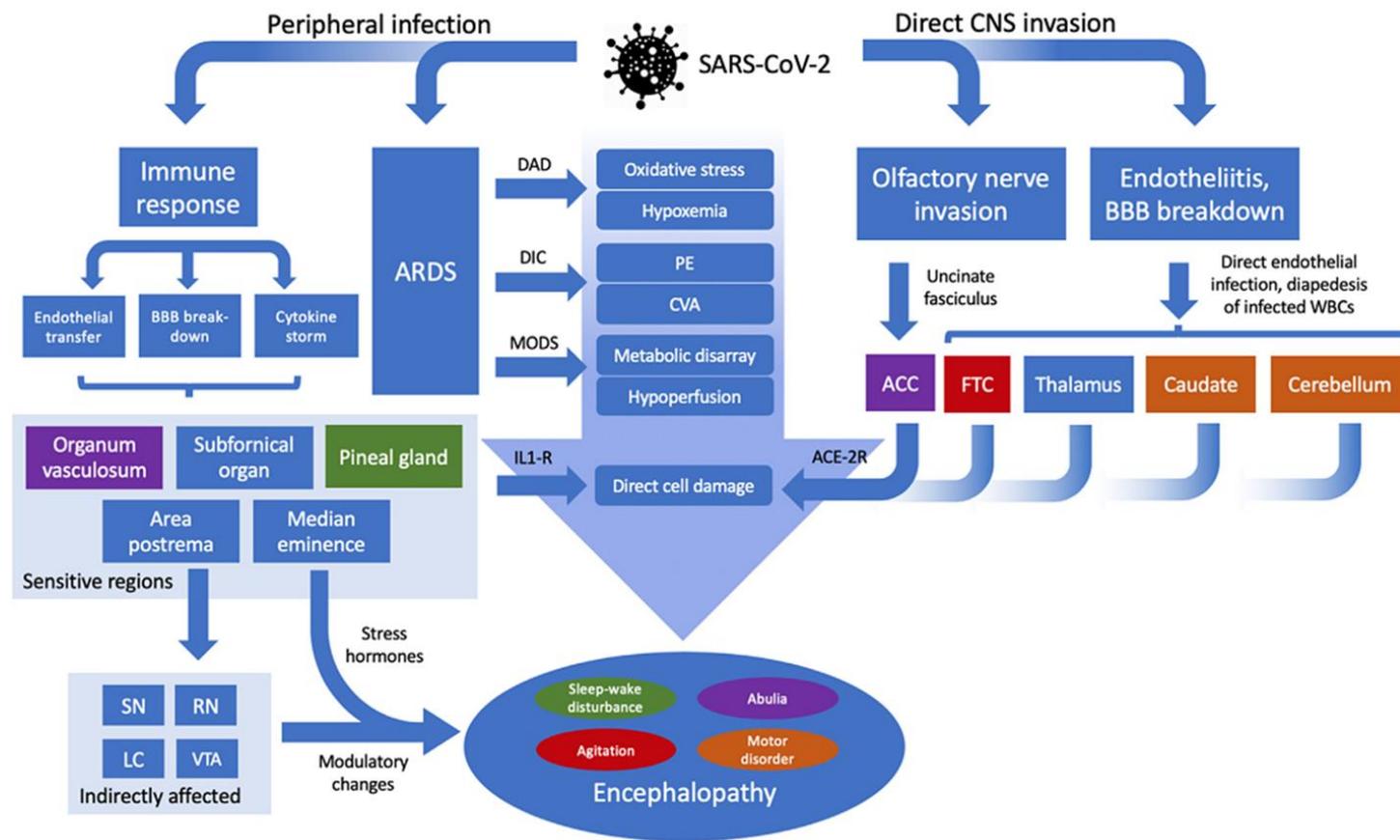
Какие параклинические исследования могут быть полезны у пациентов с делирием, в том числе для исключения других поражений нервной системы?

- всесторонняя клиническая оценка пациента + Р-графия ОГК! (наличие инфекции любой локализации может проявиться клиникой делирия! Особенно характерно для пневмоний)
- глюкоза крови (!!!), ОАК, БАК (мочевина, креатинин, Na, K, Cl, билирубин, АЛТ, АСТ, амилаза, СРБ, прокальцитонин)
- ИФА / экспресс тест по крови ВИЧ (независимо от возраста!)
- исключение органических поражений ЦНС!
 - **при остро возникшей неврологической симптоматике вначале исключаем органическое заболевание нервной системы, затем думаем о функциональном!**
 - люмбальная пункция с общеклиническим исследованием ЦСЖ и ПЦР на ДНК ВПГ-1,2, ВЗВ, при необходимости – дополнительные исследования
 - МРТ ГМ (при невозможности КТ ГМ с контрастным усилением): ОНМК в ПМА часто проявляются остро возникшими психотическими нарушениями!
 - ЭЭГ (есть специфичные изменения у части пациентов с делирием, позволяют выявить не конвульсивный судорожный синдром, фокальные дискогнитивные судороги и т.д.)
 - онконевральные и другие аутоантитела – могут выявляться при отсутствии иных патологических отклонений при исследовании ЦСЖ и МРТ!

Почему проблема делирия значима для пациентов с COVID-19?

- пожилые пациенты – особая группа риска развития делирия, как и тяжелого течения COVID-19
- делирий может быть одним из первых симптомов коронавирусной инфекции
- развитие гиперактивного делирия у пациентов с COVID-19 - частая причина неэффективности неинвазивных методов респираторной поддержки и перевода пациентов на ИВЛ
- гипоактивный делирий часто не диагностируется, являясь значимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания
- стандартные меры профилактики делирия трудно реализуемы в условиях работы с COVID-19
- для купирования делирия более часто используются психоактивные лекарственные средства

Потенциальные механизмы развития COVID-19 ассоциированного делирия



Как часто делирий встречается у пациентов с COVID-19?

- мультицентровое когортное исследование, 7 стационаров США, 817 пациентов, 47% мужчины, средний возраст 77,7 лет
- оценка распространенности делирия среди пожилых пациентов с COVID-19, обращающихся в отделения неотложной терапии
- **на момент первичного обращения делирий диагностирован у 28% (226/817)**
- развитие делирия ассоциировалось с необходимостью госпитализации в ОРИТ (кОШ 1,67, 95% ДИ 1,30-2,15) и летальным исходом (кОШ 1,24, 95% ДИ 1,00-1,55)

Делирий может быть самым первым симптомом COVID-19!

Table 2. Symptoms and Signs at Emergency Department Presentation in Older Adults With Coronavirus Disease 2019

Symptoms	Patients, No. (%) (N = 817)
Symptom at presentation	
Fever	459 (56)
Shortness of breath	420 (51)
Cough	412 (50)
Hypoxia (oxygen saturation <90%)	324 (40)
Weakness	241 (30)
Delirium	226 (28)
Fatigue	210 (26)
Diarrhea	130 (16)
Anorexia	122 (15)
Myalgias	99 (12)
Fall	91 (11)
Dizziness, fainting	70 (9)
Abdominal pain	66 (8)
Acute respiratory failure	54 (7)
Headache	51 (6)
Chest pain	50 (6)
Sore throat	48 (6)
Other symptoms ^a	106 (13)

- ✓ делирий на 6-ом месте по частоте среди всех наиболее часто встречающихся симптомов COVID-19
- ✓ у 16% пациентов развитие делирия являлось первым признаком COVID-19
- ✓ у 37% пациентом с делирием отсутствовали другие клинические признаки, потенциально связанные с COVID-19

Как часто делирий встречается у пациентов с COVID-19?

- ретроспективный анализ, 91 пациент ≥ 70 лет, госпитализированный с подтвержденной COVID-19, Италия
- **распространенность делирия 27,5% (25/91)**
- неблагоприятный исход отмечен у 72% пациентов с делирием против 32% без делирия
- при мультифакторном анализе **риск летального исхода у пациентов с делирием практически в 4 раза выше, чем у пациентов без делирия (OR 3,98, 95% ДИ 1,05-17,28, $p=0,047$)**
- развитие делирия является настораживающим прогностически неблагоприятным фактором для исхода COVID-19

Как часто делирий встречается у пациентов с COVID-19?

- ретроспективное обсервационное исследование 707 последовательно госпитализированных пациентов ≥ 50 лет в марте-мае 2020 г. (Бразилия)
- **делирий диагностирован у 33% (234/707)**
 - у 12% (86/707) – имелся на момент госпитализации
- в мультифакторном анализе **развитие делирия являлось независимым предиктором:**
 - **внутригоспитальной летальности** (aOR 1,75, 95% ДИ 1,15-2,66)
 - удлинением сроков госпитализации (aOR 1,36, 95% ДИ 1,24-1,50)
 - большей частотой поступления в ОРИТ (aOR 3,32, 95% ДИ 2,11-5,23)
 - более частой потребностью в ИВЛ (aOR 1,99, 95% ДИ 1,30-3,05)

Как часто делирий встречается у пациентов с COVID-19?

- 123 пациента 60 лет и старше, госпитализированных с COVID-19, Нидерланды
- **делирий развился у 38% (47/123):**
 - 37 мужчин, 10 женщин
 - средний возраст 71,3 года
 - **у 83,0% из них (39/47) – во время госпитализации в ОРИТ**
 - при сопоставлении характеристик пациентов с COVID-19, развивших и не развивших делирий не обнаружено других различий по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, кроме госпитализации в ОРИТ

Как часто делирий встречается у пациентов с COVID-19 в реанимационных отделениях?

- проспективное когортное исследование пациентов ОРИТ с COVID-19, Франция
- медиана возраста 62 года (IQR 52;70)
- **79,5% (97/122) пациентов развили делирий** (диагноз согласно шкале CAM-ICU)
 - у 86,6% (84/97) пациентов – гиперактивный вариант
- последствия делирия у реанимационных пациентов с COVID-19 (в сравнении с пациентами без делирия):
 - 11/11 пациентов с делирием – самоэкстубация, повторная интубация и существенное ухудшение респираторных параметров после этого
 - удлинение длительности инвазивной ИВЛ и длительности нахождения в ОРИТ
 - тенденция к более высокой летальности (16,1% vs 9,1%, $p>0,05$)

Как часто делирий встречается у пациентов с COVID-19 в реанимационных отделениях?

- мультицентровое когортное исследование, 69 ОРИТ из 14 стран
- 2088 пациентов \geq 18 лет, госпитализированные в ОРИТ с COVID-19, с 20.01.2020 до 28.04.2020
- медиана возраста 64 года (IQR 54-71)
- 66,9% на ИВЛ на день поступления в ОРИТ, 87,5% - в какие-либо во время госпитализации в ОРИТ
 - 64% пациентов получали седацию бензодиазепинами, медиана продолжительности 7 дней
 - 70,9% - седацию пропофолом, медиана продолжительности 7 дней
- 81,6% находились в коме с медианой длительности 10 дней (IQR 6-15)
- **у 54,9% развился делирий с медианой длительности 5 дней (IQR 0-14 дней)**
- 28-дневная летальность – 28,8%

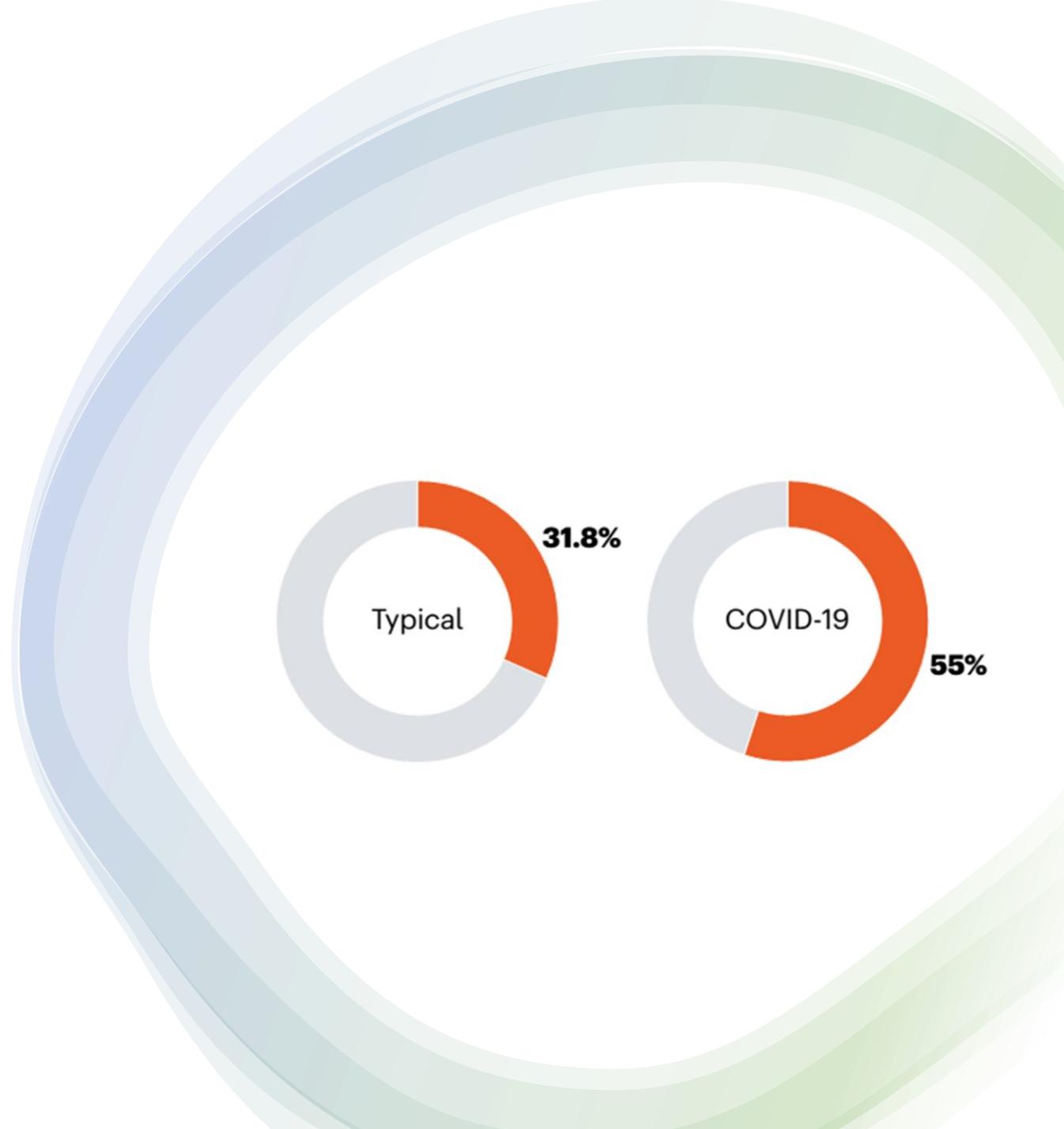
Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study

Lancet Respir Med 2021

Brenda T Pun, Rafael Badenes*, Gabriel Heras La Calle, Onur M Orun, Wencong Chen, Rameela Raman, Beata-Gabriela K Simpson,*

У реанимационных
пациентов с COVID-19
делирий встречается
чаще, чем у
реанимационных
пациентов с другими
нозологиями!

Arnold C. Nature 2020; 588:22



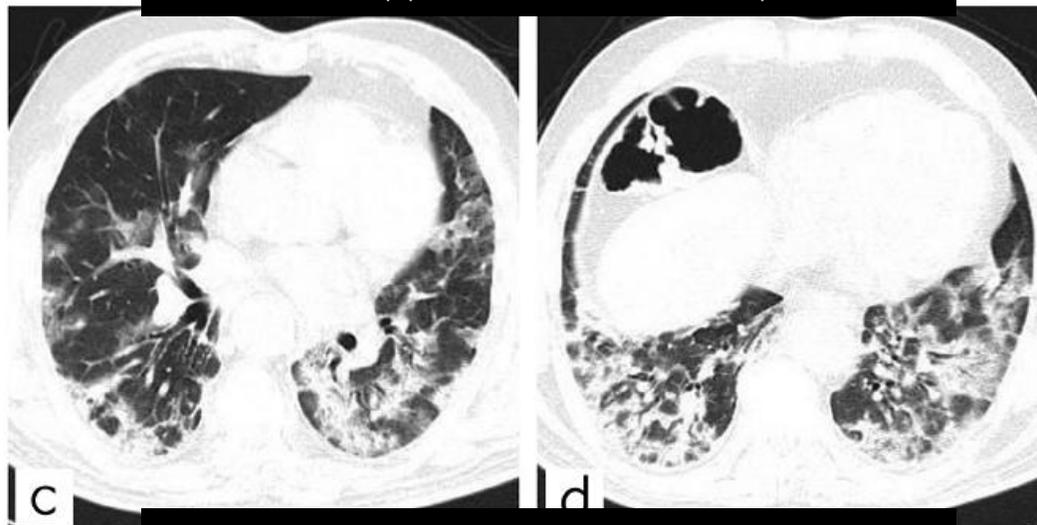
Клинические проявления COVID-19 ассоциированного делирия подобны проявлениям делирия иной этиологии и представляют совокупность симптомов и опорных признаков

- острое начало (часы/дни)
- флюктуирующая симптоматика
- нарушение внимания
- дезориентированность
- возбуждение и беспокойство
- сонливость
- нарушения настроения
- нарушение циклов сон/бодрствование
- нарушения восприятия (иллюзии, галлюцинации)

Делирий может быть единственным признаком COVID-19



1-ый день госпитализации



12-ый день госпитализации

- мужчина 70 лет, без лихорадки, кашля, слабости и т.д.
- со слов жены в течение 3 дней был рассеян, забывчив, имел затруднения при пользовании телефоном и пультом от телевизора, описывал события, как будто бы они произошли в прошлом
- ранее не имел нейрокогнитивных проблем, не принимал никаких лекарственных средств
- у жены – клиника респираторной инфекции с последующим лабораторным подтверждением COVID-19
- на момент госпитализации соматический статус без особенностей
- неврологическое и нейропсихиатрическое обследование: когнитивный дефицит, нарушения восприятия, памяти и ориентации
- ПЦР РНК SARS-CoV-2+
- КТ головного мозга – без патологических отклонений
- лечение: гидроксихлорохин, азитромицин, озельтамивир, фавипиравир, тоцилизумаб, преднизолон, эноксапарин
- полное восстановление ментального статуса и выписка домой после 14 дней лечения в стационаре

Профилактика делирия в соответствии с рекомендациями Американского колледжа врачей (АСР)

- максимальное ограничение использования мочевых катетеров и других посторонних устройств (сосудистого доступа, электродов ЭКГ и т.д.)
- по возможности, не использование физических ограничителей (мягкой фиксации), ранняя мобилизация
- контроль за адекватным потреблением жидкости и пищи (дегидратация и синдром недостаточности питания – важнейшие факторы риска делирия), помощь персонала при приеме пищи
- мониторинг задержки мочи и отсутствия стула (способствуют развитию делирия)
- профилактика сенсорной депривации (при пациенте должны быть очки, слуховой аппарат, доступ к часам, календарю и т.д.)
- по возможности, регулярное продуктивное взаимодействие пациента с медперсоналом (ориентация пациента в месте и времени, уточнение его текущих потребностей, передача информации от родственников, и, по возможности (вне COVID-19), обеспечение с ними регулярных контактов)
- обеспечение адекватного сна (уменьшение стимулов в окружающей среде пациента, минимально возможный контакт ночью с медперсоналом, уменьшение яркости света в помещении и т.д.)

Профилактика делирия: комплекс мероприятий (bundle) ABCDEF

Компонент комплекса ABCDEF	Комплекс мероприятий	Фактор риска делирия
A	Оценка, предотвращение и купирование болевого синдрома	Не контролируемая боль; чрезмерная седация, вызываемая анальгетиками
B	Прерывистая седация с пробуждением и попытки спонтанного дыхания	Чрезмерная седация; механическая вентиляция легких
C	Выбор седации и анальгезии	Чрезмерная седация, вызываемая анальгетиками; чрезмерная седация, вызываемая седативными ЛС; назначение ЛС, способствующих делирием (например, бензодиазепинов)
D	Делирий: оценка наличия, профилактика и ведение	Расстройства цикла сон-бодрствование; нарушение зрения и слуха; другие нераспознанные факторы риска делирия
E	Ранняя мобилизация и упражнения	Обездвиженность
F	Вовлечение родственников и семейная поддержка	Дезориентация

Низкомолекулярные гепарины уменьшают вероятность делирия у пациентов с COVID-19?

- 56 пациентов, госпитализированных с COVID-19
- оценка развития делирия по время госпитализации с помощью шкал 4AT и CAM-ICU
- 25% (14/56) развили делирий
- назначение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 1 мг/кг/сут) реже встречалось в группе пациентов с делирием по сравнению с группой пациентов, не развивших делирий ($p=0,004$)
- **назначение низкомолекулярных гепаринов ассоциировалось с отсутствием делирия, независимо от возраста пациентов и коморбидной патологии**

Медикаментозное лечение делирия при COVID-19: рекомендации Королевского колледжа психиатров (Великобритания) (1)

- продолжаются споры, в какой момент следует начинать использовать лекарственные средства при лечении делирия
- рекомендуется начинать лечение с низкой дозировки лоразепама или галоперидола и постепенно увеличивать дозировку и частоту введения препаратов по мере необходимости:
 - учитывая, что бензодиазепины могут вызывать угнетения дыхания, средством выбора при COVID-19 ассоциированном делирии может быть галоперидол
- вначале следует применять статические дозы ЛС
 - в случае сохранения возбуждения возможно их увеличение по необходимости
- антипсихотики не должны назначаться пациентам с болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви
- до назначения антипсихотических ЛС необходимо выполнить ЭКГ для оценки интервала QTc (верхний допустимый предел 440 мс у мужчин, 470 мс у женщин)

Медикаментозное лечение делирия при COVID-19: рекомендации Королевского колледжа психиатров (Великобритания) (2)

- галоперидол не должен использоваться с другими ЛС, увеличивающими интервал QT (включая некоторые антибиотики – макролиды, респираторные фторхинолоны и антиаритмические ЛС)
- если антипсихотические ЛС противопоказаны, возможно использование низких доз лоразепама (*в настоящее время отсутствует в Республике Беларусь*)
- в тяжелых случаях возможно сочетание лоразепама и антипсихотических ЛС
- альтернативные антипсихотические ЛС могут быть использованы при необходимости (хотя и не лицензированы для лечения делирия)
- избегайте полипрагмазии и следите за нежелательными эффектами ЛС; при седации обязателен постоянный контроль жизненно важных функций
- указанные в рекомендациях дозы приведены для лиц пожилого возраста; для молодых пациентов могут потребоваться более высокие дозы препаратов (предельно допустимые дозы доступны в формуляре / инструкциях по применению)

Полезные инструменты для оценки лекарственных взаимодействий при лечении делирия и не только у пациентов с COVID-19

Medscape

NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION ACADEMY

Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement: Print

1 Interaction Found

Patient Regimen Clear All

Serious - Use Alternative

hydroxychloroquine sulfate + haloperidol

hydroxychloroquine sulfate and haloperidol both increase QTc interval. Avoid or Use Alternate Drug.

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

COVID-19 Drug Interactions UNIVERSITY OF LIVERPOOL

About Us Interaction Checkers Prescribing Resources Contact Us

Interactions for colchicine and aspirin (as an antiplatelet COVID-19 adjunct therapy) are now on the checker.

Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search drugs..."/>	<input type="text" value="quet"/>	<input type="checkbox"/> Check COVID/COVID drug interactions
<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	Reset Checker
<input type="checkbox"/> Azithromycin	<input checked="" type="checkbox"/> Quetiapine	Switch to table view Results Key
<input type="checkbox"/> Bamlanivimab		Potential Interaction
<input type="checkbox"/> Baricitinib		Quetiapine
<input type="checkbox"/> Canakinumab		More Info
<input type="checkbox"/> Casirivimab/		Quality of Evidence: Very Low

<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Psychopharmacology
<https://doi.org/10.1007/s00213-020-05716-4>

REVIEW



Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review

Beatriz Oda Plasencia-García¹ · Gonzalo Rodríguez-Menéndez¹ · María Isabel Rico-Rangel¹ · Ana Rubio-García¹ · Jaime Torelló-Iserte² · Benedicto Crespo-Facorro³

Received: 31 July 2020 / Accepted: 10 November 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Медикаментозное лечение делирия при COVID-19: рекомендации Королевского колледжа психиатров (Великобритания) (3)

Лекарственное средство	Путь введения	Диапазон дозы (мг)	Кратность дозирования в течение суток	Рекомендуемая максимальная суточная доза
Лоразепам	Перорально / внутримышечно / внутривенно	0,5-1	От 1 до 4 раз в день	2 мг
Галоперидол	Перорально / внутримышечно / подкожно (доступна жидкая форма)	0,5-2	От 1 раза в день до 6-12 раз (каждые 2-4 часа)	5 мг
Рisperидон	Перорально (доступна жидкая форма)	0,25-0,5	От 1 до 2 раз в день	2 мг
Оланзапин	Перорально / внутримышечно (доступна жидкая форма)	2,5-5,0	От 1 до 2 раз в день	10 мг
Кветиапин	Перорально (доступна жидкая форма)	12,5-50	От 1 до 2 раз в день	100 мг

Если нет улучшения состояния пациента в течение 4 дней – следует:

1. пересмотреть первоначальный диагноз делирия (исключаем другие органические поражения нервной системы!!!)
2. продолжать лечить сопутствующие делирию заболевания, интеркуррентные инфекции
3. контролировать факторы, способствующие поддержанию делирия (дегидратация, констипация, болевой синдром, побочные эффекты лекарственных средств и т.д.)

Кветиапин -

- нейролептик (антипсихотическое средство)
- проявляет более высокое сродство к серотониновым 5HT₂-рецепторам по сравнению с допаминовыми D₁- и D₂-рецепторами в головном мозге
- обладает высоким сродством к гистаминовым и α₁-рецепторам и менее выраженным – к α₂-рецепторам
- не обладает сродством к м-холинорецепторам и бензодиазепиновым рецепторам
- действие на серотониновые 5HT₂-рецепторы и допаминовые D₂-рецепторы длится до 12 часов

- обзор 2 РКИ, 5 открытых и 1 ретроспективного когортного исследования
- кветиапин - эффективное и безопасное средство для лечения делирия в общесоматических и реанимационных отделениях
- данные исследований предполагают более быстрое разрешение симптомов делирия при назначении кветиапина, чем плацебо, и сопоставимую эффективность с галоперидолом и атипичными нейролептиками

TABLE 1. Descriptions of One Retrospective Cohort²⁴ and Five Open-Label^{25–29} Trials.

Study	Study Design	No. of Patients Included in Analyses	Patient Type	Treatment	Baseline Delirium Scores	Quetiapine Dose (mg/day) (Mean ± SD)	Efficacy Measures	Results	Side Effects
Schwartz et al. (2000) ²⁴	RC	22	General hospital	Quetiapine or haloperidol flexible dose	DRS score 20.9 Q; 18.5 H	211.4 Q; 3.4 H	>50% improvement in DRS scores	10/11 in each treatment group had >50% improvement in DRS scores	EPS 2/11 H and 0/11 Q; mild-to-moderate sedation 0/11 H and 2/11 Q
Pae et al. (2004) ²⁵	OL	22	Neurosurgery and orthopedic surgery and oncology	Flexible dose quetiapine	DRS-R-98 21.8 ± 3.2 and CGI-s 4.9 ± 0.8	127.1 ± 72.2	DRS-R-98 and CGI-s score reduction	DRS-R-98 9.3 ± 3.8 (<i>P</i> < 0.0001) and CGI-s 2.1 ± 1.1 (<i>P</i> < 0.0001) reduction from baseline; 19/22 (86.3%) and 17/22 (77.3%) showed >50% score reduction for DRS-R-98 and CGI-s, respectively	EPS none; sedation requiring discontinuation 2; mild sedation 3; serious side effects none
Maneeton et al. (2007) ²⁶	OL	17	General hospital	Quetiapine 25–100 mg/day in 1 or 2 divided doses	DRS 24.5 ± 3.2 and CGI-s 4.9 ± 0.9	45.7 ± 28.7	≥50% reduction in DRS scores	15/17 (88.2%) had ≥50% reduction in DRS score; all DRS and CGI-s scores on days 1–7 of the 7-day treatment course were significantly lower than baseline scores	EPS tremor 2; hypotension 2; daytime sleepiness 13; nightmare 3; dry mouth 2; nausea 1
Kim et al. (2003) ²⁷	OL	12 (all male and age ≥64 years)	General hospital	Quetiapine 25 mg BID and increased by 25 mg every 2 days until patient maximally stabilized	DRS 18.25 ± 6.05; MMSE 14.50 ± 5.90; CGI-s 3.00 ± 0.43; CDT 3.25 ± 2.77	93.75 ± 23.31	Reduction in DRS, MMSE, CGI-s, or CDT scores	All scores were statistically significantly improved from baseline; DRS at end of study 0.63 ± 1.21 (<i>P</i> = 0.03)	No dropouts due to side effects; EPS none; sedation 2; vivid dreams 1
Sasaki et al. (2003) ²⁸	OL	12	General hospital	Quetiapine started at 25 or 50 mg/day and titrated to maximal clinical effect	DRS-J 18.1 ± 4.2	44.9 ± 31.0	Remission was DRS-J score <12 (cutoff for delirium) and resolution of delirium symptoms	Remission occurred in all patients; mean DRS-J score was reduced to 9.3 ± 1.6 after remission	No statistically significant change from baseline in EPS; no excessive daytime sedation, anticholinergic effects, vital sign, or lab parameter changes
Lee et al. (2005) ²⁹	OL	31	Neurosurgery and orthopedic surgery, internal medicine, neurology and rehabilitation medicine	Flexible dose quetiapine or amisulpride	DRS-R-98 10.1 ± 4.1 Q and 10.5 ± 4.1 A	113 ± 85.5 Q; 156.4 ± 97.5 A	Reduction in DRS-R-98 score	DRS-R-98 scores significantly reduced from baseline in both groups with 3.5 ± 2.6 Q (<i>P</i> = 0.001) and 3.5 ± 1.4 A (<i>P</i> = 0.000); no difference between groups (<i>P</i> = 0.842); 12 (80%) Q and 13 (81.3%) A had >50% reduction in DRS-R-98 score	No serious side effects; dropouts 5 Q and 4 A; oversedation 1 Q and 1 A; patient withdrawal 2 Q and 1 A; no statistical differences in total sleep time <i>P</i> = 0.767 or quality of sleep <i>P</i> = 0.984

NOTE: Abbreviations: A, amisulpride; BID, twice a day; CDT, Clock Drawing Test; CGI-s, Clinical Global Impression Scale-Severity; DRS, Delirium Rating Scale; DRS-J, Delirium Rating Scale-Japanese version; DRS-R-98, Delirium Rating Scale-98; H, intravenous; MMSE, Mini-Mental State Exam; NR, not reported; OL, open label; Q, quetiapine; RC, retrospective cohort; SD, standard deviation.



Фармакотерапия делирия у реанимационных пациентов

- ретроспективное исследование 8591 реанимационного пациента с делирием
- 45,6% пациентов получили лекарственные средства для лечения делирия, из них 45,4% - антипсихотические:
 - галоперидол, оланзапин и кветиапин >97% всех используемых антипсихотических ЛС
 - 48% пациентов получили 2 и более антипсихотических ЛС
 - 20,6% продолжали получать антипсихотические ЛС при выписке из стационара
- **назначение галоперидола и оланзапина ассоциировались с большей вероятностью продолжающегося делирия** (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,30-1,65 и 1,37, 95% ДИ 1,20-1,56) и **повышенным риском внутригоспитальной летальности** (HR 1,46, 95% ДИ 1,10-1,93 и 1,67, 95% ДИ 1,14-2,45), в то время как **кветиапина – с меньшим риском внутригоспитальной летальности** (HR 0,58, 95% ДИ 0,40-0,84)
- не обнаружена взаимосвязь между применением антипсихотических ЛС с сокращением продолжительности пребывания в ОРИТ и общей выживаемостью

Table 1. Clinical elements, evidence of benefit and regulatory information of candidate medications for the treatment of hyperactive delirium in people with COVID-19.

Drugs	Clinical elements				Evidence of benefit			EMA/BNF therapeutic indications			Formulations available				Suggested daily doses
	Sedation	Anti-cholinergic effects	QTc prolongation	COVID-19 drug interactions	DEL ICU	DEL no ICU	DEM	PSY	DEL	DEM	PSY	TAB	DROPS	IM	
ANTIPSYCHOTICS															
Aripiprazole	-	-	+ (W)	++ (W)		■	■		(W)	■	■			■	10–30 mg
Chlorpromazine ^a	+++	++	++ (W)	++ (W)					■	■■ (W)	■	■	■	■	25–300 mg (elderly 25–75 mg)
Haloperidol	+	+	++ (⊖)	++ (⊖)				■	■	■■ (W)	■	■	■	■	1–10 mg (elderly 0.5–5 mg)
Olanzapine	++	+	+ (W)	+ (W)				■		(W)		■		■	2.5–5 mg
Paliperidone	+	+	+ (W)	+ (W)						(W)		■			3–6 mg
Promazine ^b	+++	++	++ (W)	++ (W)					■	■■ (W)	■	■	■	■	100–200 mg × 4 (elderly 25–50 mg)
Quetiapine	++	+	+ (W)	+++ (⊖)	■		■	■		(W)		■			25–50 mg
Risperidone ^c	+	+	+ (W)	++ (W)			■	■		■■ (W)		■	■		0.5–2 mg
Tiapride	++	+	+ (W)	++ (W)					■	■■ (W)		■		■	100–400 mg
Ziprasidone	+	-	++ (⊖)	+++ (W)				■		(W)		■		■	10–80 mg
Zuclophenthixol	++	++	++ (W)	++ (W)						(W)	■	■		■	20–150 mg (elderly 5–150 mg)

Фармакотерапия гиперактивного делирия

- систематический обзор 10 систематических обзоров и мета-анализов за последние 10 лет о роли антипсихотических ЛС у пациентов гиперактивным делирием, возбуждением вследствие острого психоза или деменции
- в сравнении с плацебо только кветиапин и дексмедетомидин продемонстрировали свою эффективность у пациентов с делирием в ОРИТ (кветиапин также был эффективен при возбуждении вследствие острого психоза или деменции)

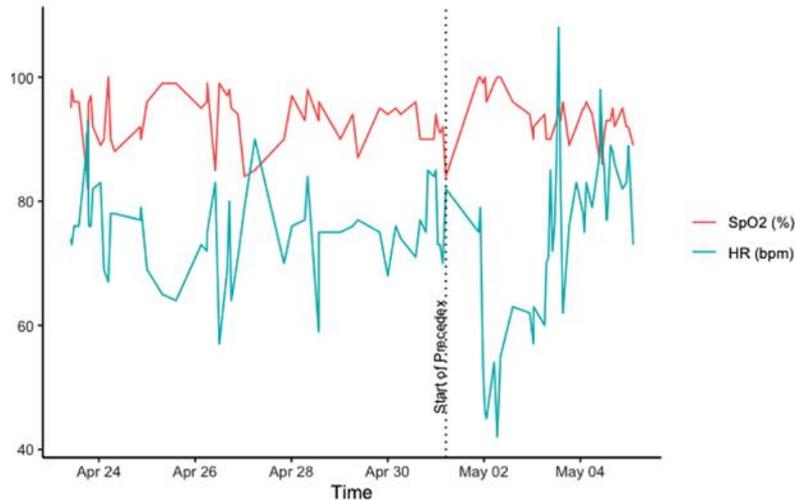
Дексмедетомидин -

- селективный агонист α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических действий
 - симпатолитический эффект (снижает высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов)
 - седативный эффект (снижение возбуждения в голубом пятне ствола мозга – ядре с преобладанием норадренергических нейронов)
 - анальгезирующий и анальгетик-анестетик сберегающий эффекты
 - дозозависимый эффект на сердечно-сосудистую систему:
 - низкие дозы – центральный эффект – снижение частоты сердечных сокращений и АД
 - высокие дозы – периферическая вазоконстрикция – повышение общего сосудистого сопротивления, артериального давления, дальнейшее усиление брадикардии
 - в монотерапии не угнетает дыхание пациентов

Дексмедетомидин уменьшает частоту развития делирия у пациентов в критическом состоянии

- систематический обзор и мета-анализ 25 РКИ, 3240 пациентов в критическом состоянии
- пациенты, получавшие дексмедетомидин, реже развивали делирий (OR 0,36, 95% ДИ 0,26-0,51, $p < 0,001$)
- назначение дексмедетомидина ассоциировалось с уменьшением частоты развития ажитации (OR 0,34, 95% ДИ 0,20-0,59, $p < 0,001$)
- на дексмедетомидине чаще регистрировалась брадикардия (OR 2,18, 95% ДИ 1,46-3,24, $p < 0,001$) и гипотензия (OR 1,89, 95% ДИ 1,48-2,41, $p < 0,001$) без влияния на летальность (OR 0,86, 95% ДИ 0,66-1,10, $p = 0,23$)

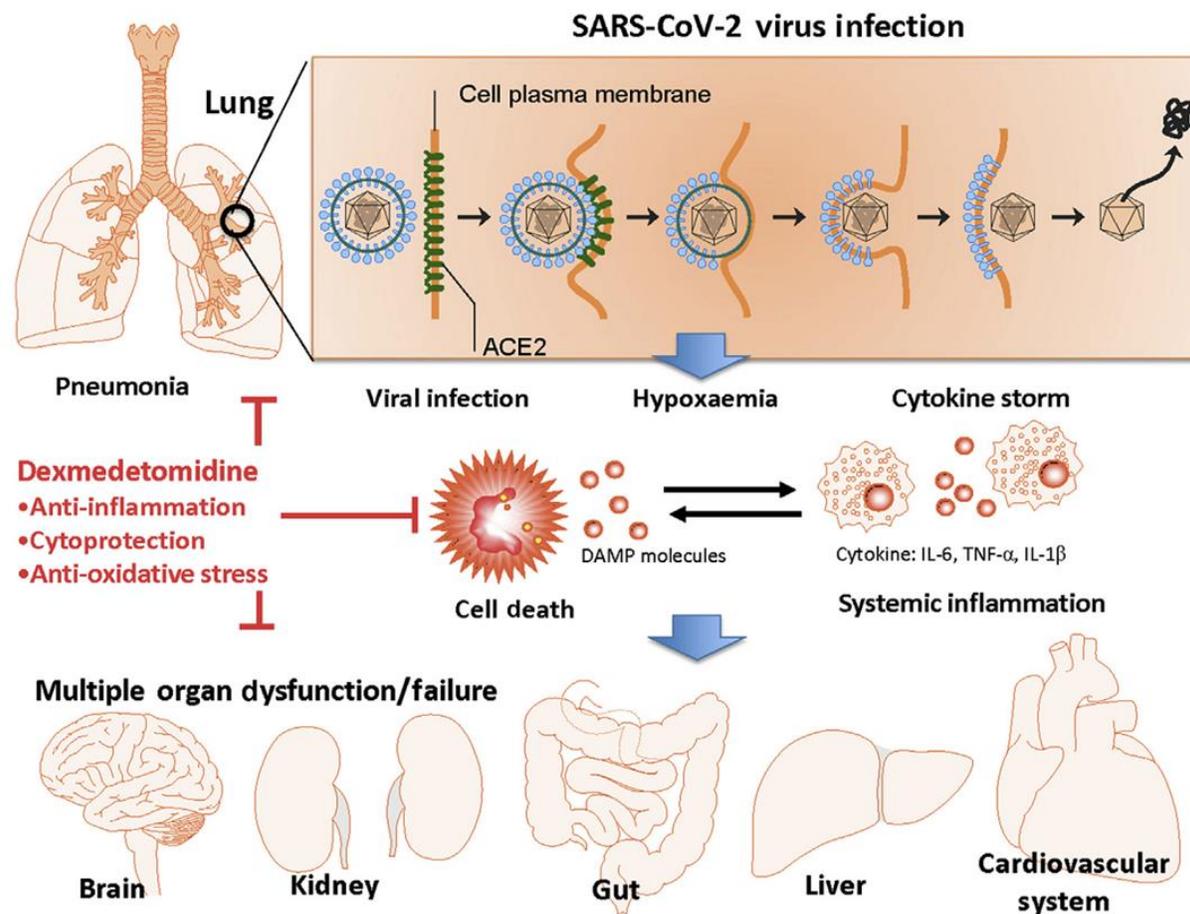
Дексмедетомидин может улучшить проведение респираторной поддержки у пациентов с COVID-19: клинический случай



- женщина 58 лет с COVID-19
- высокопоточная назальная оксигенация (HFNC), 60 л/мин, FiO₂ 100% на 15 день болезни
- несмотря на это, SpO₂ постепенно снижалось с 92% до 84%
- пациентка стала беспокойной, постоянно пыталась снять канюли

- начата инфузия дексмедетомидина
- пациентка успокоилась, комплаентность к проводимой респираторной поддержке повысилась, постепенное SpO₂ увеличилось до 100%
- через 4 дня – перевод на респираторную поддержку через назальные канюли

Дексмететомидин
может обладать
дополнительным
противовоспалительным
и органопротективным
действием при тяжелых
формах COVID-19?



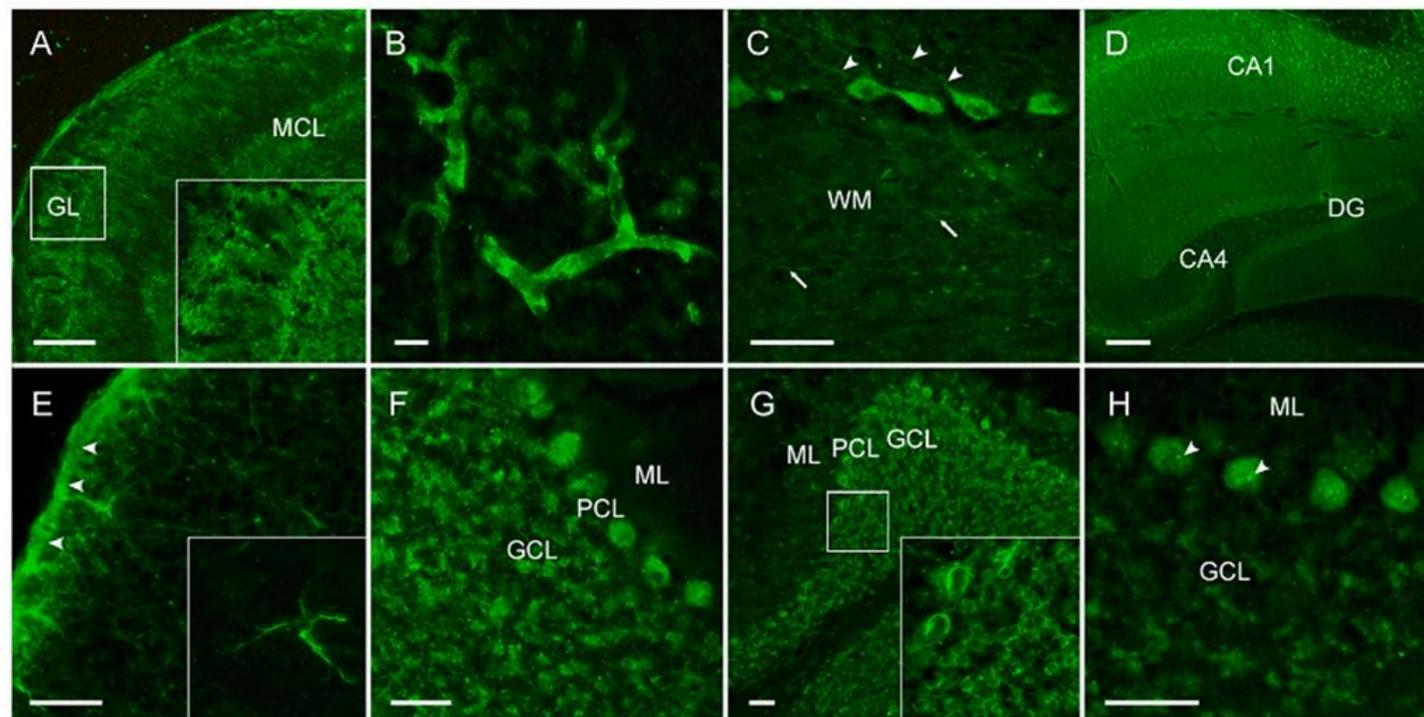
Опыт успешного использования дексмедетомидина у пациентов с среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19: серия случаев

- серия случаев 63 пациентов с COVID-19 с ОРДС, получавших дексмедетомидин, высокопоточную назальную оксигенацию и периодически находившихся в прон-позиции:
 - 68,3% (43/63) сняты с НИВЛ
 - 30,1% (19/63) переведены на ИВЛ
 - 11,1% (7/63) умерли, 9,5% (6/63) оставались в ОРИТ
- медиана длительность инфузии дексмедетомидина 60 ч (IQR 32-96 ч), доза дексмедетомидина варьировала от 0,2-1,2 мкг/кг/ч до уровня седации по шкале RASS между 0 и -3

Дексмедетомидин и COVID-19: основные выводы

- Эффекты дексмедетомидина при COVID-19 могут быть мультифакториальными:
 - анксиолитический и седативный (уменьшает беспокойство пациента с дыхательной недостаточностью, тахипноэ, улучшает оксигенацию, позволяет дольше переносить положение прон-позиции)
 - усиление гипоксической легочной вазоконстрикции, улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения и, в конечном счете, оксигенации
 - противовоспалительное действие, ограничивающее повреждение внутренних органов
- Дексмедетомидин может быть эффективен у пациентов с COVID-19 со среднетяжелой и тяжелой формой ОРДС, нуждающихся в высокопоточной назальной оксигенации / неинвазивной ИВЛ и использующих периодическую прон-позицию в периоды бодрствования и сна

Может ли иметь значение иммуномодулирующая терапия при лечении COVID-19 ассоциированного делирия / энцефалопатии?



Аутоантитела как одна из причин церебральной дисфункции вследствие COVID-19?

Fig. 1. CSF of COVID-19 patients shows strong IgG autoreactivity on unfixed mouse brain sections. Representative images of indirect immunofluorescence demonstrate autoantibody binding to circumscribed anatomical structures including (A) neuropil of the olfactory bulb, (B) medium-sized vessels in the brain, (C) proximal dendrites of Purkinje neurons (arrowheads) and myelinated fibers (arrows) in the cerebellum, (D) neuropil in the hippocampus, (E) glia limitans (arrowheads) and astrocytes (enlarged box) throughout the brain. Several autoantibodies target intracellular antigens, such as (F) densely clustered intraneuronal epitopes, (G) perinuclear antigens or (H) nucleoli (arrowheads) as part of an anti-nuclear antibody response.

- 11 пациентов ОРИТ с COVID-19 с разнообразной неврологической симптоматикой
- у всех пациентов в сыворотке крови и/или ЦСЖ обнаружены антинейрональные и антиглиальные аутоантитела к самым различным компонентам нервной ткани

Аутоантитела как причина церебральной дисфункции вследствие COVID-19?

Table 1
Patient characteristics and laboratory findings.

Patient N°	Age	Sex	Neurological symptoms	SARS-CoV-2 PCR		CSF					OCB		Autoantibody panel ^a		CSF indirect Immunofluorescence (IgG)
				Swab	CSF	Cell count [$<5/\mu\text{l}$]	Glucose [mg/dl]	Lactate [$<22\text{ mg/dl}$]	Protein [$<450\text{ mg/l}$]	NfL [pg/ml]	Serum	CSF	Serum	CSF	
#1	69	m	Downbeat nystagmus, orofacial myoclonus, delirium	pos.	neg.	8	123	21	594	$>10,000$	pos.	pos.	NMDAR IgG 1:1000	neg.	Medium-sized blood vessels
#2	76	m	Downbeat nystagmus, generalized stimulus-sensitive myoclonus	pos.	neg.	1	76	18,9	314	5,062	pos.	pos.	Cardiolipin, beta2 glycoprotein	neg.	Densely clustered pan-neuronal binding
#3	67	m	Oculomotor disturbance	pos.	neg.	2	113	22	336	1,049	pos.	pos.	neg.	neg.	Cerebellum granule cells, brainstem neuropil
#4	58	f	Delirium	pos.	neg.	5	93	27,4	368	1,535	pos.	pos.	Myelin 1:100	Neg.	Perinuclear binding
#5	76	m	Right-sided stimulus-sensitive myoclonus	pos.	neg.	177	83	43,8	937	9,491	pos.	pos.	neg.	neg.	Cerebellum granule cells, nucleoli of Purkinje neurons
#6	58	f	Right-sided orofacial myoclonus	pos.	neg.	17	52	16,6	281	2,215	neg.	neg.	Yo	Yo	Nuclear binding
#7	54	m	Delirium, myoclonus, epileptic seizures	pos.	neg.	1	75	28,1	256	n.d.	n.d.	n.d.	Myelin 1:100	neg.	Proximal dendrites of Purkinje cells, myelin
#8	77	m	Right-sided faciobrachial myoclonus, multifocal strokes	pos.	neg.	1	145	32,3	682	$>10,000$	pos.	pos.	Cardiolipin	n.d.	Blood vessels, glia limitans, astrocytes
#9	48	m	Oculomotor paresis, transient generalized myoclonus, prolonged awakening	pos.	neg.	1	80	16,9	741	n.d.	neg.	neg.	Annexin, cardiolipin	n.d.	Cerebellum granule cells
#10	78	m	Dystonia right > left upper limb, delirium	pos.	neg.	1	94	26,1	437,8	n.d.	n.d.	n.d.	neg.	neg.	Neuropil olfactory bulb, cerebellum hippocampus
#11	75	f	Aphasia, neglect, encephalopathy, stupor, impaired consciousness	pos.	neg.	1	n.d.	27	168	n.d.	neg.	neg.	neg.	neg.	Blood vessels, astrocytes, glia limitans

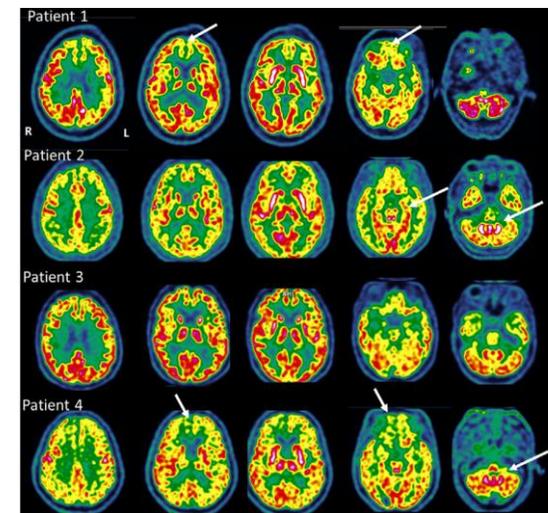
^aIncludes antibodies against amphiphysin, CV2 (CRMP5), GAD65, Hu, Ri, Yo, Ma2/Ta, Tr (DNER), GAD65, glutamate receptors (AMPA1/2, NMDA), DPPX, GABA_AR, GABA_BR, mGluR5, LGI1, myelin, Caspr2, dopamine-2 receptor, aquaporin-4, skeletal muscle and phospholipids (cardiolipin, beta2-glycoprotein, annexin), *Abbreviations:* CSF, cerebrospinal fluid; f, female; m, male; n.d., not determined; neg, negative; OCB, oligoclonal bands; pos, positive (>3 bands).

- Ни у одного пациента методом ПЦР не детектирован SARS-CoV-2 в ЦСЖ
- Только у 3/11 пациентов отмечался плеоцитоз, у 5/11 – повышение белка в ЦСЖ

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age, years	72	66	60	69
Sex	Male	Female	Female	Male
Medical history/ comorbidities	None	None	Temporal lobe epilepsy (hippocampal sclerosis)	Type 2 diabetes mellitus, hypertension
Clinical features at admission				
COVID-19 symptoms	Fever, cough, anosmia	Fever, fatigue, shortness of breath	Fever, cough, diarrhea	Fever, fatigue, anosmia, ageusia
Supplemental oxygen	Yes	Yes	No	Yes
Mechanical ventilation	No	No	No	Yes
Delay between COVID-19 onset and neurological symptoms, days	12	7	0	7
Neurological symptoms	Psychomotor agitation, frontal lobe syndrome (MMSE 25/28, FAB 13/ 18), cerebellar syndrome (static), myoclonus	Psychomotor slowing, frontal lobe syndrome, apraxia (MMSE 9/30, FAB 2/18)	Psychomotor agitation, anxiety, depressed mood, dysexecutive syndrome (FAB 11/18) cerebellar syndrome (hypotonia, gait ataxia, dysmetria, dysarthria, nystagmus)	Generalized convulsive status epilepticus, frontal lobe syndrome (FAB 3/18)
CSF testing				
Cellularity, cells/mm ³ (reference <5)	6	1	0	1
Protein levels, g/l (reference 0.15–0.45)	0.23	0.3	0.25	0.66
Oligoclonal bands	Absent	Absent	Absent	Absent
IL-6 levels in CSF, pg/ml (reference value <6.5 pg/ml)	13	NP	NP	16
SARS-CoV-2 RT- PCR assay	Negative	Negative	Negative	Negative
EEG results	Normal	Generalized periodic discharges, slowed background activity, irregular anterior rhythms	Normal	Lateralized periodic discharges in the right frontal lobe
Brain MRI results	Unremarkable	Non-specific white-matter hyperintensities	Right mesial sclerosis (already known)	Right T2 orbitofrontal hyperintensity
Brain FDG-PET/CT results	Hypometabolism within the bilateral prefrontal cortex and left-sided parieto-temporal cortex. Slight hypermetabolism within the cerebellar vermis	Hypometabolism within the bilateral prefrontal and associative posterior cortices. Hypermetabolism within the bilateral striatum and the cerebellar vermis	Hypometabolism within the bilateral orbito- frontal cortices. Slight hypermetabolism within the bilateral striatum and cerebellar vermis.	Hypometabolism within the bilateral prefrontal and associative posterior cortices. Hypermetabolism within the cerebellar vermis

Иммуновоспалительный генез коронавирусной эцефалопатии / делирия?

- 4 пациента старше 60 лет с COVID-19
- впервые возникшие когнитивные нарушения, очаговые неврологические знаки или судороги
- ни у одного не было признаков энцефалита на МРТ или существенных изменений ЦСЖ
- все пациенты улучшились после иммунотерапии (внутривенный нормальный иммуноглобулин человека или пульс-терапия метилпреднизолоном)

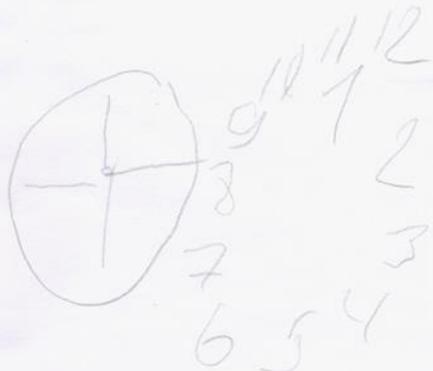


у всех 4 пациентов –
одни и те же
патологические
изменения на ФДГ-
ПЭТ/КТ:
гипометаболизм в
лобных долях и
мозжечковый
гиперметаболизм

Клинический случай COVID-19 ассоциированного делирия (энцефалопатии) (1)

- пациент М., 56 лет
- поступил в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» 27.11.2020 г. с диагнозом: COVID-19 (ПЦР РНК SARS-CoV-2+ от 25.11.2020): двусторонняя полисегментарная первично-вирусная пневмония, ДН 0-1 ст.
- получал лечение: парацетамол, фрагмин, дексаметазон, пантопразол, урсодеоксихолевая кислота, гипотензивные
- на 13-ый день заболевания (10.12.2020) лечащим врачом и родственниками отмечено «изменение поведения» пациента
- консультация невролога 10.12.2020:
 - самостоятельных жалоб на самочувствие не предъявляет
 - дезориентирован во времени, частично ориентирован в месте и собственной личности, восприятие не нарушено, значительно нарушен устный счет и кратковременная память; концептуализация – 0 баллов. Пациент не смог назвать возраст своих детей, не смог описать суть своей профессиональной деятельности
 - при объективном неврологическом осмотре из отклонений – только повышение тонуса в правой верхней конечности по экстрапирамидному типу
- выполнена ЛП:
 - общеклиническое исследование ЦСЖ – без отклонений
 - интратекральные антитела к SARS-CoV-2 и ПЦР ЦСЖ на РНК SARS-CoV-2 – отрицательные
 - ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ-1,2, ВЗВ – отрицательная
- МРТ головного мозга с контрастированием: без патологии

10.12.2020



15.12.20



17.12.2020



Клинический случай COVID-19 ассоциированного делирия (энцефалопатии) (2)

- выставлен диагноз: COVID-19-ассоциированная энцефалопатия (делирий)
- назначен внутривенный нормальный иммуноглобулин человека в дозе 0,4 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 5 дней
- на 5-ый день лечения:
 - частично ориентирован во времени (называет месяц и год), ориентирован в месте и собственной личности, восприятие не нарушено. Положительная динамика по устному счету (считает до 3 действия), сохранялись нарушения кратковременной памяти; концептуализация – 0 баллов.
 - в объективном неврологическом статусе сохраняется повышение тонуса в правой верхней конечности по экстрапирамидному типу
- на 7-ой день лечения:
 - пациент всесторонне ориентирован, восприятие не нарушено, устный счет выполняет, кратковременная память не нарушена; концептуализация – 3 балла
 - в объективном неврологическом статусе сохраняется повышение тонуса в правой верхней конечности по экстрапирамидному типу
- выписан из стационара с выздоровлением

Тест рисования часов (задание: «без десяти два») у пациента М. в динамике

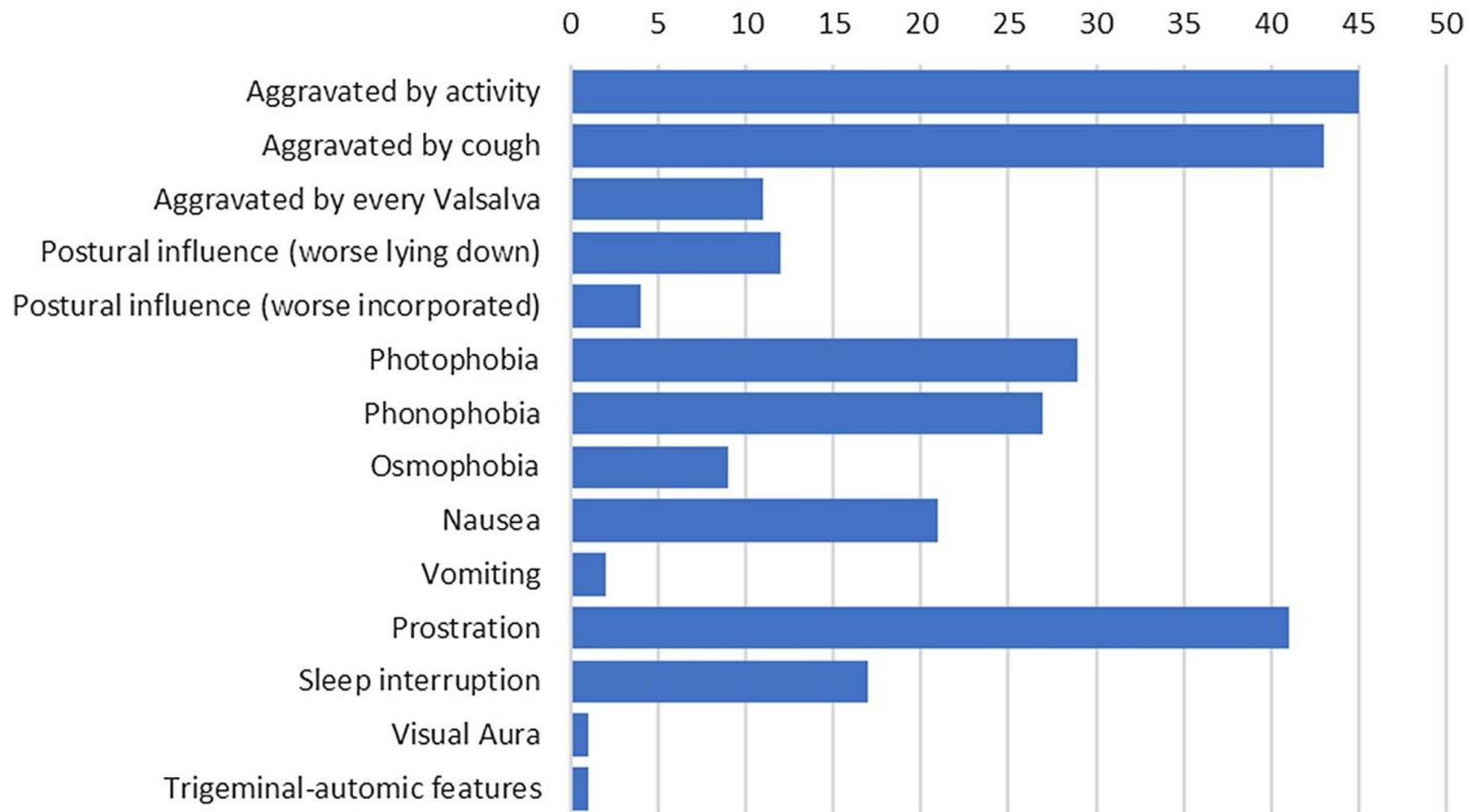


COVID-19 и
головная боль

Головная боль часто встречается у пациентов с COVID-19

- распространенность головной боли при COVID-19 варьирует от 8 до 71,1%
- кросс-секционное исследование в отделении экстренной помощи, 145 пациентов с предполагаемой (54,5%) или подтвержденной (45,5%) COVID-19 инфекцией
- головная боль – у 68,3% (99/145)
- в большинстве случаев головная боль появлялась вместе с другими симптомами COVID-19 (57,6%), была двусторонней (86,9%), в лобной области или голокраниальной (34,3% каждая) и интенсивной (бал по визуальной аналоговой шкале ≥ 7 у 60,6%)
- 39,4% отмечали провоцирующий фактор головной боли, наиболее часто – лихорадку
- у большинства пациентов головная боль купировалась полностью (53,5%) или частично (26,3%) назначением анальгетиков первой линии
- у пациентов с мигренью в анамнезе головная боль появлялась более рано, была более выраженной и сохранялась дольше, чем у пациентов без мигрени

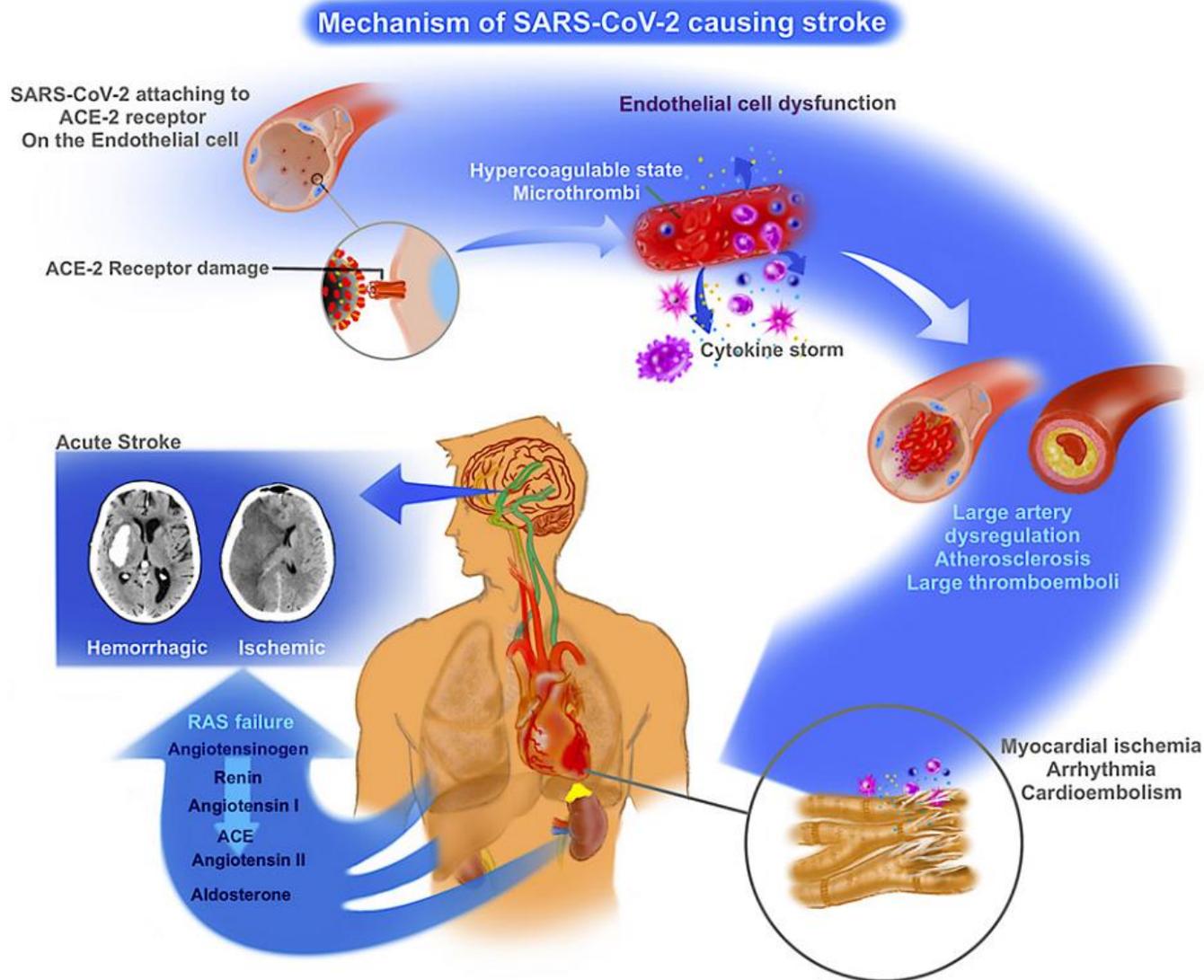
Факторы, усиливающие головную боль, и признаки, ассоциированные с ней при COVID-19



COVID-19
ассоциированные
острые нарушения
мозгового
кровообращения



Потенциальные механизмы развития ОНМК у пациентов с COVID-19



1. Индукция выброса SARS-CoV-2 каскада провоспалительных цитокинов ⇒ эндотелиальная дисфункция, тяжелая гиперкоагуляция, микро- и макротромбозы

2. Нарушение функции РААС в головном мозге, обеспечивающей антигипертензивный, антитромботический, антиатеросклеротический, ангиогенный, нейропротективный и антиоксидантный эффекты

3. Сопутствующее поражение других органов и систем (инфаркт миокарда, аритмии, кардиоэмболические события и т.д.)

Увеличивает ли COVID-19 риск ОНМК по сравнению с гриппом?

- ретроспективное когортное исследование, 2 академических стационара в Нью-Йорке, США (с 01.01.2020 до 31.05.2020 для COVID-19, с 01.01.2016 по 31.05.2018 для гриппа)
- ишемический инфаркт мозга зафиксирован:
 - у 31 из 1916 пациентов с COVID-19 (1,6%, 95% ДИ 1,1-2,3%)
 - средний возраст – 69 лет (квартили 66-78 лет)
 - мужчины 58%
 - у 26% (8/31) ОНМК являлось причиной обращения за помощью
 - у 3 из 1486 пациентов с гриппом (0,2%, 95% ДИ 0,0% - 0,6%)
 - после выравнивания по возрасту, полу и расе **вероятность ишемического инфаркта мозга у пациентов с COVID-19 в 7,6 раза выше, чем у пациентов с гриппом (95% ДИ 2,3-25,2)**

Как часто инсульт встречается у пациентов с COVID-19?

- одноцентровое ретроспективное исследование 1863 пациентов с COVID-19, Испания
- **1,4% (23/1863) – впервые возникшее ОНМК:**
 - 17/23 пациентов (73,9%) – ишемический инфаркт мозга (у 2/17 – с диссекцией артерий)
 - 6/17 (35,3%) – в вертебро-базиллярном бассейне артерий
 - 10/17 (58,8%) – окклюзия крупных сосудов, ни у одного не отмечено лакунарных инфарктов
 - 5/17 (29,4%) – неблагоприятный исход
 - 5/23 (21,7%) - внутримозговое кровоизлияние:
 - 2/5 (40,0%) – неблагоприятный исход
 - субарахноидальное кровоизлияние, затылочно-теменная лейкоэнцефалопатия, микрокровоизлияния, единичные или множественные очаговые гематомы
 - 1/23 – синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (PRES)
- **функциональный прогноз неблагоприятный у 74% (17/23, балл по модифицированной шкале Рэнкина 4-6)**

Как часто инсульт встречается среди всех неврологических поражений при COVID-19?

- систематический обзор случаев ишемического инсульта мозга у пациентов с COVID-19 с 1 декабря 2019 г. по 29 мая 2020 г.
- 39 работ, 135 пациентов
- **распространенность ишемического инсульта мозга - 1,2%** (54/4466), варьировала от 0,9% до 2,7% (обсервационные исследования)
- средний возраст $63,4 \pm 13,1$ лет
- среднее время дебюта ОНМК от первых симптомов COVID-19 – 10 ± 8 дней
- средний балл по шкале NIHSS - 19 ± 8
- повышены средние уровни Д-димеров ($9,2 \pm 14,8$ мг/л) и фибриногена ($5,8 \pm 2,0$ г/л); у значительного числа пациентов обнаружены антифосфолипидные антитела
- нейровизуализация: большинство пациентов имело тромбоз крупных церебральных артерий , эмболии или стеноз (62,1%); у 26,2% регистрировался мультифокальный инфаркт мозга
- **летальность – 38,0%** (49/129)

**COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review
and meta-summary of the literature**

Published online: 13 July 2020

Journal of Thrombosis and Thrombolysis

Ying-Kiat Tan¹ · Claire Goh¹ · Aloysius S. T. Leow² · Paul A. Tambyah^{1,3} · Alicia Ang³ · Eng-Soo Yap^{4,5} · Tian-Ming Tu⁶ ·
Vijay K. Sharma^{1,2} · Leonard L. L. Yeo^{1,2} · Bernard P. L. Chan² · Benjamin Y. Q. Tan^{1,2}

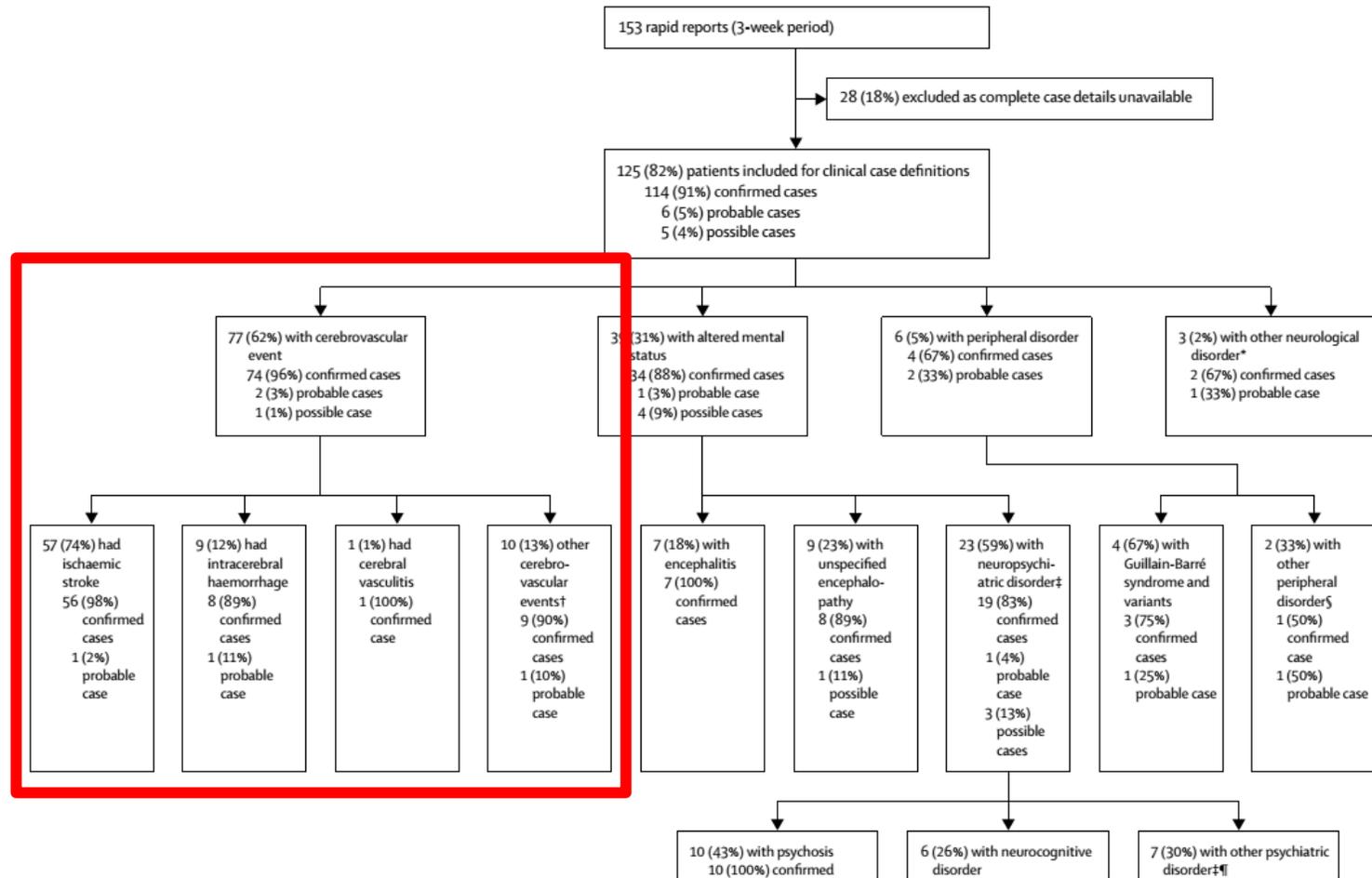
Как часто инсульт встречается среди всех неврологических поражений при COVID-19?

- систематический обзор неврологических осложнений у пациентов с COVID-19, 7 исследований
- распространенность неврологических осложнений – 6,27% (95% ДИ 3,32-9,98%)
- наиболее частые неврологические осложнения:
 - энцефалопатия - 9,14% (95% ДИ 2,20-19,81%)
 - инсульт – 2,59% (95% ДИ 1,31-4,25%)

Central Nervous System Complications in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis based on Current Evidence Archives of Academic Emergency Medicine. 2020; 8(1): e62

Arian Madani Neishaboori¹, Donya Moshrefiaraghi¹, Kosar Mohamed Ali², Amirmohammad Toloui¹, Mahmoud Yousefifard^{1*}, Mostafa Hosseini^{3†}

Как часто инсульт встречается среди всех неврологических поражений при COVID-19?

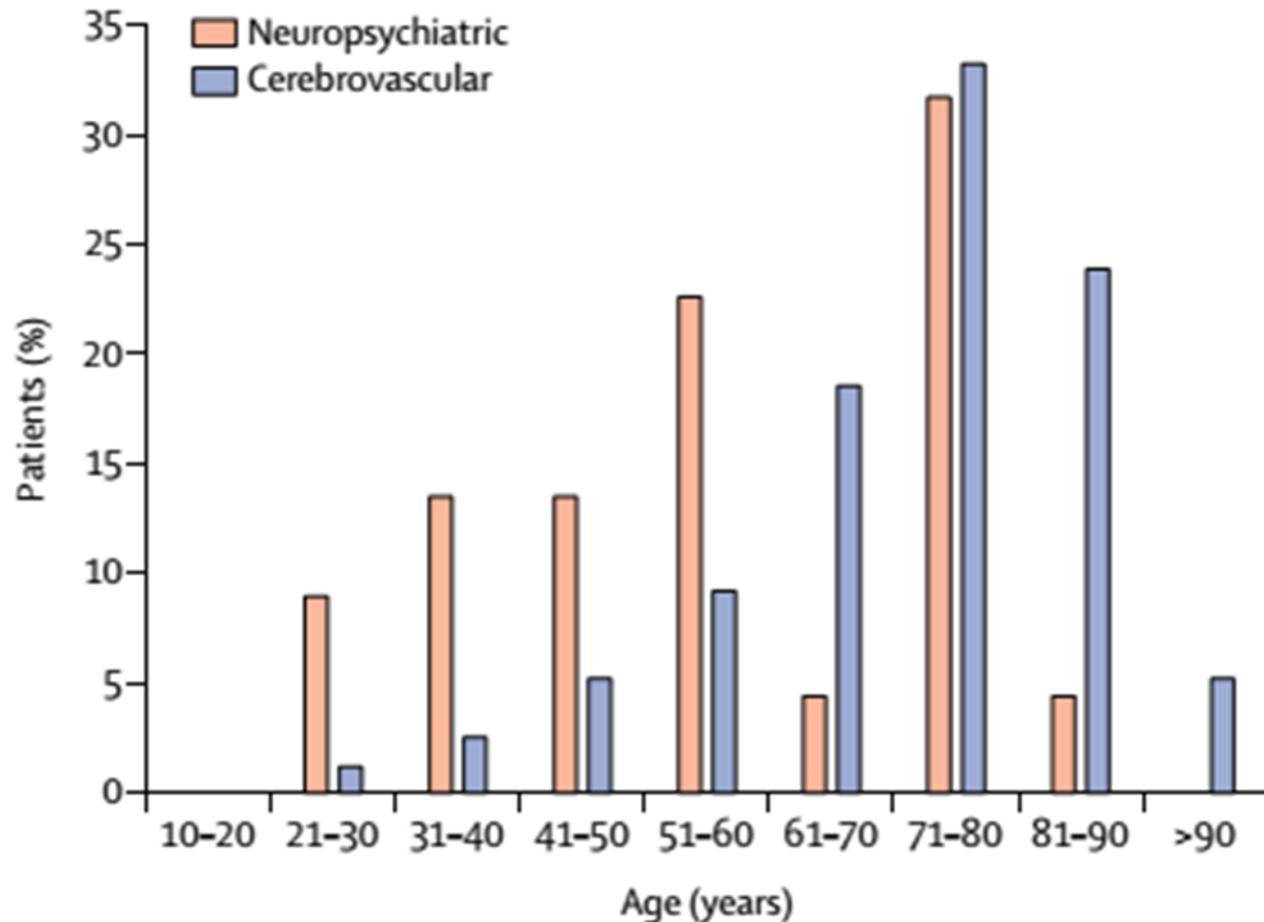


Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study



Lancet Psychiatry 2020

Aravinthan Varatharaj, Naomi Thomas, Mark A Ellul, Nicholas W S Davies, Thomas A Pollak, Elizabeth L Tenorio, Mustafa Sultan, Ava Easton,



Цереброваскулярные события преобладали в группе лиц старшей возрастной группы, а у молодых лиц чаще встречались нейропсихиатрические проявления COVID-19

Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study



Lancet Psychiatry 2020

Aravinthan Varatharaj, Naomi Thomas, Mark A Ellul, Nicholas W S Davies, Thomas A Pollak, Elizabeth L Tenorio, Mustafa Sultan, Ava Easton,

SARS-CoV-2 предрасполагает к инсульту даже у пациентов с НЕ ТЯЖЕЛОЙ формой COVID-19 инфекции

- 3 пациента 33, 55 и 77 лет с субокклюзивным стенозом общей сонной артерии и ОНМК (Нью-Йорк, апрель 2020 г.)

Fara M. et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18:2031

- 3 пациента с субокклюзивным стенозом общей сонной артерии и ОНМК (Нью-Йорк, апрель 2020 г.)
- 2 пациента госпитализированы с ОНМК, 1 – развил ОНМК в процессе госпитализации
- всем 3 пациентам выполнена тромбэктомия, у всех благоприятный исход заболевания

Esenwa C. et al. AJNR 2020; 41:1993

Новый механизм ОНМК: **COVID-19 ассоциированный каротидный атеротромбоз?**

Table 1. Clinical Characteristics of Five Young Patients Presenting with Large-Vessel Stroke.*

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age — yr	33	37	39	44	49
Sex	Female	Male	Male	Male	Male
Medical history and risk factors for stroke†	None	None	Hyperlipidemia, hypertension	Undiagnosed diabetes	Mild stroke, diabetes
Medications	None	None	None	None	Aspirin (81 mg), atorvastatin (80 mg)
NIHSS score‡					
On admission	19	13	16	23	13
At 24 hr	17	11	4	19	11
At last follow-up	13 (on day 14)	5 (on day 10)	NA; intubated and sedated, with multiorgan failure	19 (on day 12)	7 (on day 4)
Outcome status	Discharged to rehabilitation facility	Discharged home	Intensive care unit	Stroke unit	Discharged to rehabilitation facility
Time to presentation — hr	28	16	8	2	8
Signs and symptoms of stroke	Hemiplegia on left side, facial droop, gaze preference, homonymous hemianopia, dysarthria, sensory deficit	Reduced level of consciousness, dysphasia, hemiplegia on right side, dysarthria, sensory deficit	Reduced level of consciousness, gaze preference to the right, left homonymous hemianopia, hemiplegia on left side, ataxia	Reduced level of consciousness, global dysphasia, hemiplegia on right side, gaze preference	Reduced level of consciousness, hemiplegia on left side, dysarthria, facial weakness
Vascular territory	Right internal carotid artery	Left middle cerebral artery	Right posterior cerebral artery	Left middle cerebral artery	Right middle cerebral artery
Imaging for diagnosis	CT, CTA, CTP, MRI	CT, CTA, MRI	CT, CTA, CTP, MRI	CT, CTA, MRI	CT, CTA, CTP
Treatment for stroke	Apixaban (5 mg twice daily)	Clot retrieval, apixaban (5 mg twice daily)	Clot retrieval, aspirin (81 mg daily)	Intravenous t-PA, clot retrieval, hemicraniectomy, aspirin (81 mg daily)	Clot retrieval, stent, aspirin (325 mg daily), clopidogrel (75 mg daily)
Covid-19 symptoms	Cough, headache, chills	No symptoms; recently exposed to family member with PCR-positive Covid-19	None	Lethargy	Fever, cough, lethargy
White-cell count — per mm ³	7800	9900	5500	9000	4900
Platelet count — per mm ³	427,000	299,000	135,000	372,000	255,000
Prothrombin time — sec	13.3	13.4	14.4	12.8	15.2
Activated partial-thromboplastin time — sec	25.0	42.7	27.7	26.9	37.0
Fibrinogen — mg/dl	501	370	739	443	531
D-dimer — ng/ml	460	52	2230	13,800	1750
Ferritin — ng/ml	7	136	1564	987	596

* Reference ranges are as follows: platelet count, 150,000 to 450,000 per cubic millimeter; prothrombin time, 12.3 to 14.9 seconds; activated partial-thromboplastin time, 25.4 to 34.9 seconds; fibrinogen, 175 to 450 mg per deciliter; D-dimer, 0 to 500 ng per milliliter; and ferritin, 30 to 400 ng per milliliter. CT denotes computed tomography, CTA CT angiography, CTP CT perfusion, MRI magnetic resonance imaging, NA not applicable, PCR polymerase chain reaction, and t-PA tissue plasminogen activator.

† The patients were screened for smoking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, atrial fibrillation, congestive heart failure, illicit drug use, and neck trauma.

‡ Scores on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) range from 0 to 42, with higher numbers indicating more severe stroke.

COVID-19 и ОНМК у лиц молодого возраста **3А 2 недели!**

серия 5 случаев
пациентов до 50 лет с
COVID-19, развивших
тяжелый ишемический
инсульт вследствие
тромботического
поражения крупных
церебральных артерий

6 случаев ОНМК у лиц моложе 55 лет без кардиальной патологии за 2 месяца в одном из стационаров Ирана

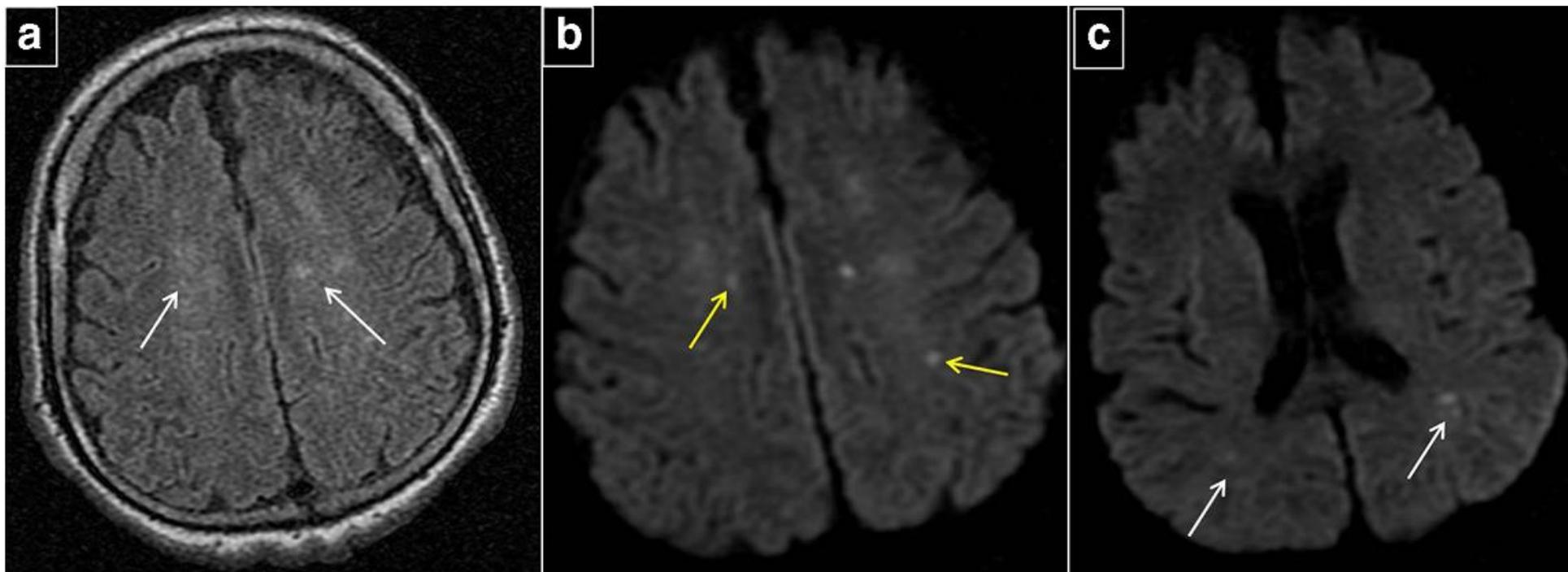
Table 1 Demographic, clinical features, and outcome of the patients

Patient No.	Age, year/gender	Comorbidities	Fever	COVID-19 symptoms	Stroke symptoms	O ₂ sat on Infarcted area based on imaging	NIHSS	Hospital length of stay	Outcome
1	33/F	–	+	lethargy	Reduced level of consciousness, global aphasia, right side hemiplegia	Left middle cerebral artery territory	24	5	Death
2	39/M	–	+	Cough, headache, myalgia, dyspnea	Left side hemiparesis, homonymous hemianopia, sensory deficit, dysarthria	Right middle cerebral artery territory Right middle cerebral artery territory	9	10	Discharged
3	49/F	HTN	–	Myalgia	Left side hemiplegia, heminimous hemianopia, dysarthera	Left middle cerebral artery territory	11	14	Discharged
4	40/M	–	–	Myalgia, dyspnea	Right side hemiparesis, dysarthera	Right middle cerebral artery territory	6	7	Discharged
5	53/M	HTN	+	Cough, diarrhea	Left side hemiparesis, dysarthria	Right middle cerebral artery territory	5	7	Discharged
6	47/ F	DM/HTN	+	Myalgia, cough and dyspnea	Right side hemiparesis, dysarthria	Left basal ganglia	6	9	Discharged

F female, *M* male, *HTN* hypertension, *NIHHS* National Institutes of Health Stroke Scale

- средний возраст 43,5±7,42 года (диапазон 33-53 года), женщины: мужчины = 1:1
- у 5/6 пациентов – ОНМК в бассейне средней мозговой артерии
- 5/6 пациентов выписаны из стационара

Одной из разновидностей ишемического варианта ОНМК могут быть микротромбозы *in situ*?



Множественные лакунарные инфаркты у пациента 50 лет с COVID-19 пневмонией и РДСВ

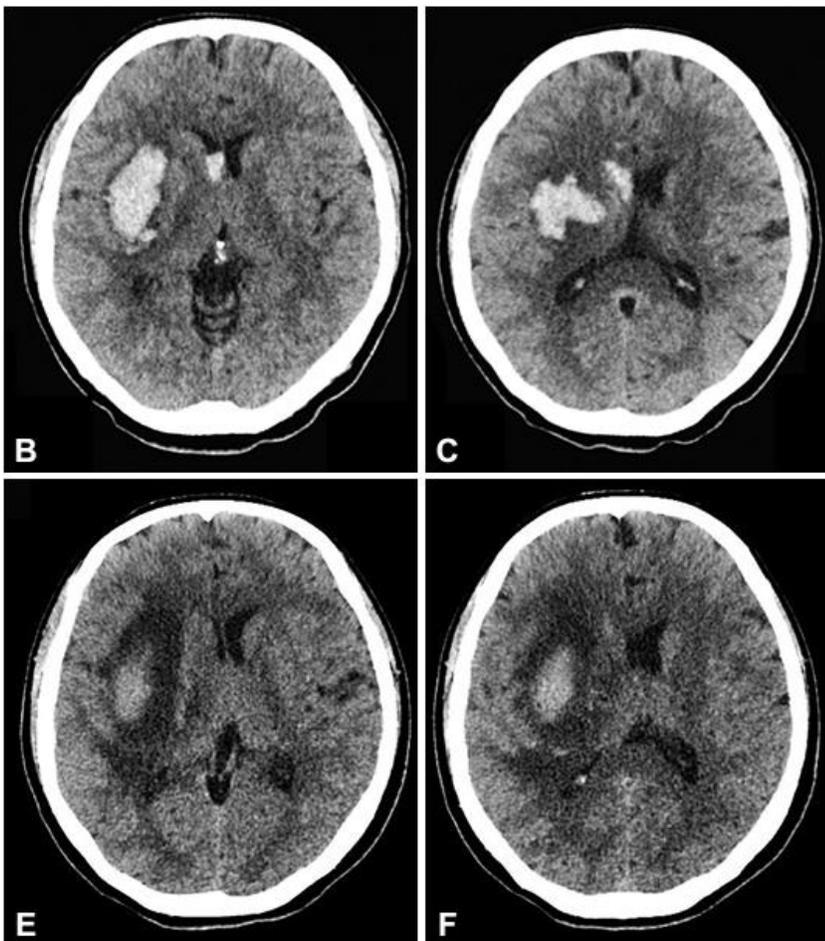
a: аксиальное FLAIR на уровне полуовального центра: билатеральные пятнистые и сливающиеся зоны гиперинтенсивного сигнала

b,c: аксиальные DWI последовательности: билатеральные множественные лакунарные зоны ограничения диффузии в семиовальном центре (желтые стрелки) и перивентрикулярном белом веществе (белые стрелки)

Источник для возможной эмболии сосудов ЦНС не обнаружен (микротромбозы *in situ*?)

Как часто встречаются внутримозговые кровоизлияния (ВМК) у пациентов с COVID-19?

- ретроспективное когортное исследование
- 416 пациентов с подтвержденной COVID-19, которым выполнялась нейровизуализация
 - 7,9% (33/416) – внутримозговое кровоизлияние
 - средний возраст $69,3 \pm 16,2$ года
 - мужчины – 64,2%
 - получали антикоагулянты в лечебной дозе – 34,9%
- в регрессионном анализе антикоагулянтная терапия в лечебной дозе ассоциировалось с повышенным риском развития ВМК (OR 5,26, 95% ДИ 2,33-12,24, $p < 0,001$)
- наличие ВМК увеличивало риск неблагоприятного исхода (OR 2,6, 95% ДИ 1,2-5,9)



Иногда COVID-19 ассоциированный ОНМК может развиваться без других симптомов коронавирусной инфекции

- женщина 53 лет, внезапно развившийся левосторонний гемипарез
- отсутствие каких-либо симптомов COVID-19
- КТ ГМ: внутримозговое кровоизлияние (наружная капсула, скорлупа, желудочек)
- ПЦР респираторных смывов на РНК SARS-CoV-2+
- исключение других факторов, предрасполагающих к ВМК

В период пандемии COVID-19 необходим скрининг на данную инфекцию всех пациентов с ОНМК неясной причины, особенно, в молодом возрасте, даже не имеющих лихорадки и респираторных симптомов!

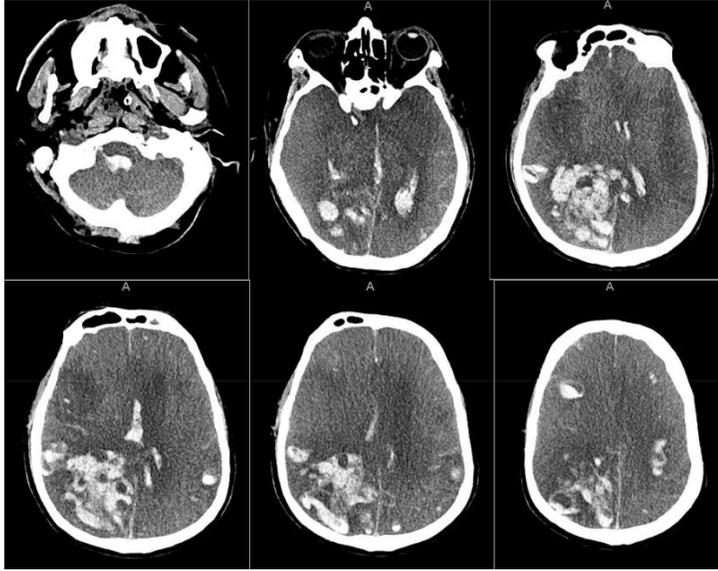


При внезапном нарушении сознания у пациентов с COVID-19 инфекцией необходимо выполнять неотложную нейровизуализацию!

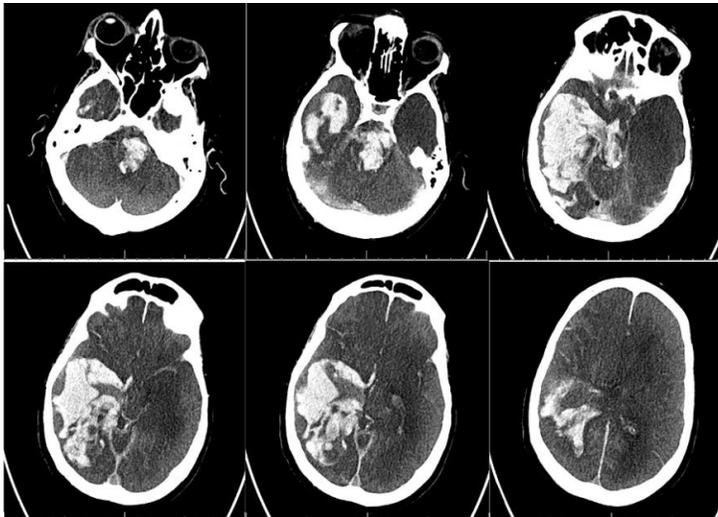
Внезапное развитие неврологической симптоматики у пациентов с COVID-19 требует исключения ОНМК!

- мужчина 50 лет, в течение недели симптоматика подтвержденной COVID-19: слабость, выраженный сухой кашель
- внезапная потеря сознания
- КТ ГМ: признаки субарахноидальное кровоизлияние с прорывом в желудочки
- исключение других причин САК
- неблагоприятный исход на 83-й день госпитализации

Внутричерепные кровоизлияния могут развиваться и своевременно не диагностироваться у реанимационных пациентов с COVID-19 на ИВЛ – важно оценивать неврологический статус в динамике!

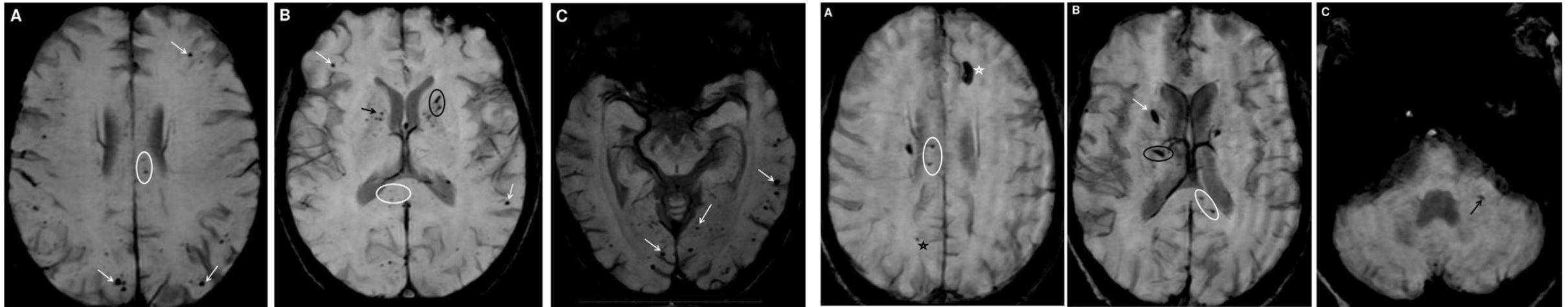


- мужчина, 64 года
- тяжелая COVID-19 пневмония, ИВЛ
- отсутствие сознания, стволовых рефлексов после прекращения седации
- КТ ГМ выполнено на 13 день госпитализации



- мужчина, 72 года
- тяжелая COVID-19 пневмония, ИВЛ
- персистирующая кома, фиксированные зрачки, отсутствие стволовых рефлексов после прекращения седации
- КТ ГМ выполнено на 17 день госпитализации

Внутричерепные микрокровоизлияния при COVID-19 могут быть причиной длительно сохраняющихся нарушений сознания!



- результаты МРТ 9 COVID-19+ пациентов с длительным восстановлением сознания, клинически значимым беспокойным поведением
- 7 мужчин, 2 женщины, средний возраст 67,7 лет (от 55 до 79 лет)
- у всех – тяжелый (5/9) или среднетяжелый (4/9) ОРДС, потребовавший длительного лечения в ОРИТ
- по результатам МРТ – внутричерепные кровоизлияния с особой тропностью к мозолистому телу; частое вовлечение внутренней капсулы (5/9), средних ножек мозжечка (5/9), субкортикальных зон
- возможные механизмы:
 - тромботическая микроангиопатия вследствие SARS-CoV-2 индуцированного васкулита? цитокинового каскада?
 - гипоксическое повреждение целостности гематоэнцефалитического барьера?

COVID-19 ассоциированный церебральный венозный тромбоз: систематический обзор

- 9 исследований, 14 пациентов с COVID-19 ассоциированным церебральным венозным тромбозом (ЦВТ)
- медиана возраста 43 года (квартили – 36-58 лет)
- отягощенный медицинский анамнез – 60%
- медиана времени от начала симптомов COVID-19 до ЦВТ – 7 дней (квартили 6-14 дней)
- наиболее частая локализация ЦВТ - поперечный (75,0%) и сигмовидный (50,0%) синусы; у 33,3% - вовлечение глубоких церебральных вен
- у 75% пациентов – повышение Д-димеров, у 50,0% - СРБ
- большинство пациентов получили антикоагулянтную терапию (91,7%)
- летальность – 45,5%



Цитиколин

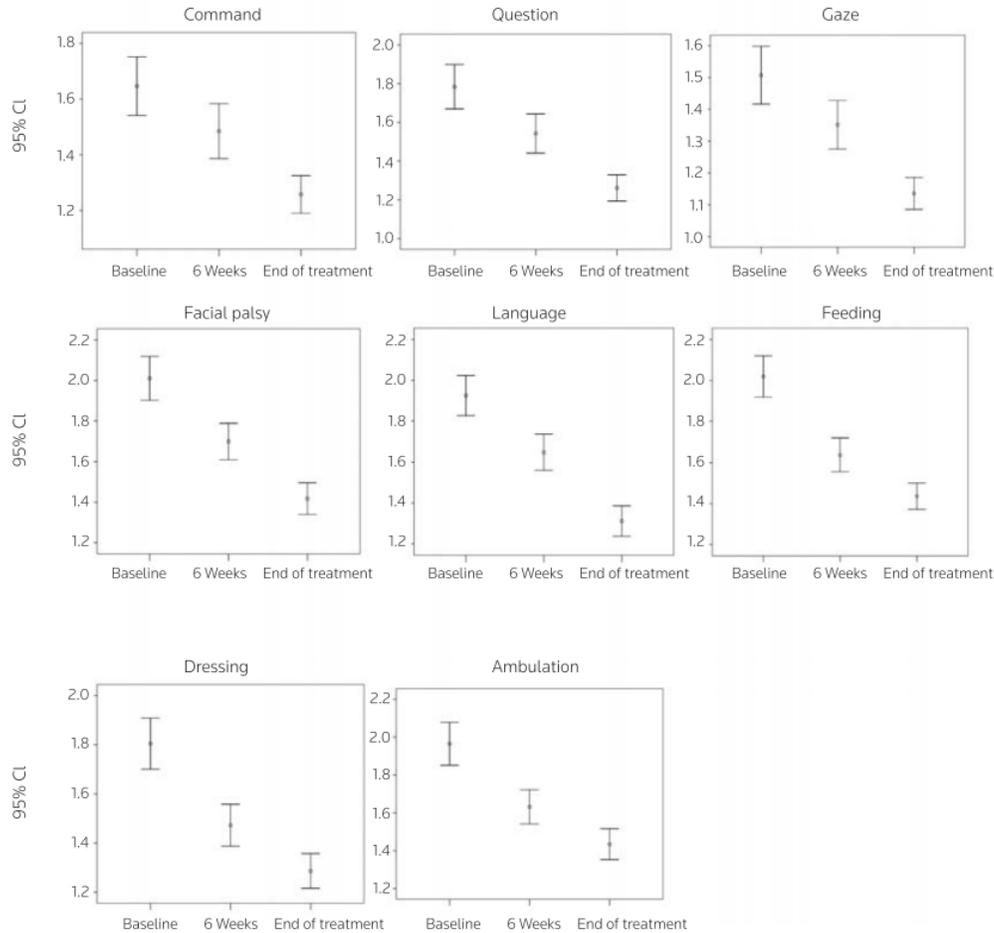
- действующее вещество - цитидин-5-дифосфохолин (ЦДФ-холин) - природное соединение
- предшественник фосфатидилхолина – структурного фосфолипида клеточной мембраны
- биодоступность при приеме близка к 100%
- метаболизируется в печени и кишечнике с образованием холина и цитидина
- в значительной степени распределяется в структурах головного мозга с быстрым внедрением фракции холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина – в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты
- участвует в репарации и поддержании целостности клеточных и митохондриальных мембран, образуя часть фракции структурных фосфолипидов
- показания:
 - ✓ острый и восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта
 - ✓ черепно-мозговая травма, острый период и последствия травмы
 - ✓ когнитивные нарушения, связанные с инсультом и черепно-мозговой травмой, а также при других неврологических и психиатрических заболеваниях

Роль цитиколина при неврологических заболеваниях

- систематический обзор 47 исследований
- результаты – цитиколин обладает доказанной эффективностью для:
 - уменьшения неврологического дефицита после инсульта
 - предотвращения прогрессии деменции
 - улучшения когнитивных функций у здоровых индивидуумов
- на животных моделях повреждения нервов и нейропатии цитиколин стимулировал их регенерацию и уменьшал выраженность боли

Роль цитиколина при ОНМК

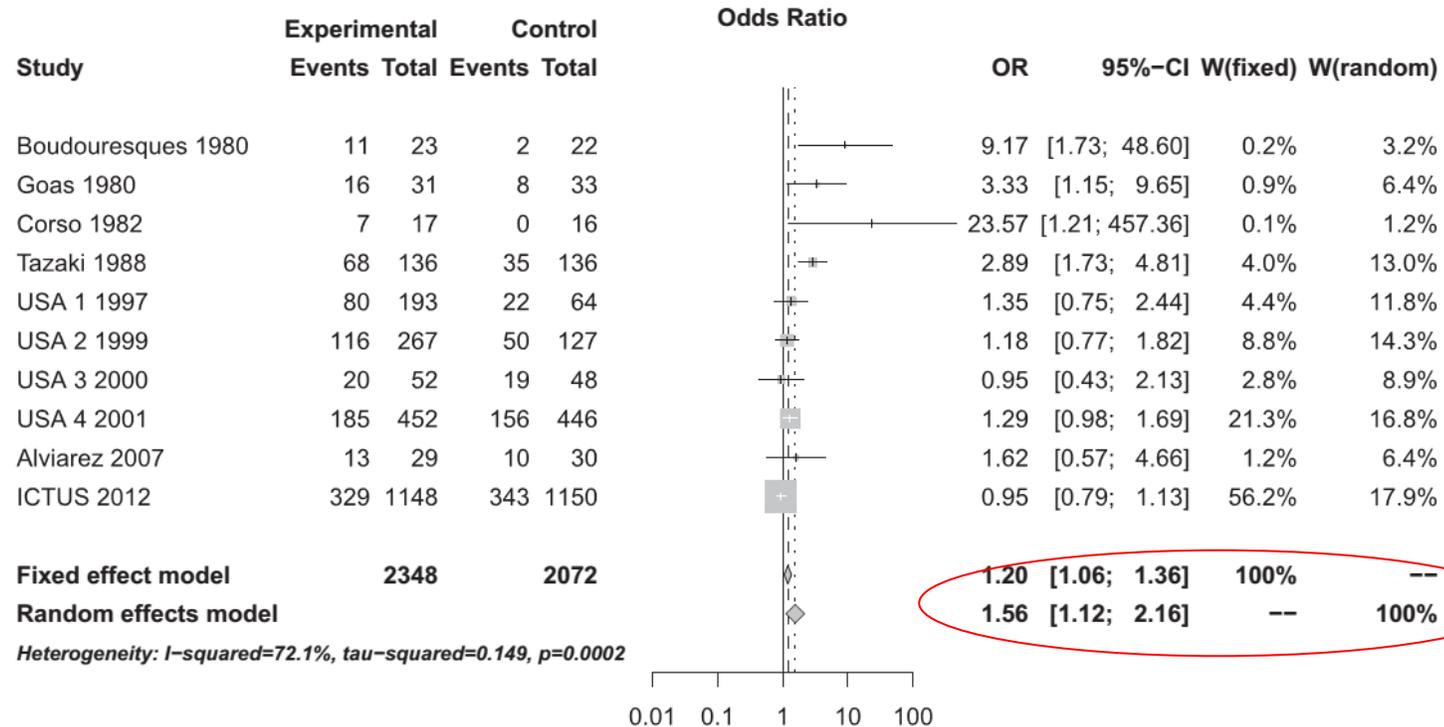
- 4191 пациент с ишемическим инсультом
- пероральный цитиколин (500-4000 мг/сут) был назначен:
 - в течение первых 24 ч после начала инсульта 3736 пациентам (ранняя группа)
 - позже 24 ч после начала инсульта 455 пациентам (поздняя группа)
- по меньшей мере в течение 6 недель
- для оценки эффективности лечения использовался краткий вариант шкалы NIHSS, индекс Бартела, модифицированная шкала исходов Рэнкина
- **после 6 недель терапии наблюдалось улучшение по всем используемым шкалам ($p < 0,05$)**
- дальнейшее улучшение неврологического статуса отмечено у 125 пациентов, продолжавших терапию более 12 недель (в сравнении с пациентами, которые ее закончили на 6-ой неделе)
- **улучшения были более значительными при использовании более высоких доз препарата (≥ 2000 мг/сут) ($p < 0,001$)**
- к моменту окончания лечения индекс Бартела не показал различий между ранней и поздней группой назначения препарата



Роль цитиколина при ОНМК

CITICOLINE IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

7



- мета-анализ 10 рандомизированных клинических исследований
- цель: оценить, улучшает ли раннее начало терапии цитиколином (в первые 14 дней) исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом

Результат: назначение цитиколина статистически значимо ассоциировано с улучшением неврологических исходов после ОНМК

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. ■■■, No. ■■ (■■■), 2016

Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials

Julio J. Secades, MD, PhD,* José Alvarez-Sabin, MD, PhD,† José Castillo, MD, PhD,‡
Exuperio Díez-Tejedor, MD, PhD,§ Eduardo Martínez-Vila, MD, PhD,||
José Ríos, MS,¶ and Natalia Oudovenko, PhD*

Возможные схемы применения цитиколина при ОНМК

Показания	Дозировка, кратность приема	Путь введения
ОСТРЫЙ ПЕРИОД ИНСУЛЬТА	По 1000 мг 2 раза в сутки (3 и более дней)	Инъекции (1000 мг в 4 мл) в/в, в/м
	По 500 мг 2 раза в сутки (при отсутствии нарушений глотания)	Таблетки 500 мг, перорально
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД	500 мг - 1000 мг 1 раз в сутки	Таблетки 500 мг, перорально

12 недель – минимальный курс, может назначаться более длительными курсами

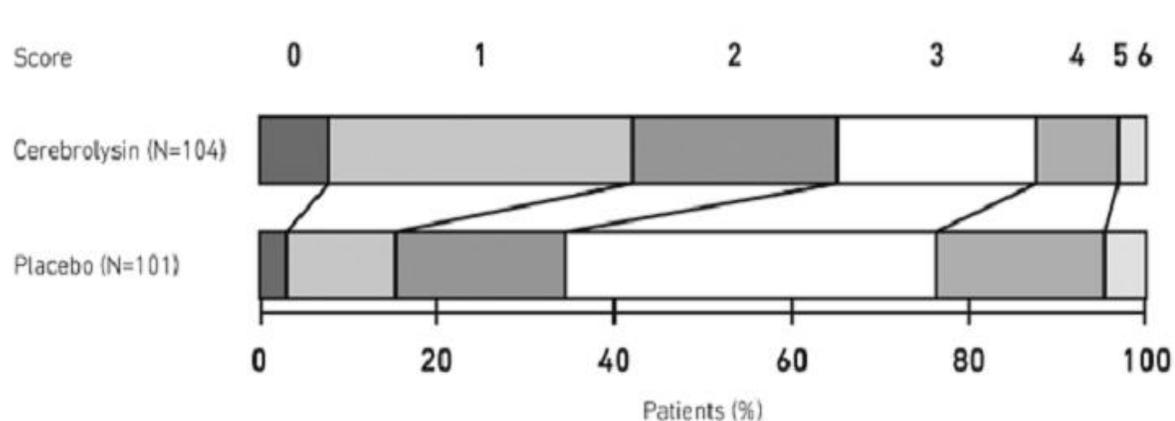
Доза препарата и длительность лечения зависят от тяжести поражения мозга и устанавливаются врачом индивидуально

Церебролизин

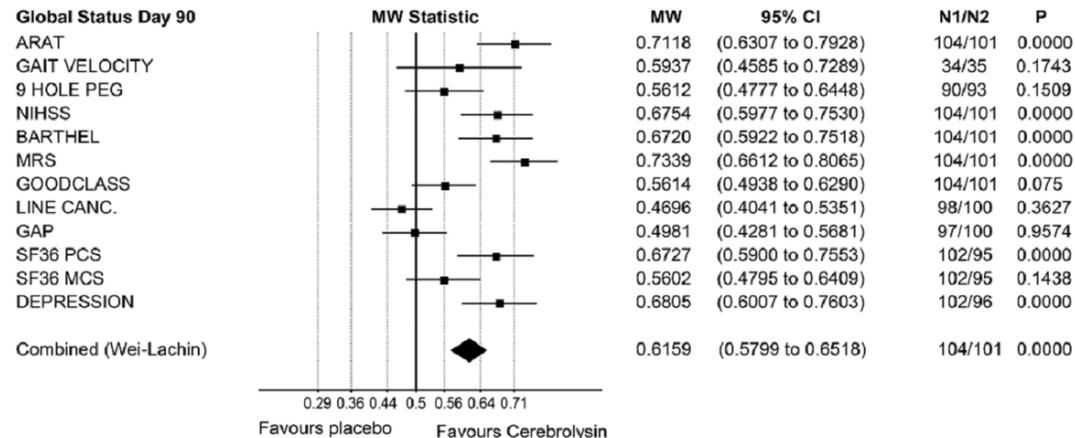


- пептидергический препарат с мультимодальными фармакологическими свойствами, предназначенный для лечения острых и хронических заболеваний ЦНС
- комплекс пептидов, в том числе нейротрофических факторов и других биологических активных веществ, полученных из головного мозга свиньи
- ключевые патофизиологические механизмы:
 - поддержка эндогенных процессов восстановления и регенерации вследствие травмы, инсульта или нейродегенеративного заболевания
 - защита от патологических явлений и каскадов, вызванных черепно-мозговой травмой, инсультом или нейродегенеративным заболеванием

Оценка эффективности церебролизина после ишемического инсульта: результаты исследования CARS



Распределение баллов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)

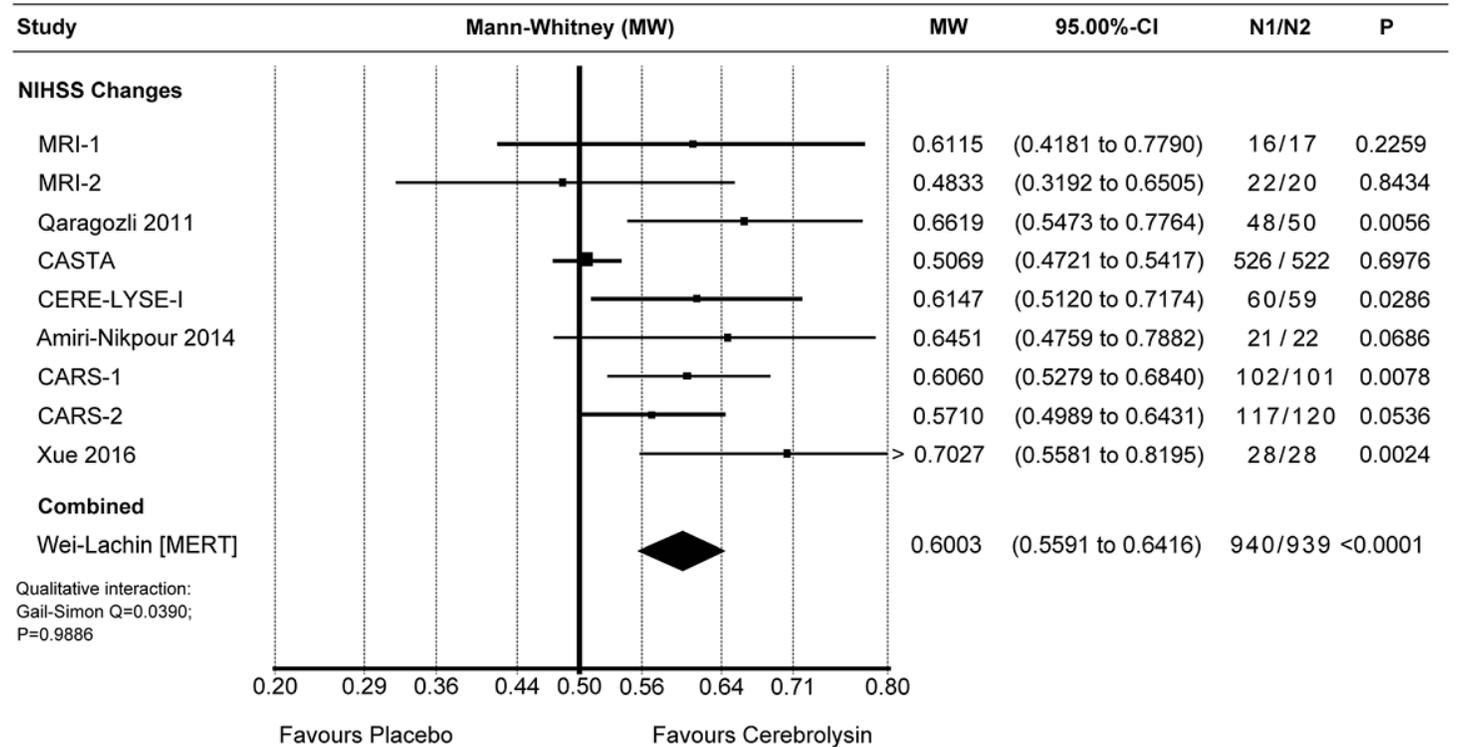


Глобальный статус на 90-ый день, оцениваемый по ряду шкал и индексов

- проспективное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование
- церебролизин 30 мл/сут против плацебо (физиологический раствор) каждые 24 ч в течение 21 дня (начало лечения 24-72 ч от первых признаков ОНМК)
- первичная конечная точка – балл по шкале Action Research Arm Test Score на 90-ый день наблюдения
- **церебролизин статистически значимо улучшал неврологические исходы пациентов с ОНМК по сравнению с плацебо (MWE 0,71, 95% ДИ 0,63-0,79, p < 0,0001)**

Эффективность церебролизина при ишемическом инсульте

- мета-анализ 9 двойных слепых РКИ
- церебролизин 30-50 мл каждые 24 ч 10-21 день, начало лечения – в первые 72 ч от первых признаков ишемического инсульта
- церебролизин эффективен для улучшения неврологических исходов при раннем применении после ишемического инсульта по сравнению с плацебо
- частота нежелательных эффектов церебролизина сопоставима с плацебо



Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials

Neurological Sciences
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>

Natan M. Bornstein¹ · Alla Guekht² · Johannes Vester³ · Wolf-Dieter Heiss⁴ · Eugene Gusev⁵ · Volker Hömberg⁶ ·
 Volker W. Rahlfs³ · Ovidiu Bajenaru⁷ · Bogdan O. Popescu^{7,8} · Dafin Muresanu^{9,10}

Published online: 16 December 2017

TABLE 1 Guideline research questions

Clinical question

In patients with early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke, does a pharmacological treatment impact patient early motor performance (1 and 3 months after stroke), neurological function (1 and 3 months after stroke), global functional outcome (1 and 3 months after stroke), safety (serious adverse events), compared with standard/usual care?

Patient/problem: Acute ischaemic stroke

Intervention: Pharmacological intervention in the first 7 days after stroke

Comparison: Neurorehabilitation alone

Outcomes (N = 4): early motor performance, neurological function, global functional outcome, safety

Setting: Early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke

- анализ 17.969 уникальных записей баз данных
- только церебролизин 30 мл/сут внутривенно минимум 10 дней и циталопрам 20 мг/сут перорально рекомендованы для клинического использования при ранней нейрореабилитации после острого ишемического инсульта

Pharmacological intervention	Daily dose	Recommendation
Amphetamine	5 mg, 10 mg	Against use
Cerebrolysin	30 ml	For use
Citalopram	10 mg	Against use
	20 mg	For use
Dextroamphetamine	10 mg	Against use
Di-Huang-Yi-Zhi	36 g	Against use
Fluoxetine	20 mg	Against use
Lithium	600 mg	Against use
MLC601	1200 mg	Against use
Phosphodiesterase-5 inhibitor	6 mg	Against use
Selegiline	5 mg	No recommendation

European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke

Eur J Neurol. 2021;00:1–15.

Дозирование церебролизина

ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

 в/в инфузия	10 мл – 50 мл	Разводят до общего объема не менее 100 мл с добавлением физ. раствора, раствора Рингера или 5 % раствора глюкозы	Вводить в виде инфузии в течение 15 минут
Чтобы гарантировать стерильность, всегда используйте одноразовые одноходовые системы для инфузии и канюли! Не храните раствор для инфузии, начинайте инфузию как можно быстрее после разведения! Церебролизин® не следует смешивать со сбалансированными растворами аминокислот, витаминами и лекарственными препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.			

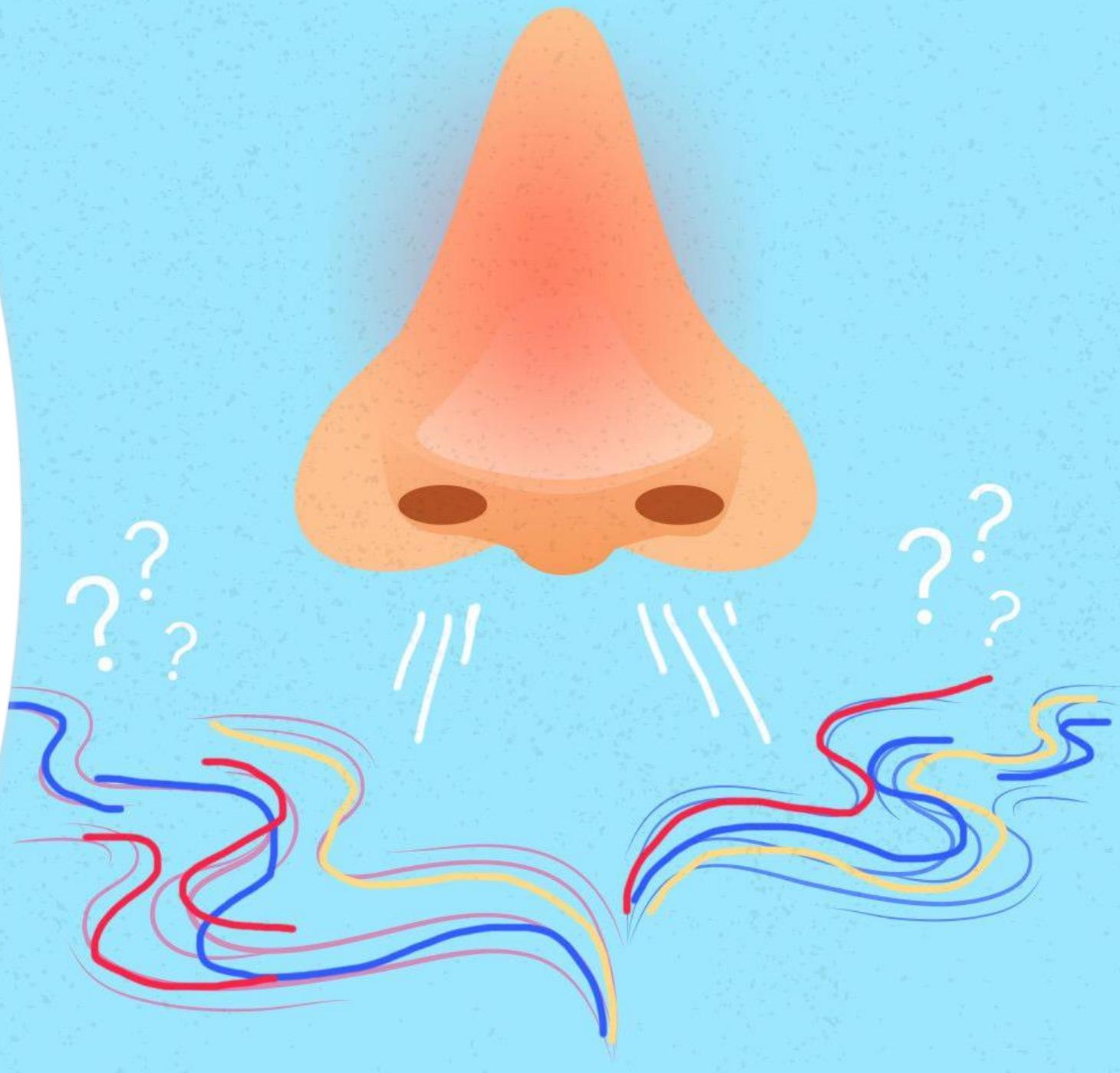
 в/в инъекция	До 10 мл	неразведенный	Вводить медленно в течение 3 минут
в/в инъекция	До 5 мл	неразведенный	Вводить медленно в течение 3 минут
в/в или в/м инъекция должна быть выполнена сразу же после вскрытия ампулы!			

- Суточная доза 30-50 мл
- Начиная как можно раньше от первых признаков острого нарушения мозгового кровообращения
- Длительность лечения 10-21 дня

ОНМК при COVID-19: промежуточные выводы

- ✓ риск развития ОНМК при COVID-19 гораздо выше, чем при гриппе и других острых респираторных заболеваниях
- ✓ преобладают ишемические инфаркты мозга в бассейне средней мозговой артерии, в меньшей степени регистрируются внутримозговые кровоизлияния и тромбозы вен головного мозга
- ✓ COVID-19 ассоциированные ОНМК могут развиваться у лиц молодого возраста без каких-либо иных предрасполагающих факторов риска
- ✓ COVID-19 ассоциированные ОНМК могут развиваться у лиц БЕЗ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ коронавирусной инфекции
- ✓ летальность и неблагоприятный функциональный исход при COVID-19 ассоциированных ОНМК существенно выше, чем при ОНМК у пациентов без COVID-19
- ✓ раннее применение ноотропных лекарственных средств, имеющих доказательную базу, может улучшить исходы ОНМК

Дизосмия и дисгевзия



COVID-19 индуцированная дизосмия и дисгевзия

- наиболее часто встречающиеся неврологические отклонения у пациентов с COVID-19 (могут не выявляться у лиц с выраженной гипоксией и нейрокогнитивными нарушениями)
- частота встречаемости в первых опубликованных работах:
 - 202 пациента с COVID-19 в Италии, **64,4%** (130/202) **развили дизосмию и дисгевзию** (у 24, 46 и 54 пациентов – до, вместе и после появления кашля и лихорадки, соответственно, у 6 – единственное проявление заболевания)

Spinato G. et al. JAMA 2020;323:2089
 - 417 пациентов в проспективном мультицентровом Европейском исследовании с легкими и среднетяжелыми формами COVID-19, **86% и 88% сообщали об обонятельных и вкусовых нарушениях** (среди 18,2% пациентов без ринореи и назальной обструкции у 79,2% имелась дизосмия)

Lechien J. et al. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2020; 277:2251
 - 1420 пациентов в проспективном мультицентровом Европейском исследовании с легкими формами COVID-19, **потеря обоняния – у 70%, нарушения восприятия вкуса – у 54%**

Orsucci D. et al. Drugs in Context 2020; 9:2020-5-1

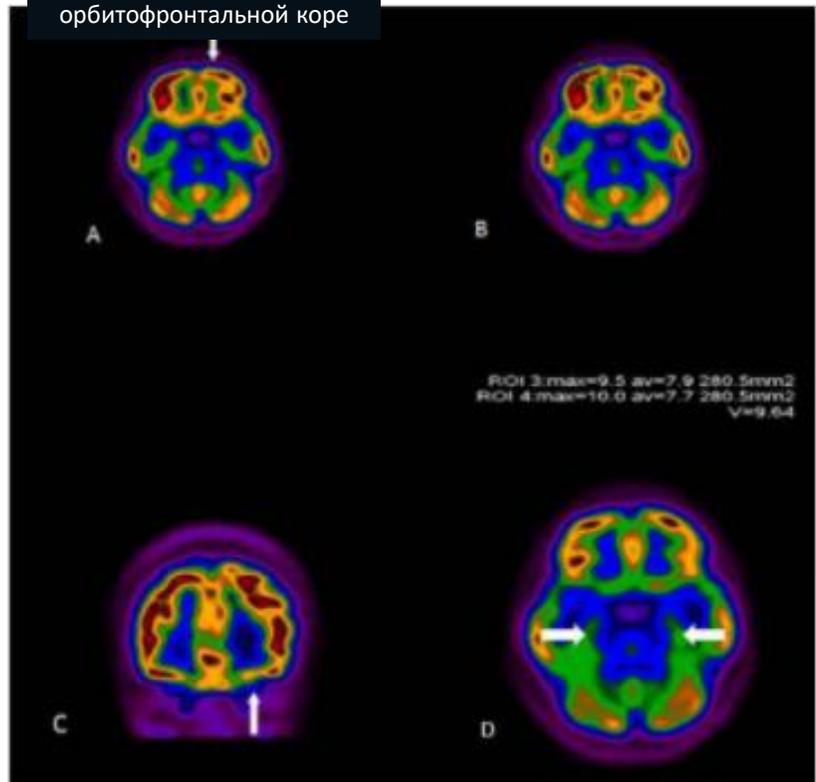
Распространенность дизосмии

- мета-анализ 83 исследований, 27.462 пациента, 61,4% женщины
- дизосмия отмечалась у 47,9% пациентов (95% ДИ 41,2-54,5%)
- частота встречаемости дизосмии различалась в зависимости от популяции:
 - у европейцев – 54,4%
 - у пациентов Северной Америки – 51,1%
 - у азиатов – 31,4%
 - у австралийцев – 10,7%

Механизмы дизосмии при COVID-19 (1)



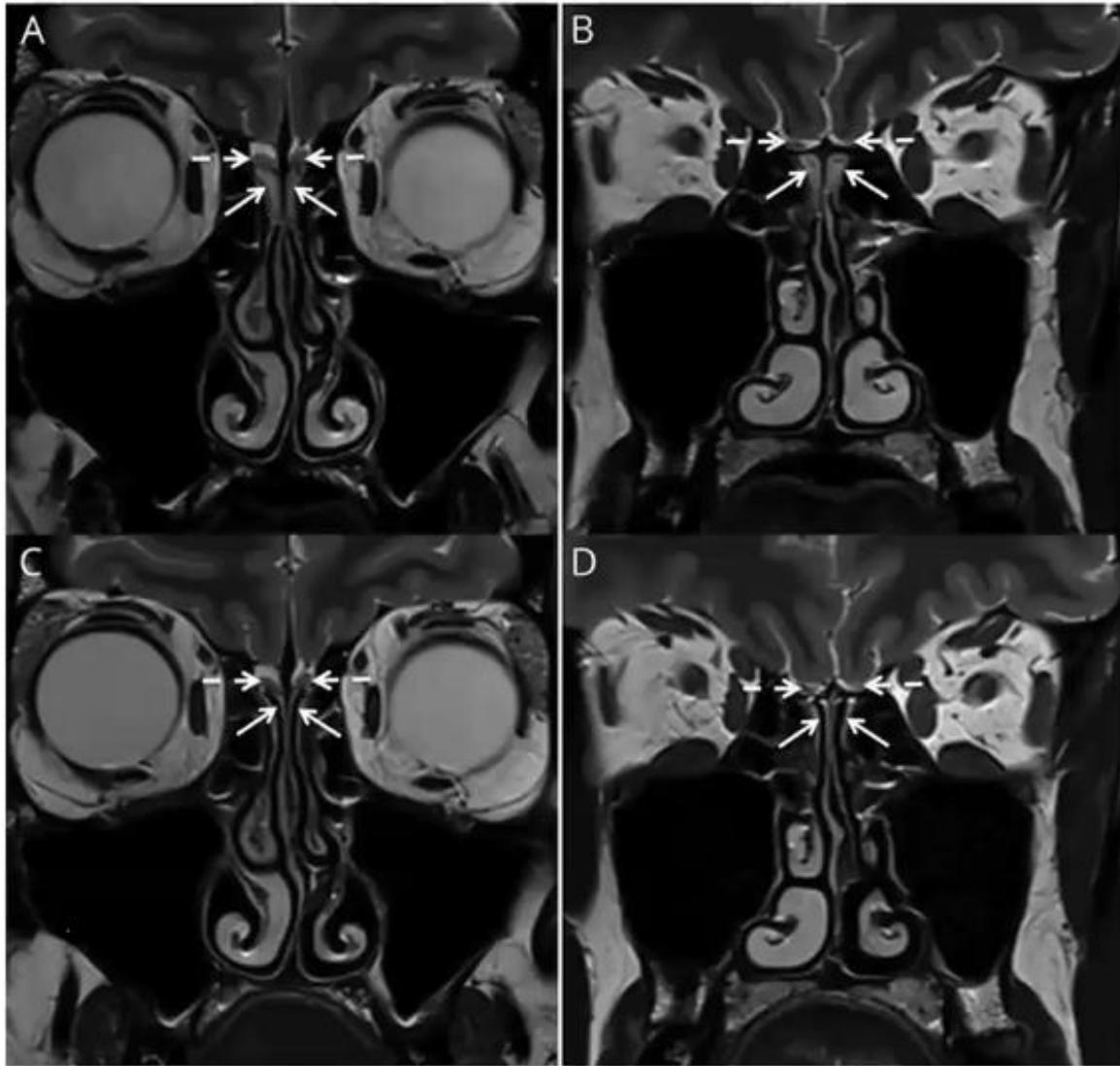
Гипометаболизм в левой орбитофронтальной коре



- SARS-CoV-2 может проникать в головной мозг через обонятельный эпителий и поражать участки ГМ, ответственные за восприятие запахов и вкуса
 - результаты МРТ демонстрируют аномальный сигнал в одной или обоих обонятельных луковицах у пациентов с COVID-19, разрешающийся при последующей нейровизуализации¹⁻⁵
 - в двух случаях аутопсии при COVID-19 продемонстрированы воспалительные инфильтраты и аксональное повреждение обонятельных трактов⁶

1. Aragao M. et al. AJNR Am J Neuroradiol 2020; 41:1703
2. Li C. et al. J Microbiol Immunol Infect 2021;54:93
3. Coolen T. et al. Neurology 2020;95:e2016
4. Laurendon T. et al. Neurology 2020;95:224
5. Lin E. et al. AJNR Am J Neuroradiol 2020;41:2001
6. Kirschenbaum D. et al. Lancet. 2020;396:166

Механизмы дизосмии при COVID-19 (2)



- транзиторная дизосмия может быть следствием воспалительных изменений носовых путей:
 - МРТ ГМ 20 пациентов с COVID-19 и аносмией выявило отек и обструкцию обонятельной щели полости носа
 - через 1 месяц восстановление обоняния коррелировало с разрешением обструкции

A,B: anosmia; **C,D:** 1-month F-U (resolved)

Как долго сохраняются дизосмия и дисгевзия

- многоцентровое исследование, 18 стационаров Европы, 1363 пациента
- оценивалось распространённость дизосмии и ее разрешение у пациентов с COVID-19
- дизосмия значительно чаще регистрировалась у пациентов с легкими формами заболевания (85,9%) по сравнению с пациентами со среднетяжелыми и тяжелыми формами (4,5- 6,9%, $p=0,001$)
- средняя длительность сообщаемой пациентами дизосмии составила $21,6 \pm 17,9$ дня
- 24,1% (328/1363) не восстановили обоняние через 60 дней от начала COVID-19
- через 6 месяцев только у 4,7% пациентов отмечались объективные признаки anosмии / гипоосмии
- большая выраженность дизосмии в начале заболевания была строго ассоциирована с длительно сохраняющейся дизосмией ($p < 0,001$)



COVID-19 и
судорожный
синдром

Как часто развиваются эпилептические приступы у госпитализированных пациентов с COVID-19?

- систематический обзор исследований с 01.12.2019 по 18.11.2020, пациенты с COVID-19 и судорожным синдромом
- 56 публикаций, 69 пациентов
- у 94% (51/54), развивших эпилептические приступы, судорожный синдром зафиксирован впервые
- у 22% развитие эпилептических приступов было первым симптомом COVID-19
- 40% пациентов развили эпилептический статус
- исследование ЦСЖ выполнено у 45 пациентов
 - 13% (6/45) – положительная ПЦР РНК SARS-CoV-2
- исследование антител ЦСЖ выполнено у 26 пациентов
 - 8% (2/11) – признаки интратекального синтеза АТ
- у 11 пациентов с эпилептическими приступами, обследованных на аутоиммунные энцефалиты, у 1 обнаружены анти-NMDAR и у 1 CASPR-2 антитела
- эпилептические приступы у пациентов с COVID-19 редко обусловлены инвазией возбудителя в ЦНС

Что часто обуславливает развитие эпилептических приступов у госпитализированных пациентов с COVID-19?

- 439 пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационары Египта в июне-августе 2020 г.
- каждому пациенту выполнялись КТ или МРТ ГМ, ЭЭГ, КЩС артериальной крови, ОАК, Д-димеры, ферритин, СРБ, БАК, коагулограмма
- острое развившиеся эпилептические приступы – 4,3% (19/439)
 - у 3/19 (0,68%) – впервые возникший судорожный синдром без предшествующих причин
 - у 2/19 (0,46%) – развитие судорожного синдрома на фоне ранее диагностированной и медикаментозно контролируемой эпилепсии
 - у 14/19 (3,19%) выявлена патология, объясняющая развитие эпилептических приступов:
 - 5/14 – постковидное ОНМК (3 – ишемический, 2 – геморрагический инсульты)
 - 6/14 – COVID-19 ассоциированный энцефалит
 - 2/14 – последствия инфаркта мозга
 - 1/14 – опухоль мозга

Энцефалит и другие
поражения ЦНС,
ассоциированные с
COVID-19



Менингоэнцефалит

- может иметь как вирусный, так и аутоиммунный генез
- два случая COVID-19 менингоэнцефалита верифицировано методом ПЦР
 - мужчина, 24 года¹:
 - головная боль, слабость, лихорадка несколько дней, затем появление генерализованных эпилептических приступов и нарушения ментального статуса
 - ЦСЖ: лимфоцитарный плеоцитоз (14/мкл, 12 лимфоцитов), РНК SARS-CoV-2+
 - женщина, 41 года²:
 - эпилептические приступы, нарушение ментального статуса
 - ЦСЖ: лимфоцитарный плеоцитоз, РНК SARS-CoV-2+
- в части случаев менингоэнцефалита на фоне COVID-19 наличие РНК SARS-CoV-2 не обнаружено³⁻⁸ или не исследовалось⁹⁻¹⁰
- у части пациентов клиника и результаты МРТ соответствовали картине аутоиммунного энцефалита³, в одном случае выявлены anti-NMDAR антитела⁷
- большинство пациентов ответили на терапию ГКС^{3,5}, плазмаферез⁶ и/или ВНИГ⁷

1. Moriguchi T. et al. Int J Infect Dis 2020; 94:55

2. Huang Y. Brain Behav Immun 2020; 87:149

3. Paterson R. et al. Brain 2020; 143:3104

4. Bernard-Valnet R. et al. Eur J Neurol 2020; 27:e43

5. Pilotto A. et al. Ann Neurol 2020; 88:423

6. Dogan L. et al. Brain Behav Immun 2020; 87:155

7. Panariello A. et al. Brain Behav Immun 2020; 87:179

8. Paniz-Mondolfi A. et al. J Med Virol 2020; 92:699

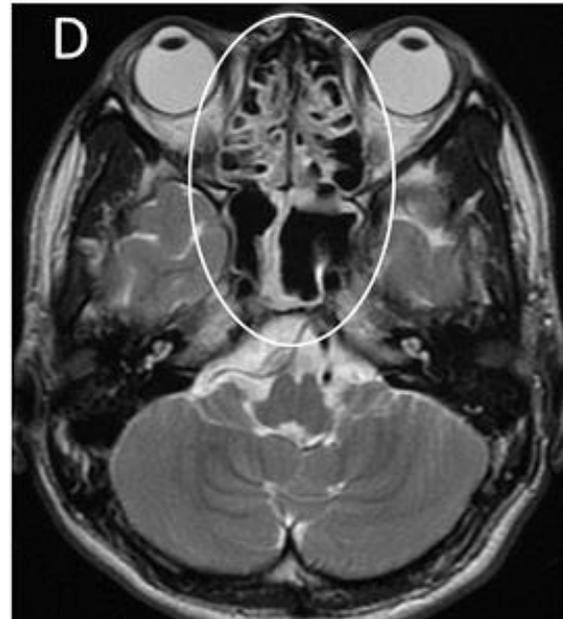
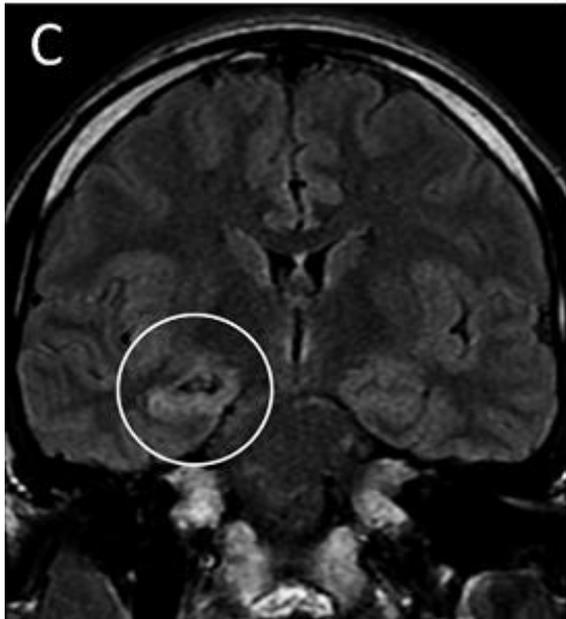
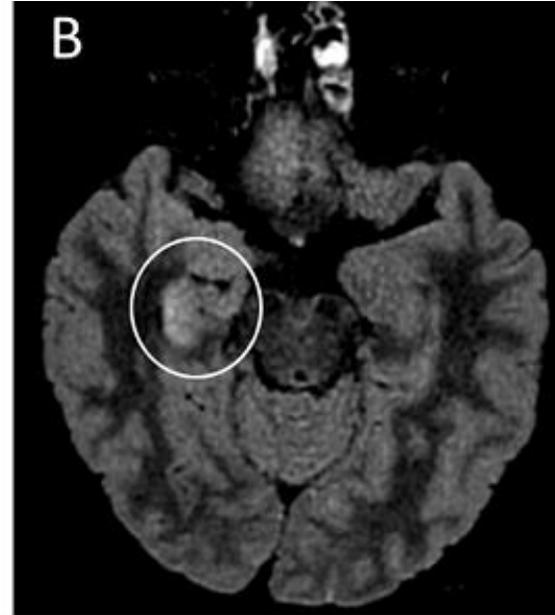
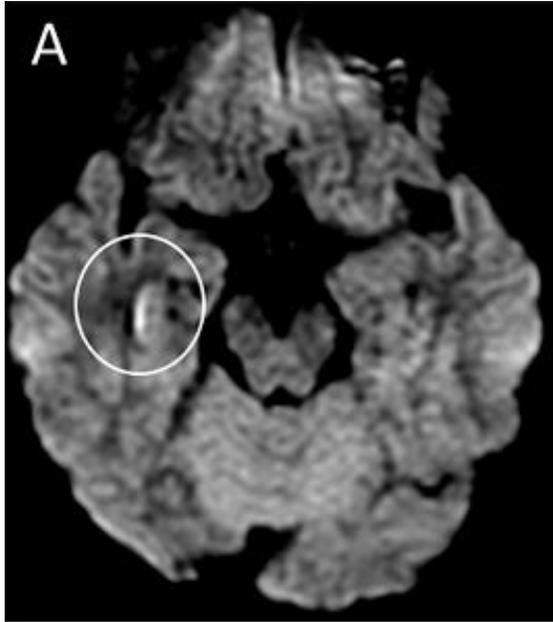
9. Duong L. et al. Brain Behav Immun 2020; 87:33

10. McAbee G. et al. Pediatr Neurol 2020; 109:94

COVID-19 энцефалит: клинический случай (1)

- мужчина 24 лет
- заболел остро с лихорадки, головной боли, общей слабости
- на 9-ый день найден без сознания в собственном доме
- на момент госпитализации: сознание 6 баллов по ШКГ (E4 V1 M1), выраженная ригидность затылочных мышц, кратковременный генерализованный тонико-клонический эпилептический приступ
- ЦСЖ: плеоцитоз 12/мкл, 2 нейтрофила, белок и глюкоза не указаны
- Положительная ПЦР ЦСЖ на РНК SARS-CoV-2, отрицательная назофарингеальных смывов
- Терапия: цефтриаксон, ванкомицин, ацикловир, ГКС, левитирацетам, фавипиравир в течение 10 дней
- На 15-й день сохранялось нарушение сознания, пациент продолжал лечение в ОРИТ (конечный исход не указан)

COVID-19 энцефалит: клинический случай (2)



МРТ ГМ выполнено через 20 ч после госпитализации

A: DWI: гиперинтенсивный сигнал вокруг стенки нижнего рога правого бокового желудочка

B, C: FLAIR: гиперинтенсивный сигнал в правой мезиальной височной доле и гиппокампе с легкой гиппокампальной атрофией

D: T2W: пан-параназальный синусит

Острый рассеянный энцефаломиелит и острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия

- описан ряд случаев ОРЭМ, ассоциированного с COVID-19

Koralnik I. & Tyler K. Ann Neurol 2020; 88:1

Reichard R. et al. Acta Neuropathol 2020; 140:1

Paterson R. et al. Brain 2020; 143:3104

Delamarre L. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:1004

Zanin L. et al. Acta Neurochir 2020; 162:1491

- у части пациентов – в виде миелита с или без поражения вещества ГМ

Paterson R. et al. Brain. 2020;143:3104

- часть пациентов могут иметь вариант ОРЭМ в виде острой некротизирующей энцефалопатии

Delamarre L. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:1004

- в ряде клинических случаев описан острый геморрагический энцефаломиелит

Coolen T. et al. Neurology 2020;95:e2016

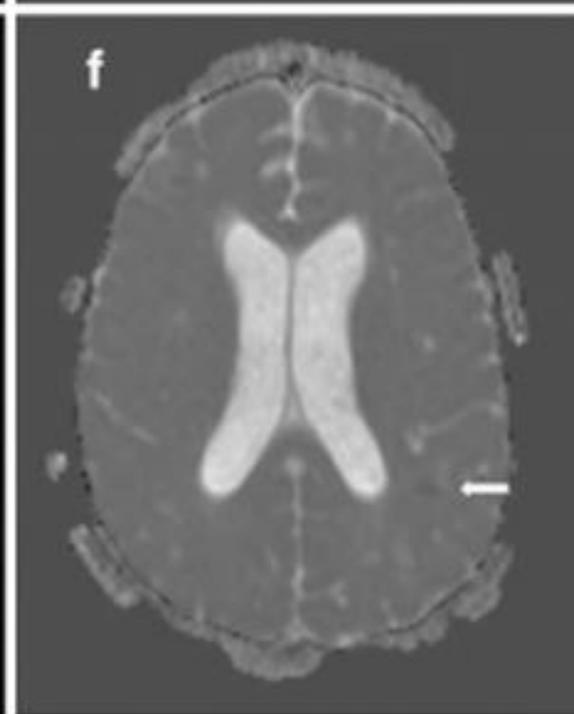
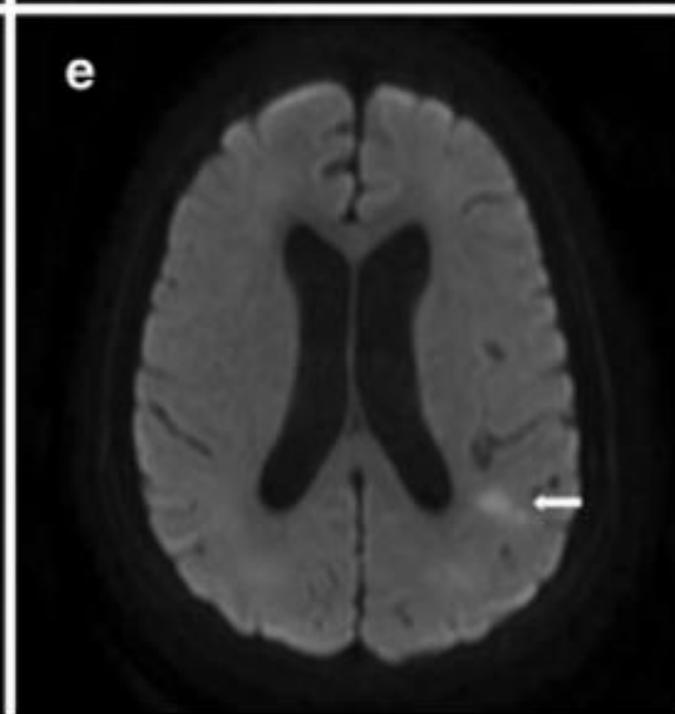
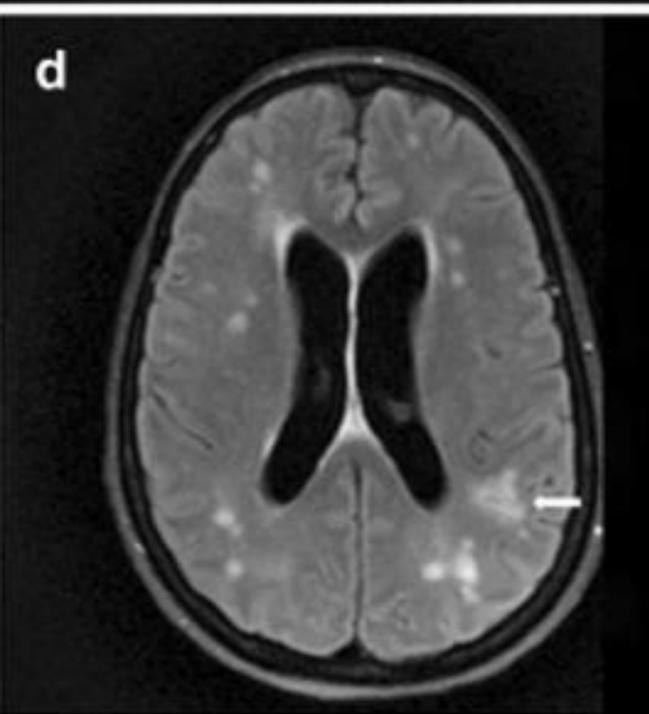
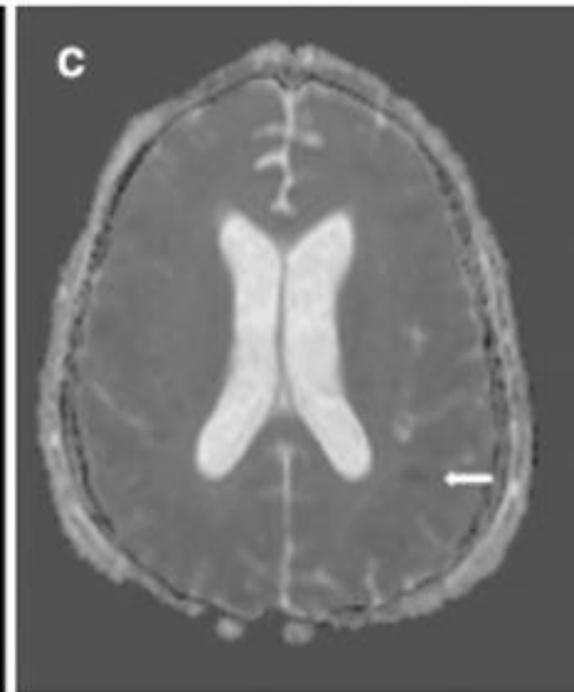
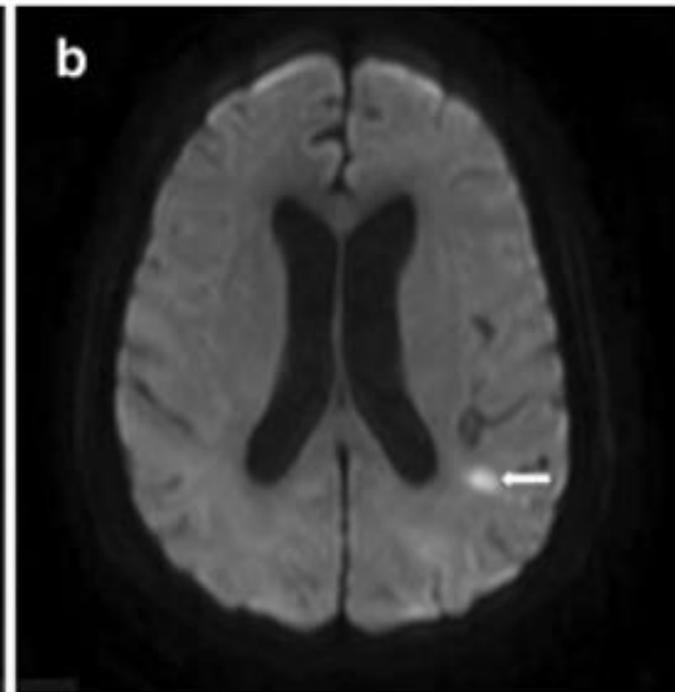
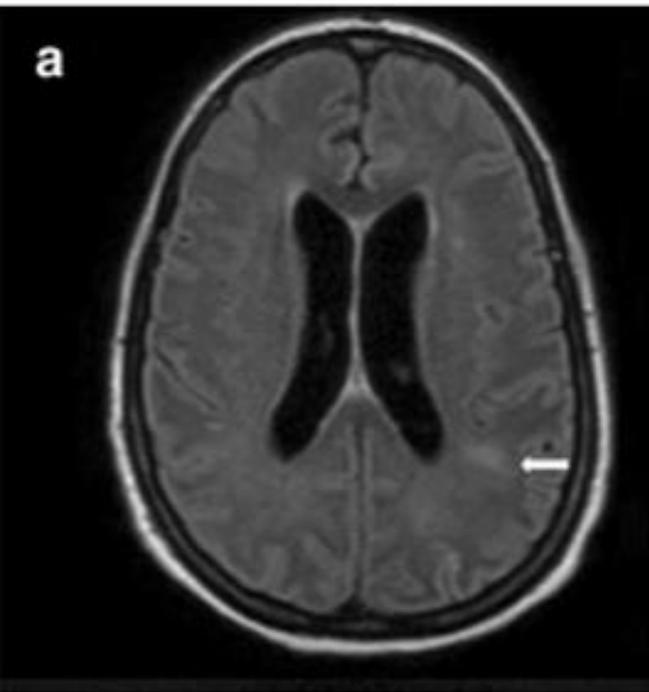
Krett J. et al. J Neuroimmunol 2020; 346:577326

Paterson R. et al. Brain. 2020;143:3104

Poyiadji N. et al. Radiology 2020; 296:E119

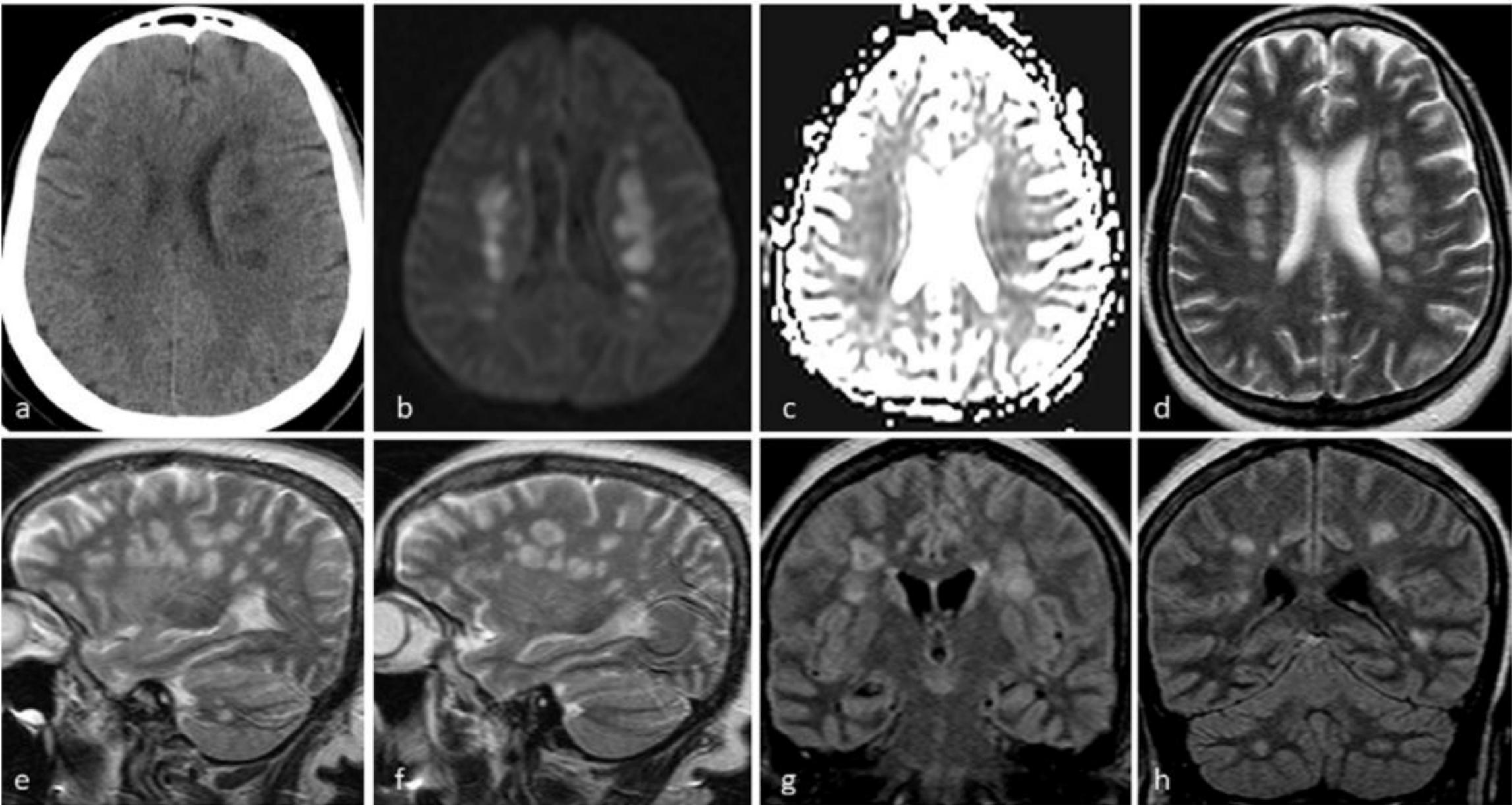
Dixon L. et al. Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7

- лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном, внутривенный нормальный иммуноглобулин человека и/или плазмаферез

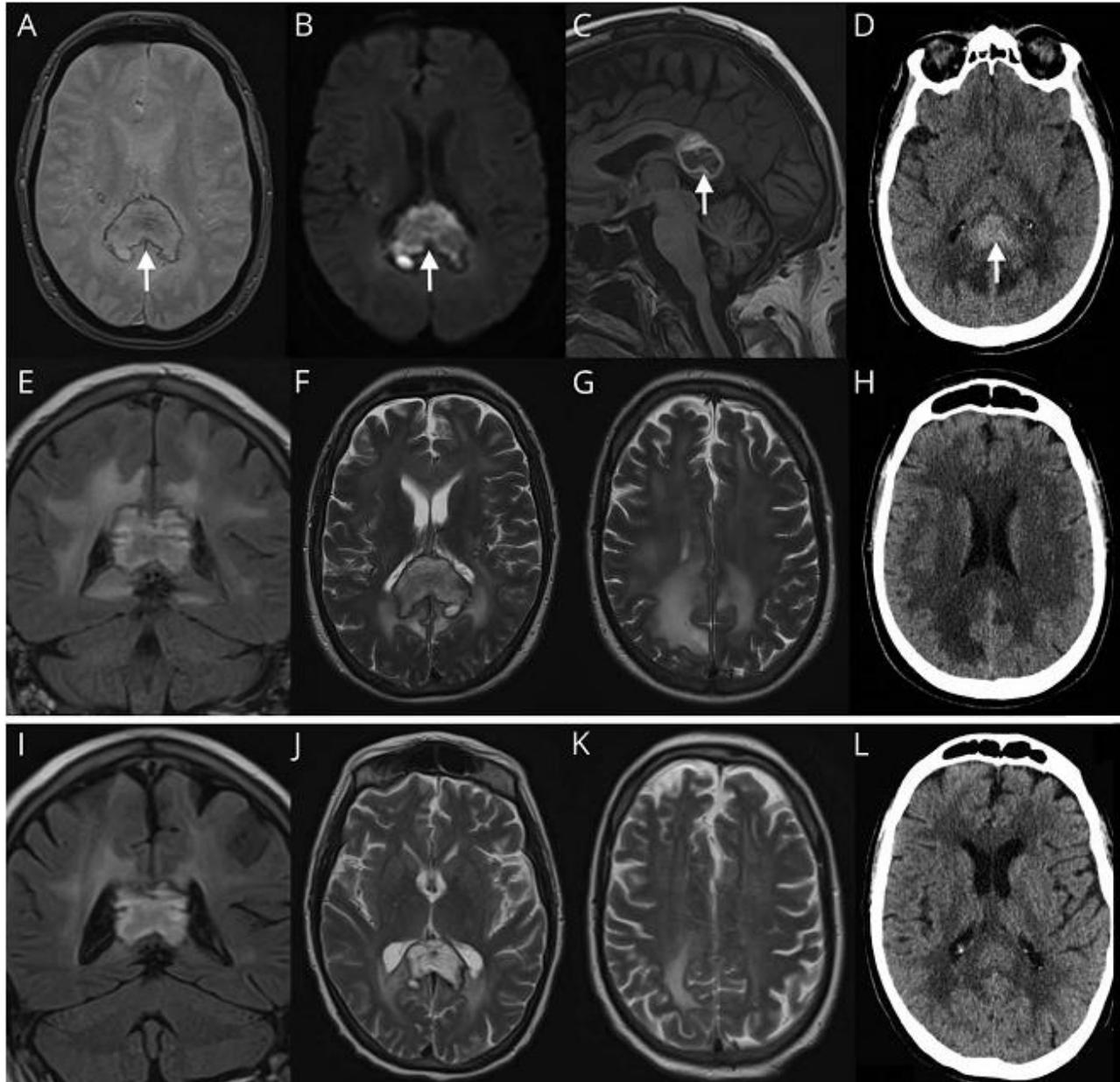


COVID-19
ассоциированный
ОРЭМ:
клинический
случай (1)

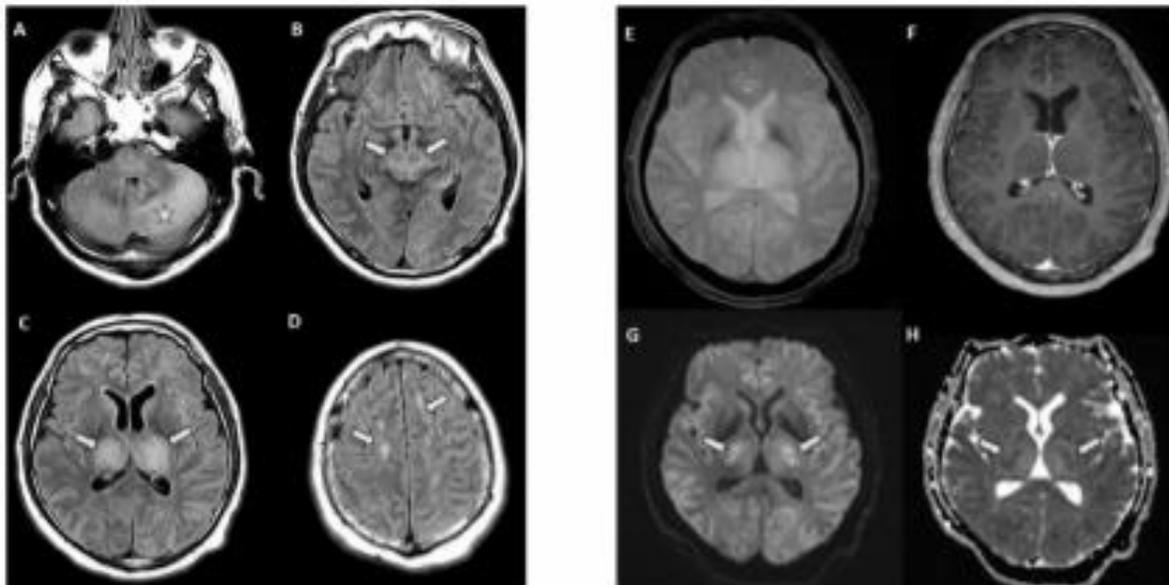
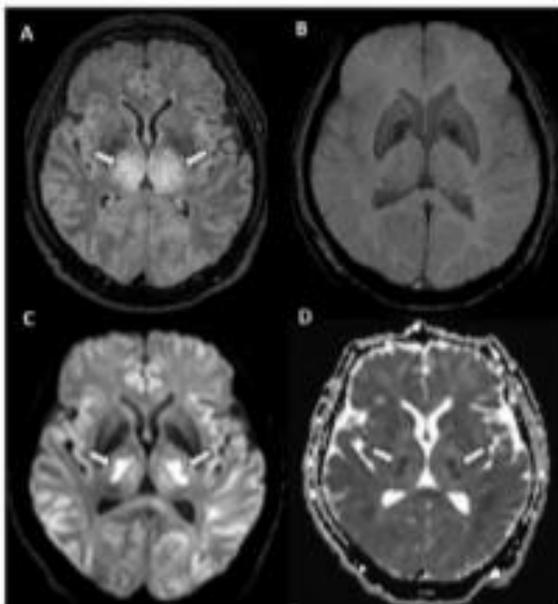
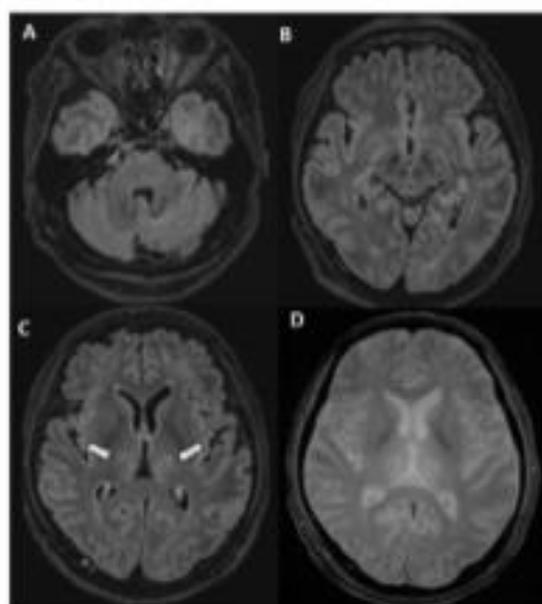
COVID-19 ассоциированный ОРЭМ: клинический случай (2)



COVID-19 ассоциированный ОРЭМ с кровоизлиянием в мозолистое тело



Первоначальные МРТ и КТ (стрелки) демонстрируют периферический гиперинтенсивный сигнал на T2* (A), нарушение диффузии (B), гиперинтенсивный T1 сигнал (C) и гиперденсивность (D) в валике мозолистого тела. Сливной гиперинтенсивный FLAIR (E) и T2 (F and G) сигнал и выраженная гиподенсивность (H) в белом веществе ГМ. Уменьшение патологических отклонений в течение 2 недель (I–L)

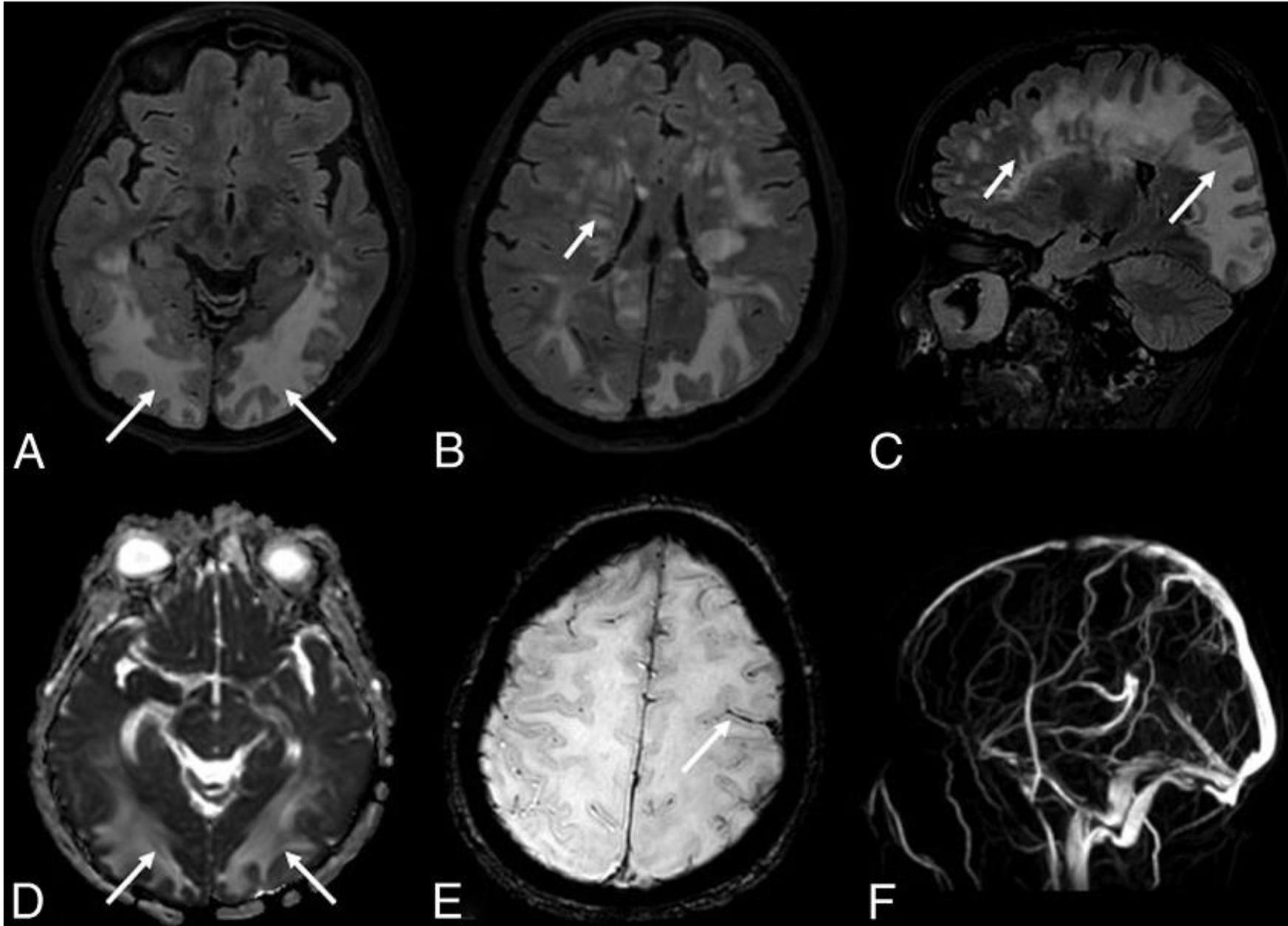
I.**MRI 2 (Day 22)****II. MRI 3 (Day 25)****III. MRI 4 (Day 35)**

COVID-19 ассоциированная некротизирующая энцефалопатия: клинический случай

МРТ пациента 51 года с острой энцефалопатией (I) МРТ 1 не показано. МРТ 2 (день 22) (A–D). Аксиальный FLAIR демонстрирует диффузные гиперинтенсивные очаги в мозжечке (звездочка), стволе (стрелки B), в супратенториальном сером и белом веществе (стрелки D), билатеральные и симметричные очаги в таламусе (стрелки C). (E) Gradient echo T2-взвешенные изображения не выявили кровоизлияния в очаги поражения таламуса, (F) T1 взвешенные постконтрастные изображения не демонстрируют контрастного усиления (G) DWI и (H) ADC демонстрируют умеренный гиперинтенсивный сигнал в таламусе с гетерогенной и вариабельной диффузией.

(II) МРТ 3 (день 25), 3 дня после инициации лечения: (A) аксиальный FLAIR демонстрирует отсутствие увеличения гиперинтенсивного сигнала в обоих таламусах (стрелка) (B) SWI не выявляет какие-либо кровоизлияния (C) DWI и (D) ADC карты указывают на зоны ограничения диффузии и цитотоксического отека (стрелки), признак, достоверно предполагающий острую некротизирующую энцефалопатию (III) МРТ 4 (день 35), 13 дней после инициации лечения: (A–C) аксиальные FLAIR изображения демонстрируют значительное уменьшение гиперинтенсивного сигнала с остаточными билатеральными очагами в таламусе (стрелки) (D) Gradient echo T2-взвешенные изображения не показывают геморража внутри очагов

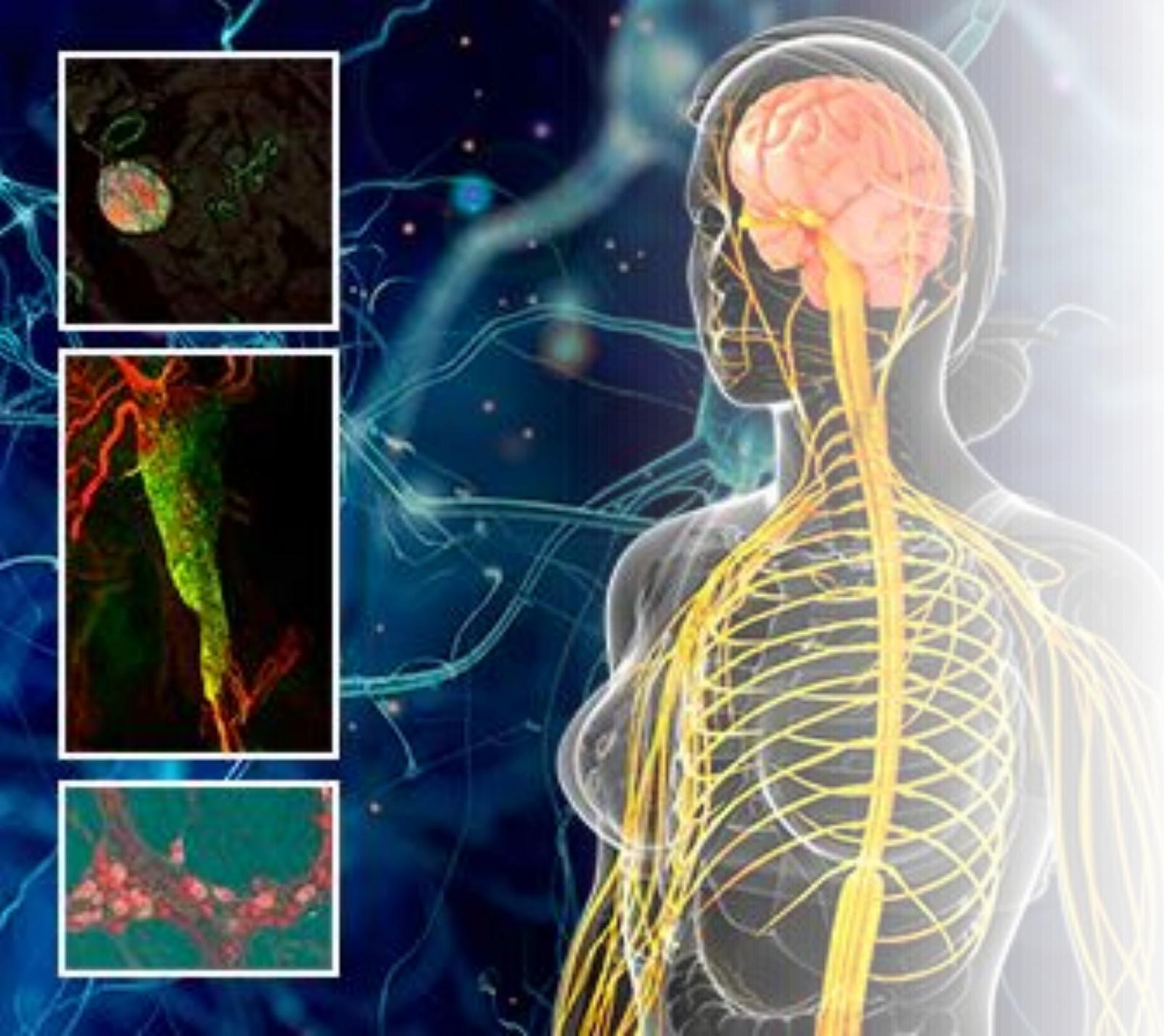
COVID-19 ассоциированный синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)



Режим FLAIR демонстрирует множественные очаги поражения белого вещества обоих гемисфер (А-С), наиболее выраженные в задних отделах. Показаны опухолеподобные (длинные стрелки) очаги и очажки с мультифокальным периваскулярным расположением в глубоких зонах белого вещества (короткие стрелки). Очаги поражения (стрелки) характеризуются высокими значениями на карте (D), предполагая повышенное содержание в них жидкости.

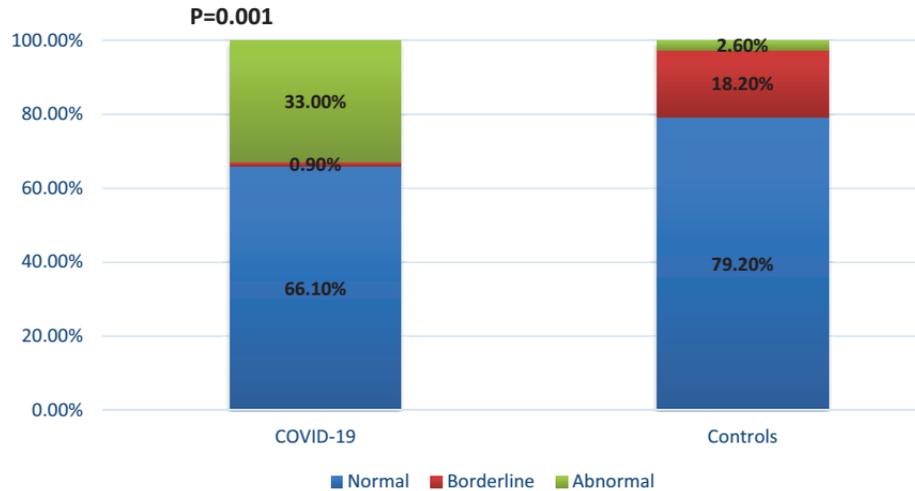
Генерализованный миоклонус

- 3 пациентов (от 63 до 88 лет), развивших генерализованный миоклонус как постинфекционное осложнение COVID-19
- на момент развития миоклонуса пациенты не являлись тяжелыми, миоклонус не мог быть объяснен гипоксией, метаболическими нарушениями или эффектом лекарственных средств
- пациенты получили симптоматическое лечение левитирацетамом, вальпроатами, клоназепамом и/или седацию пропофолом и постепенно выздоровели после применения иммуноотерапии (метилпреднизолона и/или плазмафереза)



Дизавтономия
(дисфункция
вегетативной
нервной системы)
у пациентов с
COVID-19

Дизавтономия развивается у многих пациентов с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения инфекции



| Orthostatic hypotension in COVID-19. Results for COVID-19 patients are given in respect to both severe and mild group.

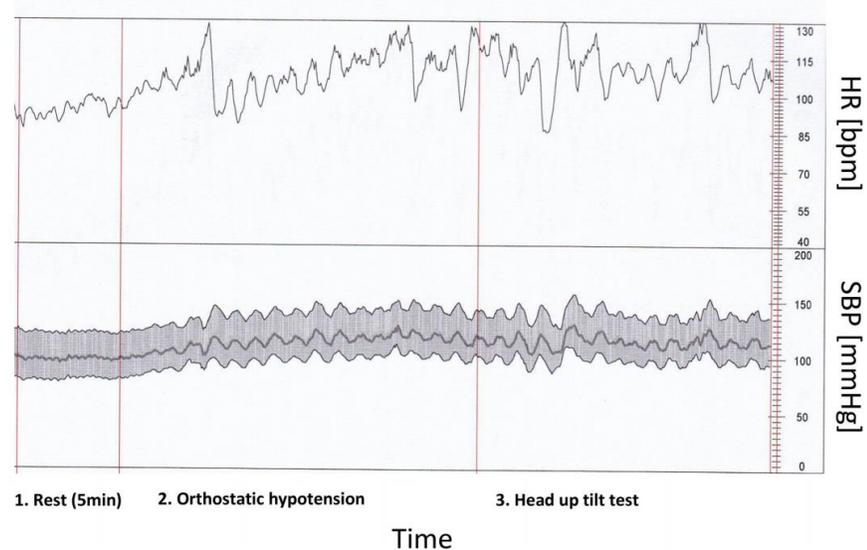
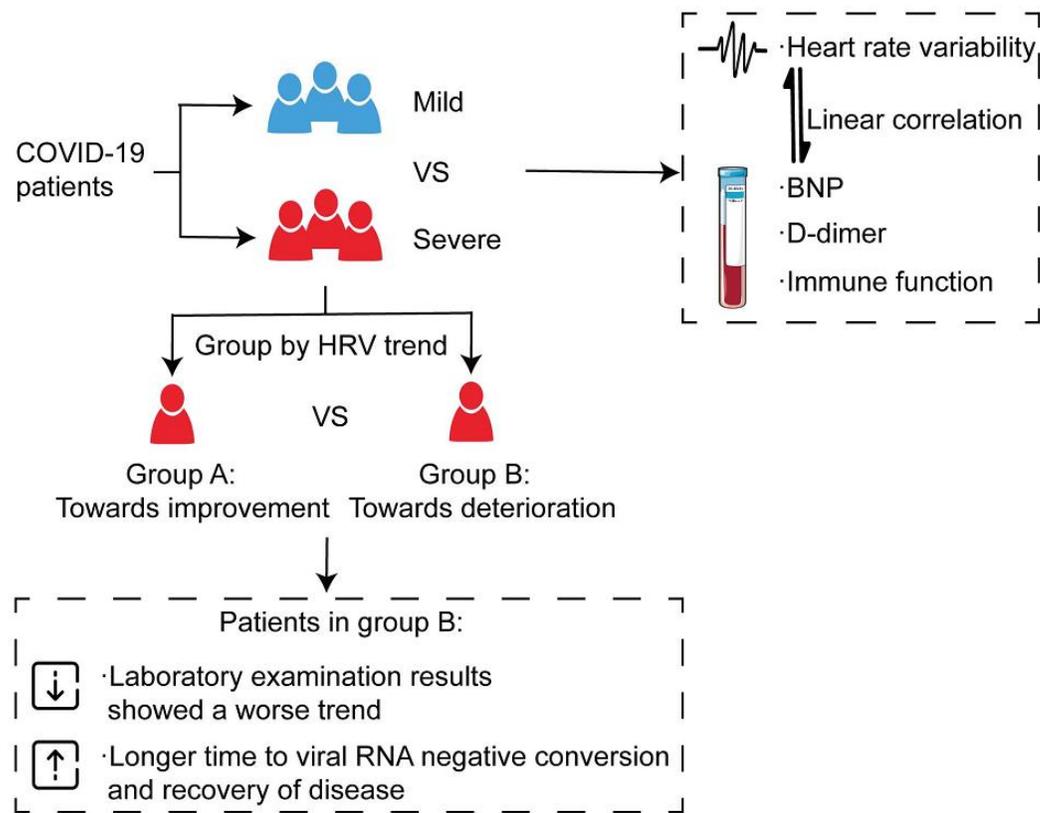


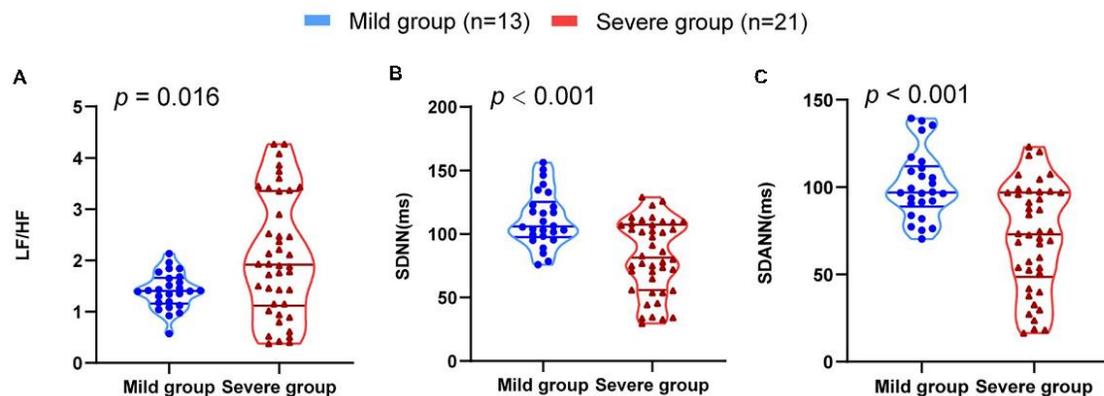
FIGURE 2 | Heart rate and characteristic blood pressure variability in rest and during orthostatic hypotension and head up tilt test by patient with COVID-19 infection and low baroreflex sensitivity (real time beat to beat blood pressure analysis).

- обследование 75 пациентов с COVID-19 (тяжелое течение – 45, не тяжелое течение – 30), а также 77 подобранных по полу и возрасту лиц контрольной группы
- оценка автономного кардиоваскулярного функционального теста (CART), вариабельности сердечного ритма (HRV), вариабельности систолического и диастолического артериального давления (BPV), чувствительности барорецепторов (BRS)
- **дизавтономия выявлена у 51,5% пациентов с тяжелым и у 78,0% пациентов с не тяжелым течением COVID-19, разница по сравнению с группой контроля статистически значима ($p = 0,018$)**
- **ортостатическая гипотензия выявлена у 33,0% пациентов с COVID-19 против 2,6% группы контроля ($p = 0,001$)**
- **показатель чувствительности барорецепторов существенно снижался у пациентов с COVID-19, что может predisполагать их к внезапной сердечной смерти**

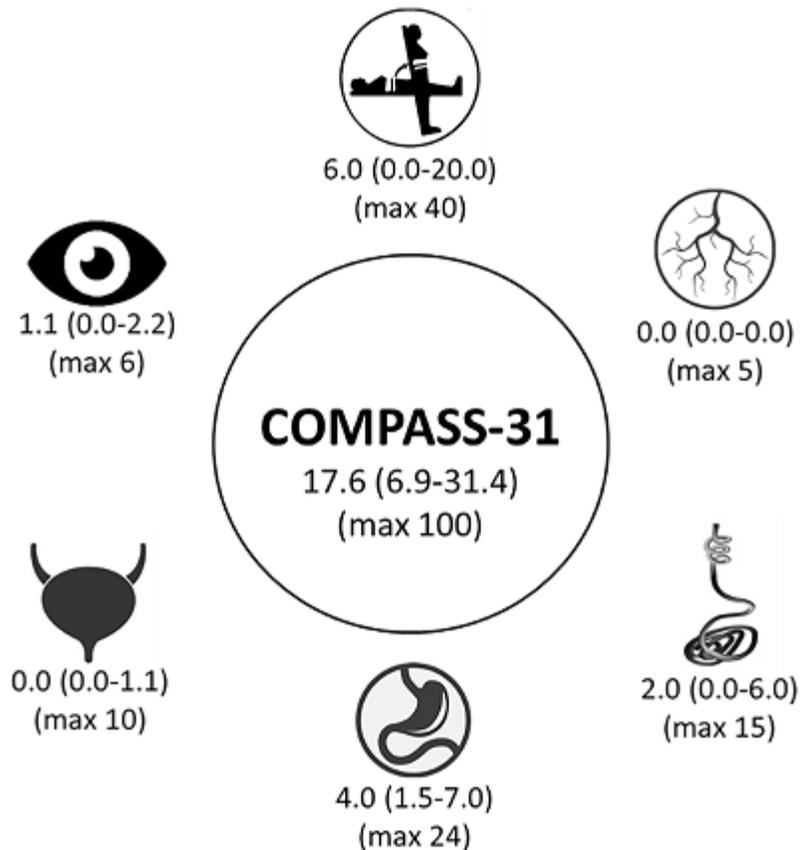
Дизавтономия ассоциирована с тяжестью и исходами COVID-19 инфекции



- проспективное обследование 34 последовательных пациентов, госпитализированных с COVID-19 (стационар г. Уханя, КНР)
- оценка клинических проявлений, показателей variability сердечного ритма, уровней proBNP, Д-димеров, лимфоцитов
- анализ пациентов с нетяжелым ($n = 13$) и тяжелым ($n = 21$) течением COVID-19; анализ характеристик variability сердечного ритма подгруппы с тяжелым течением инфекции
- пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели статистически значимые отклонения параметров variability сердечного ритма по сравнению с не тяжелыми пациентами ($p < 0,001$)
- пациенты с тяжелым течением COVID-19 без тенденции к улучшению показателей variability сердечного ритма дольше выделяли вирус из респираторных путей и медленнее выздоравливали



Дизавтономия может длительно сохраняться у пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции



- проспективная оценка 180 амбулаторных пациентов (70,6% женщин, средний возраст 51 ± 13 лет) в интервале от 4 недель до 9 месяцев после положительного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2
- измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, опросник COMPASS-31 (валидированная шкала для оценки дизавтономии) у пациентов имевших и не имевших неврологических симптомов
- медиана шкалы COMPASS-31 - 17,6 (квартили 6,9-31,4), наиболее частые нарушения – ортостатическая гипотензия, нарушения терморегуляции (судомоторная дисфункция), дисфункция ЖКТ и дисфункция сфинктера зрачков
- у пациентов с неврологическими симптомами определялись более выраженные симптомы ортостатической гипотензии, в то время как у пациентов без неврологических симптомов преобладали симптомы нарушения терморегуляции, дисфункция ЖКТ и дисфункция сфинктера зрачков

Дизавтономия может длительно сохраняться у пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции

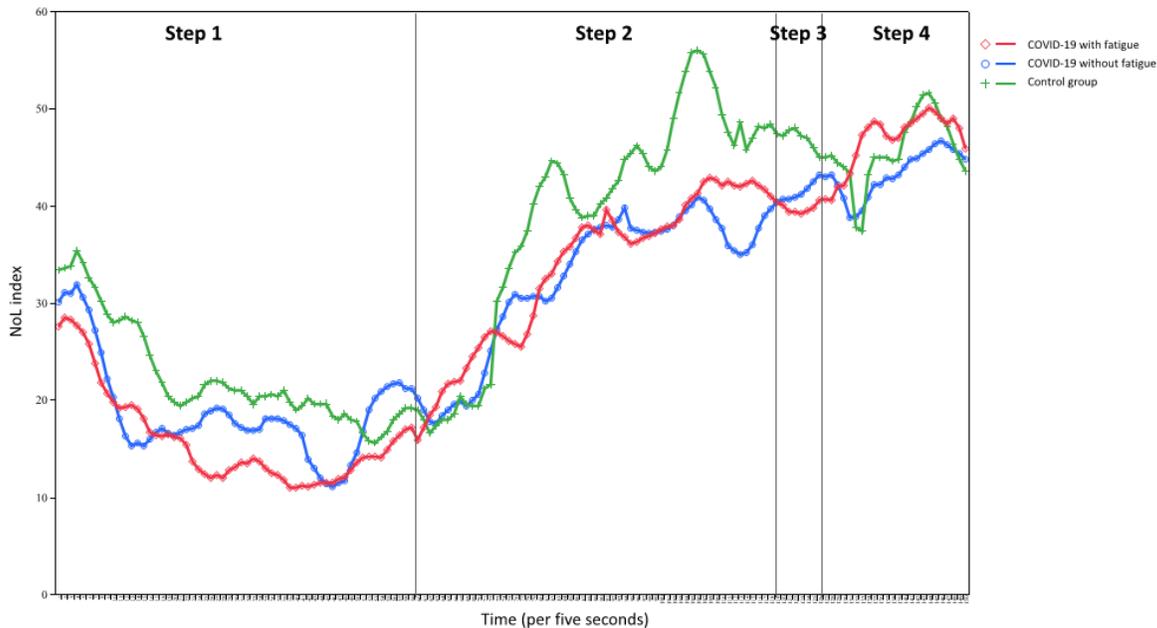
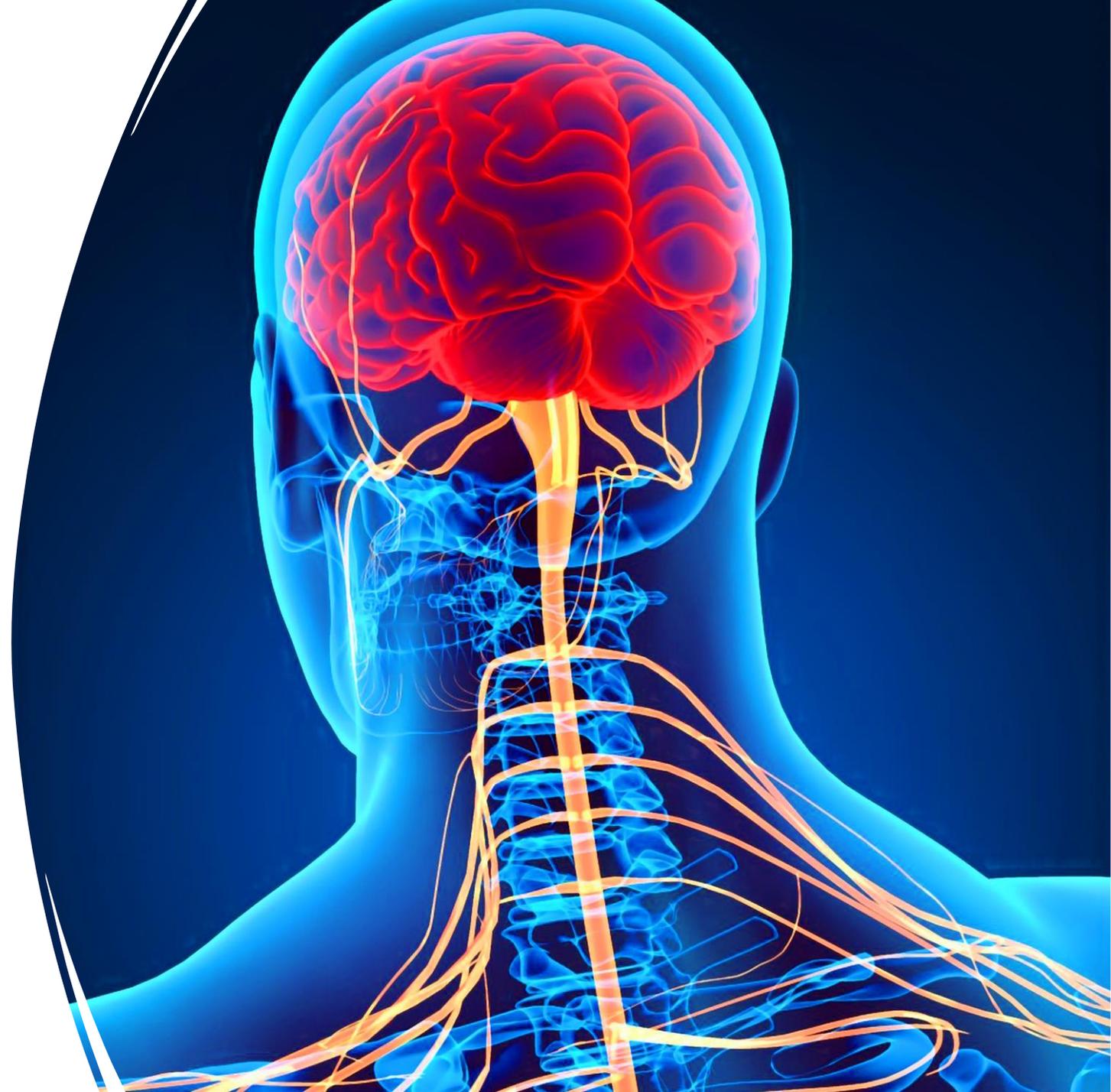


Figure 1. NoL index changes over time according to the group of participants. 12 participants with COVID-19 and fatigue; 15 participants with COVID-19 without fatigue, 12 control participants. *Step 1* five minutes lying down; *Step 2* five minutes standing; *Step 3* thirty seconds of flexion/extension and step 4: two minutes sitting down. Measures were performed each five seconds.

- проспективная оценка NOL-индекса (интегрального показателя variability сердечного ритма) у пациентов, перенесших COVID-19, с длительно сохраняющимися жалобами на слабость / повышенную утомляемость
- три группы: COVID-19 + слабость / повышенная утомляемость (n = 12), COVID-19 без слабости / повышенной утомляемости (n = 15) и группа контроля (без ковида в анамнезе и слабости, n = 12)
- у пациентов с COVID-19 и слабостью / повышенной утомляемостью наблюдается значительная диссоциация NOL-индекса по сравнению с пациентами контрольной группы
- длительная дизавтономия может объяснять ряд сохраняющихся симптомов, наблюдаемых у пациентов с «длительным» ковидом

Поражения
периферической
нервной
системы и мышц
при COVID-19



Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (синдром Гийена-Барре)

- сообщается о редких случаях ОВДП после перенесенной COVID-19 инфекции

Zhao H. et al. Lancet Neurol 2020;19:383

Paterson R. et al. Brain 2020;143:3104

Toscano G. et al. N Engl J Med 2020;382:2574

Scheidt E. et al. J Peripher Nerv Syst 2020;25:204

Sedaghat Z. & Karimi N. J Clin Neurosci 2020;76:233

Virani A. et al. IDCases 2020;20:e00771

Alberti P. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7

Abu-Rumeileh S. et al. J Neurol. 2021;268:1133

Fragiel M. et al. Ann Neurol. 2021;89:598

- **не известно о точных рисках развития ОВДП после COVID-19:**
 - в когортном исследовании из Великобритании частота ОВДП в марте-мае 2020 г. была даже ниже, чем за аналогичные месяцы предыдущих 4 лет (данное снижение заболеваемости ОВДП может быть связано с мерами ограничения социального взаимодействия и меньшей частотой других инфекций)
 - среди 1200 пациентов с COVID-19, госпитализированных в течение месяца в 3 стационара Италии, ОВДП выявлено в 5 случаях (0,4%)

Keddie S. et al. Brain. 2021;144:682

Toscano G. et al. N Engl J Med 2020;382:2574

Особенности ОВДП при COVID-19

- ОВДП должна подозреваться у пациентов с COVID-19 и появлением прогрессирующей мышечной слабости, а также при **внезапном развитии дыхательной недостаточности, не соответствующей патологическим изменениям при визуализации легких**
- интервал между появлением симптомов вирусной инфекции и развитием мышечной слабости 5-10 дней (схож со случаями ОВДП, ассоциированными с другими возбудителями)
- у большинства пациентов в начале ОВДП – прогрессирующая восходящая мышечная слабость, нарастающая в течение 1-4 дней¹
- в одной серии случаев 3 из 5 пациентам понадобилась ИВЛ¹
- также описаны случаи синдрома Милера Фишера^{2,3} и других вариантов ОВДП⁴

1. Toscano J. et al. NEJM 2020; 382:2574

2. Lin E. et al. AJNR Am J Neuroradiol 2020;41:2001

3. Gutiérrez-Ortiz C. et al. Neurology 2020;95:e601

4. Juliao Caamaño D. & Alonso Beato R. J Clin Neurosci. 2020;77:230

Симптоматика ОВДП может быть вариабельной!

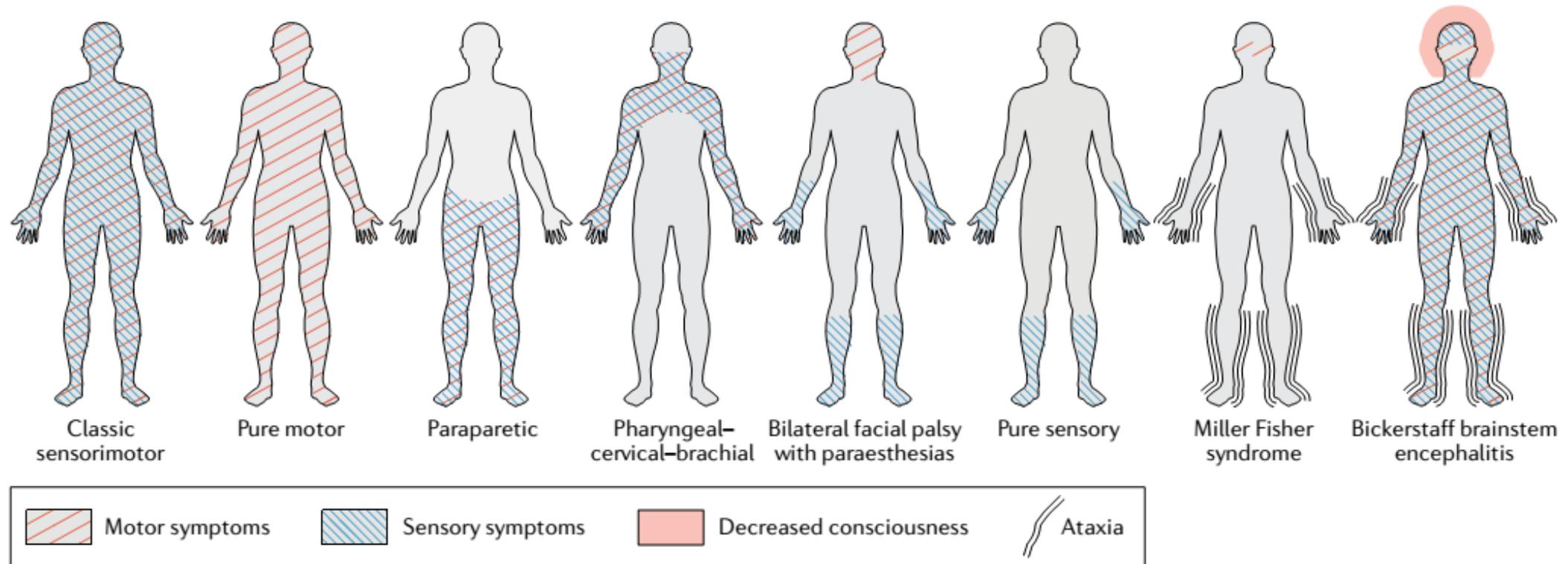


Fig. 2 | Pattern of symptoms in variants of Guillain-Barré syndrome. Graphic representation of the pattern of symptoms typically observed in the different clinical variants of Guillain-Barré syndrome (GBS). Symptoms can be purely motor, purely sensory (rare) or a combination of motor and sensory. Ataxia can be present in patients with Miller Fisher syndrome and both decreased consciousness and ataxia can be present in patients with Bickerstaff brainstem encephalitis. Symptoms can be localized to specific regions of the body, and the pattern of symptoms differs between variants of GBS. Although bilateral facial palsy with paraesthesias, the pure sensory variant and Miller Fisher syndrome are included in the GBS spectrum, they do not fulfil the diagnostic criteria for GBS. Adapted with permission from REF.¹¹³,

Мы можем встречаться с редкими формами ОВДП!

- мужчина 79 лет с СД 2 типа, артериальной гипертензией и COVID-19
- госпитализирован в связи лихорадкой, диспноэ, болью в грудной клетке
- получал ремдесивир, ГКС, низкомолекулярные гепарины, антибиотики без ухудшения по дыхательной функции
- на 10 день госпитализации острая задержка мочи, несколько эпизодов головокружения, синкопальные состояния
- неврологический статус – без особенностей
- АД лежа 110/70, через 1 минуту сидя – 80/60, через 3 минуты – 70/60 + головокружение
- ЭНМГ нижних конечностей – смешанные изменения (демиелинизирующий + аксональный тип повреждения)
- ЦСЖ: белок 0,45 г/л при нормальном плеоцитозе
- внутривенный нормальный иммуноглобулин человека 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней
- полное восстановление через 1 месяц после выписки из стационара

The importance of thinking about Guillain-Barré syndrome during the COVID-19 pandemic: a case with pure dysautonomic presentation

Published online: 02 August 2021
Erica Biassoni^{1,2,3} · Andrea Assini³ · Ilari
Marcello Feasi⁴ · Federica Gandolfo⁵ · Ma
Journal of NeuroVirology ⁿⁱ · Emanuele Pontali⁴

ОВДП и COVID-19: систематический обзор

- систематический обзор до декабря 2020 г.
- 95 исследований, 220 пациентов с COVID-19-ассоциированной ОВДП
- возраст от 8 до 94 лет, 69% - мужчины
- субтипы: AIDP – 75%, AMAN – 11%, AMSAN – 7%, MFS – 4%, PNC – 1%, PCV – 1%, BSE – 0%
- временные соотношения с COVID-19:
 - после появления симптомов COVID-19 инфекции – 94%
 - вместе с активной COVID-19 – 2%
 - до появления симптомов COVID-19 – 4%
- временной промежуток между COVID-19 и ОВДП – от 10 до 90+ дней
- ИСХОД:
 - полное выздоровление – 22%
 - частичное выздоровление – 71%
 - неблагоприятный исход – 7%

Diagnosis

1 When to suspect GBS

- Rapidly progressive bilateral limb weakness and/or sensory deficits
- Hypo/areflexia
- Facial or bulbar palsy
- Ophthalmoplegia and ataxia

2 How to diagnose GBS

- Check diagnostic criteria
- Exclude other causes
- Consider:
 - Routine laboratory tests
 - CSF examination
 - Electrophysiological studies

Acute care

3 When to admit to ICU

One or more:

- Rapid progression of weakness
- Severe autonomic or swallowing dysfunction
- Evolving respiratory distress
- EGRIS >4

4 When to start treatment

One or more:

- Inability to walk >10m independently
- Rapid progression of weakness
- Severe autonomic or swallowing dysfunction
- Respiratory insufficiency

5 Treatment options

- Intravenous immunoglobulin (0.4g/kg daily for 5 days)
- Plasma exchange (200–250 ml/kg for 5 sessions)

6 Monitoring

Regularly assess:*

- Muscle strength
- Respiratory function
- Swallowing function
- Autonomic function
- Blood pressure
- Heart rate/rhythm
- Bladder/bowel control

7 Early complications

- Choking
- Cardiac arrhythmias
- Infections
- Deep vein thrombosis
- Pain
- Delirium
- Depression
- Urinary retention
- Constipation
- Corneal ulceration
- Dietary deficiency
- Hyponatraemia
- Pressure ulcers
- Compression neuropathy
- Limb contractures

8 Clinical progression

Treatment-related fluctuation:

- Repeat same treatment
- No initial response or incomplete recovery:
 - No evidence for repeating treatment

Long-term care

9 Predicting outcome

- Calculate mEGOS on admission
- Recovery can continue >3 years after onset
- Recurrence is rare (2–5%)

10 Rehabilitation

- Start rehabilitation programme early
- Manage long-term complaints: fatigue, pain and psychological distress
- Contact GBS patient organizations

Тактика диагностики и ведения пациентов с ОВДП: 10 шагов к успеху



Описаны многочисленные моно- и полинейропатии, ассоциированные с COVID-19

- парез лицевого нерва – систематический обзор 20 случаев

Gupta S. et al. J Clin Neurosci 2021; 90:284

- нейропатии группы глазодвигательных нервов

Lin E. et al. AJNR Am J Neuroradiol 2020;41:2001

Dinkin M. et al. Neurology 2020;95:221

- краниальные нейропатии с вовлечением бульбарной группы (блуждающего, добавочного и подъязычного нервов, синдром Тапия – односторонний парез подъязычного и возвратного глоточного нервов)

Decavel P. et al. Neurolog 2020;95:312

Todisco M. et al. Lancet Neurol 2021;20:169

- множественные краниальные нейропатии

Gutiérrez-Ortiz C. et al. Neurology 2020;95:e601

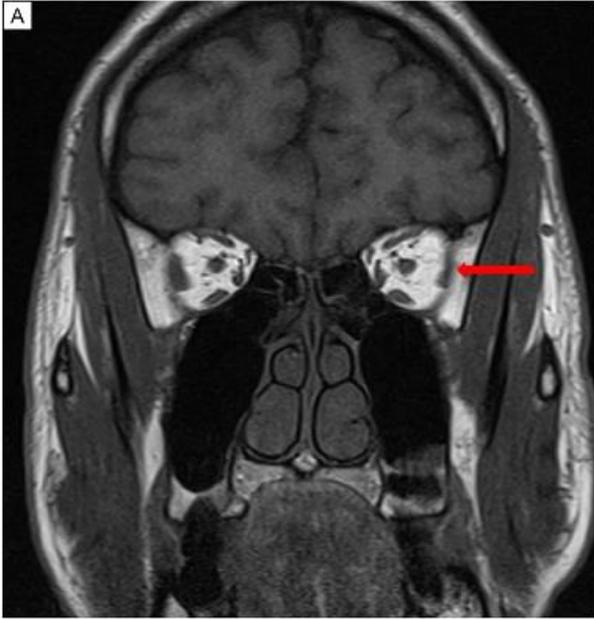
Dinkin M. et al. Neurology 2020;95:221

- невралгическая амиотрофия

Cacciavillani M. et al. Muscle Nerve 2021;63:E7

Siepmann T. et al. Muscle Nerve 2020;62:E68

Парез отводящего нерва при COVID-19: клинический случай



- острый парез отводящего нерва у ранее здорового мужчины 32 лет с COVID-19 через 3 дня от начала респираторной симптоматики
- при МР исследовании через 5 недель от начала диплопии – атрофия левой латеральной прямой мышцы
- исход не известен

Внезапная нейросенсорная тугоухость у пациентов с COVID-19

- женщина 30 лет, медицинская сестра
- внезапная односторонняя потеря слуха на 27 день после COVID-19
- данные отоскопии и МРТ головного мозга – без отклонений, аудиологическое исследование подтвердило выраженное высокочастотное нейросенсорное нарушение слуха
- курс ГКС – без существенного клинического эффекта

Lang B. et al. The Journal of Laryngology & Otology 2020

- мужчина 38 лет
- внезапная двухсторонняя потеря слуха через 6 недель после COVID-19
- данные отоскопии и МРТ головного мозга – без отклонений, аудиологическое исследование подтвердило выраженное высокочастотное нейросенсорное нарушение слуха
- отсутствие эффекта от консервативного лечения, в итоге – кохлеарный имплант

Gerstaker K. et al. HNO 2021; 69 (Supplement 2):92

- увеличение числа случаев внезапной нейросенсорной тугоухости при ретроспективном анализе одной из специализированных клиник в Турции во время пандемии COVID-19 в 2020 году по сравнению с 2019:
 - число пациентов за 2020 год увеличилось до 68 пациентов (в 2019 г. – 41)
 - 60,3% и 9,8% пациентов в 2020 и 2019 г.г., соответственно, имели респираторные симптомы на момент обращения или в недавнем прошлом
 - пациенты в 2020 г. были значительно моложе (в среднем, на 15,5 лет) по сравнению с пациентами 2019 г.

Fidan V. et al. American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery 2021; 42: 102996

В реальной практике мы можем не выявлять пациентов со снижением слуха во время COVID-19...

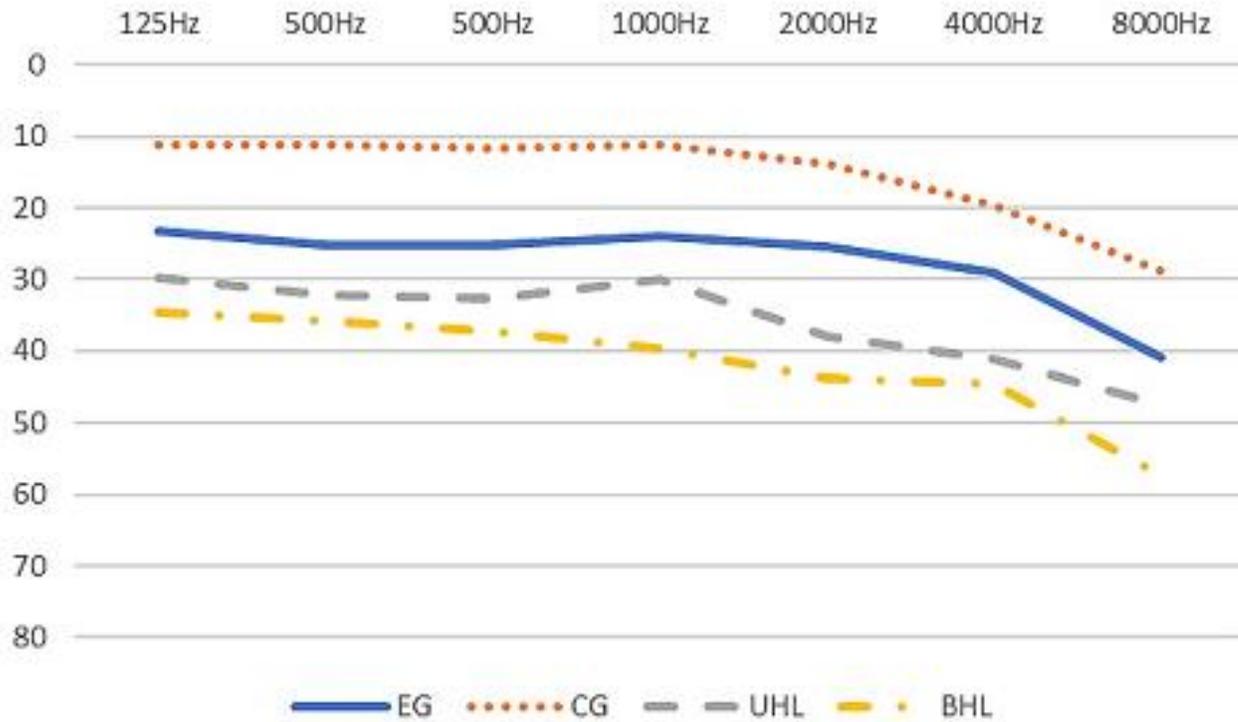


Fig. 1 Average audiograms of EG, CG, UHL and BHL groups. (*EG* experimental group, *CG* control group, *UHL* unilateral hearing loss, *BHL* bilateral hearing loss)

- проспективное исследование 74 пациентов, госпитализированных с COVID-19, Сербия; сопоставление с группой контроля без COVID-19
- отсутствие указаний на нарушение слуха в прошлом, аудиометрическое исследование всем пациентам
- **нейросенсорная тугоухость выявлена у 40,5% (30/74) пациентов:**
 - 17/30 – односторонняя
 - 13/30 - двухсторонняя

Повреждения периферических нервов после прон-позиции

- пациенты, у которых использовалась прон-позиция вследствие развития COVID-19 РДС, могут развивать повреждения периферических нервов, особенно, плечевого сплетения

Paterson R. Brain. 2020;143:3104

Malik G. Br J Anaesth 2020;125:e478

Fernandez C. Radiology 2021;298:E117

- 83 пациента, поступивших в реабилитационное отделение после тяжелой COVID-19 инфекции
 - у 14,5% (12/83) диагностировано травматическое повреждение периферических нервов
 - у 11/12 – вследствие прон-позиции
 - в большинстве случаев повреждение аксонального характера
 - преимущественно верхние конечности

Malik G. Br J Anaesth 2020;125:e478

Миозит и рабдомиолиз у пациентов с COVID-19

- в исследовании когорты пациентов с COVID-19 в г. Ухань у 11% имелись признаки рабдомиолиза с повышением КФК (> 200 ЕД/л) и/или миалгией

Mao L. et al. JAMA Neurol 2020;77:683

- миалгии являлись распространенной жалобой в когорте пациентов с COVID-19 из Италии

Carfi A. et al. JAMA 2020;324:603

- описано три случая рабдомиолиза с КФК > 12.000 ЕД/л:
 - в одном случае выполнена биопсия мышцы, которая продемонстрировала периваскулярное воспаление и отложение МхА протеина (mucovirus resistance protein A), белка, индуцируемого интерфероном 1 типа в ответ на вирусную инфекцию

Suwanwongse K. et al. Cureus 2020;12:e7561

Jin M. & Tong Q. Emerg Infect Dis 2020;26:1618

Manzano G. et al. N Engl J Med 2020;383:2389

Диагностика
COVID-19
ассоциированных
поражений
нервной системы



General		Current symptoms, medical history, comorbidities and concomitant medication
Clinical features and neurophysiological studies	Focal neurological signs	Findings of neurological examination
	CNS	Acute/subacute, standardized definition of encephalopathy and encephalitis [16]
	PNS	Neurological examination, laboratory results with full myopathy panel and nerve conduction studies/electromyography
	Seizures	Report semiology and seizure type according to ILAE guidelines [28]; EEG findings according to standardized reporting
Neuroimaging	Head CT	Report abnormal findings, brain edema, focal contrast enhancement, vascular status
	Brain MRI	Abnormal findings, focal parenchymal, leptomeningeal contrast enhancement or vasculitic changes
	Spine MRI	Abnormal findings, contrast-enhancement (including cranial nerves or peripheral nerve roots in cases of suspected acute neuropathy), myelopathy/atrophy
SARS-CoV-2 viral RNA testing	Nasopharyngeal swab	Results; if multiple test performed, report time point of positive results
	Immunoassay	Antibodies assay (IgM/IgG titers)
	CSF	Results PCR (qualitative and quantitative, if available) and IgM/IgG antibodies in CSF and serum (intrathecal SARS-CoV-2-specific antibody production)
CSF analysis	Routine analysis	Opening pressure, erythrocyte and leukocyte count with differential, glucose, proteins, oligoclonal bands and IgG index
	Differential for neuroinfections and autoimmune conditions	Gram stain, bacterial culture, PCR testing for and common neurotropic viruses (HSV, VZV, enterovirus), cryptococcal antigen testing, venereal diseases testing (if suspected); further testing for the following infectious agents according to medical history, immune status, age and travel history: CMV, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia</i> species, opportunistic fungal infections, tick-borne encephalitis virus, Toscana virus and West Nile virus
Laboratory serum testing	Routine studies	Cell blood count and leukocyte differentials, D-dimer, electrolytes, LDH, C-reactive protein, kidney and liver function
	Infectious and autoimmune disease	Routine blood cultures, HIV serology, treponemal testing (if suspected), autoimmune antibodies
Treatment	Antivirals, steroids/immunomodulatory treatments, convulsive medication, symptomatic therapy	Specific drug type, dosage, route of administration
	Outcome	Short (7 days) and long-term outcome (3–6 months)

Рекомендации по репортированию неврологических поражений, потенциально связанных с COVID-19

CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computerized tomography; EEG, electroencephalography; HIV, human immunodeficiency virus; HSV, Herpes simplex virus; Ig, immunoglobulin; ILAE, International League Against Epilepsy; LDH, lactate dehydrogenase; MRI, magnetic resonance imaging; PCR, polymerase chain reaction; PNS, peripheral nervous system; RNA, ribonucleic acid

Показания для выполнения люмбальной пункции у пациентов с COVID-19

- ✓ подозрение на энцефалит
- ✓ впервые возникший очаговый неврологический дефицит
- ✓ энцефалопатия / делирий, особенно при отсутствии других факторов риска / длительно сохраняющиеся / не поддающиеся традиционной терапии
- ✓ острое цереброваскулярное событие
- ✓ конвульсивные или не конвульсивные эпилептические приступы
- ✓ пациенты ОРВИ с расстройством сознания, особенно, когда нет иных убедительных причин, объясняющих развитие острых неврологических нарушений

Минимальный объем исследования ЦСЖ: общеклиническое исследование (цитоз, его дифференциация, белок, глюкоза, лактат) + ПЦР ЦСЖ на РНК SARS-CoV-2, ВПГ-1,2, ВЗВ +/- интраклеточные антитела к SARS-CoV-2 (обязательна также сыворотка крови для параллельного определения IgM, IgG к SARS-CoV-2)



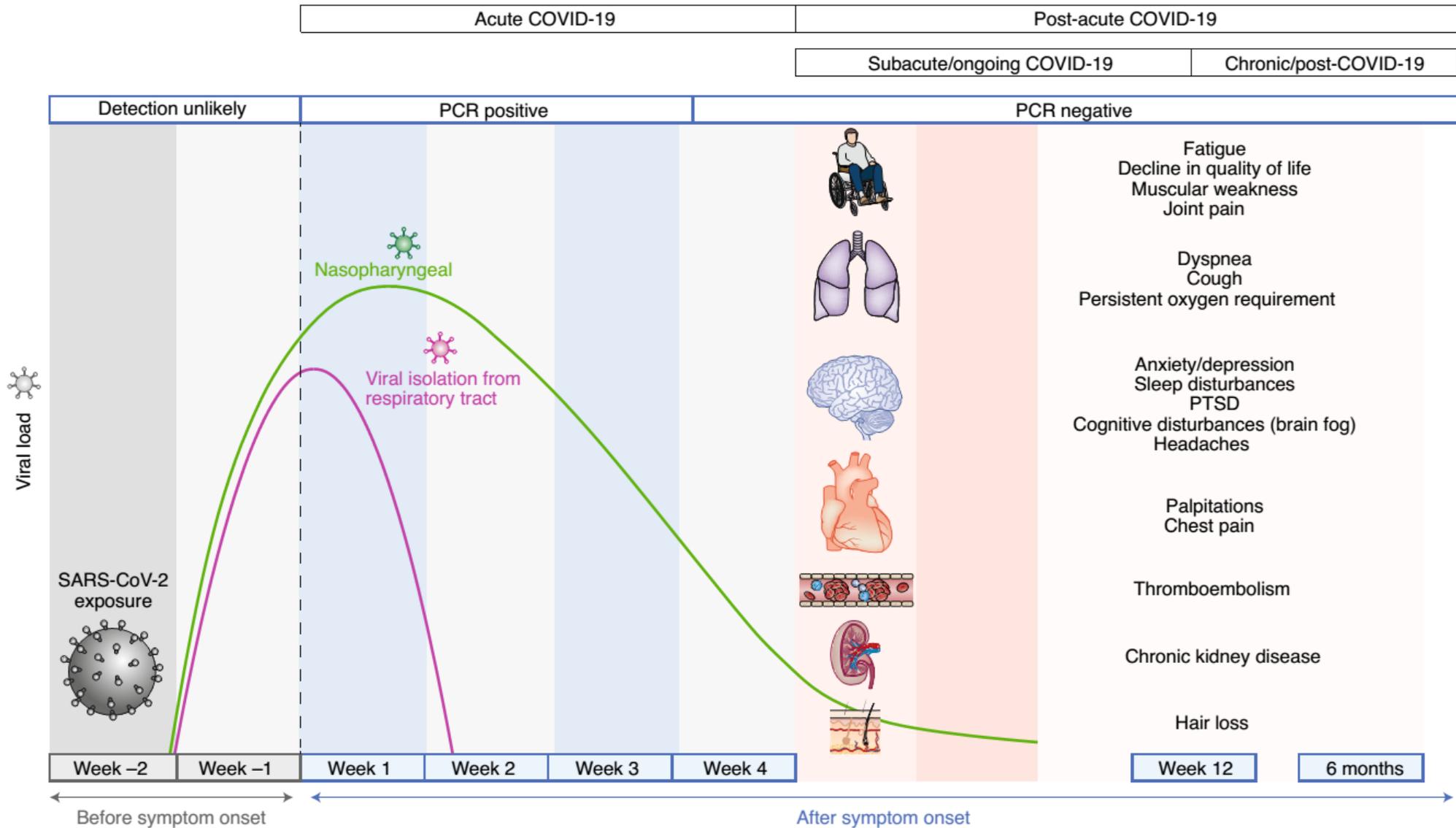
Последствия
перенесенной
COVID-19
инфекции

Долговременные последствия COVID-19: терминология

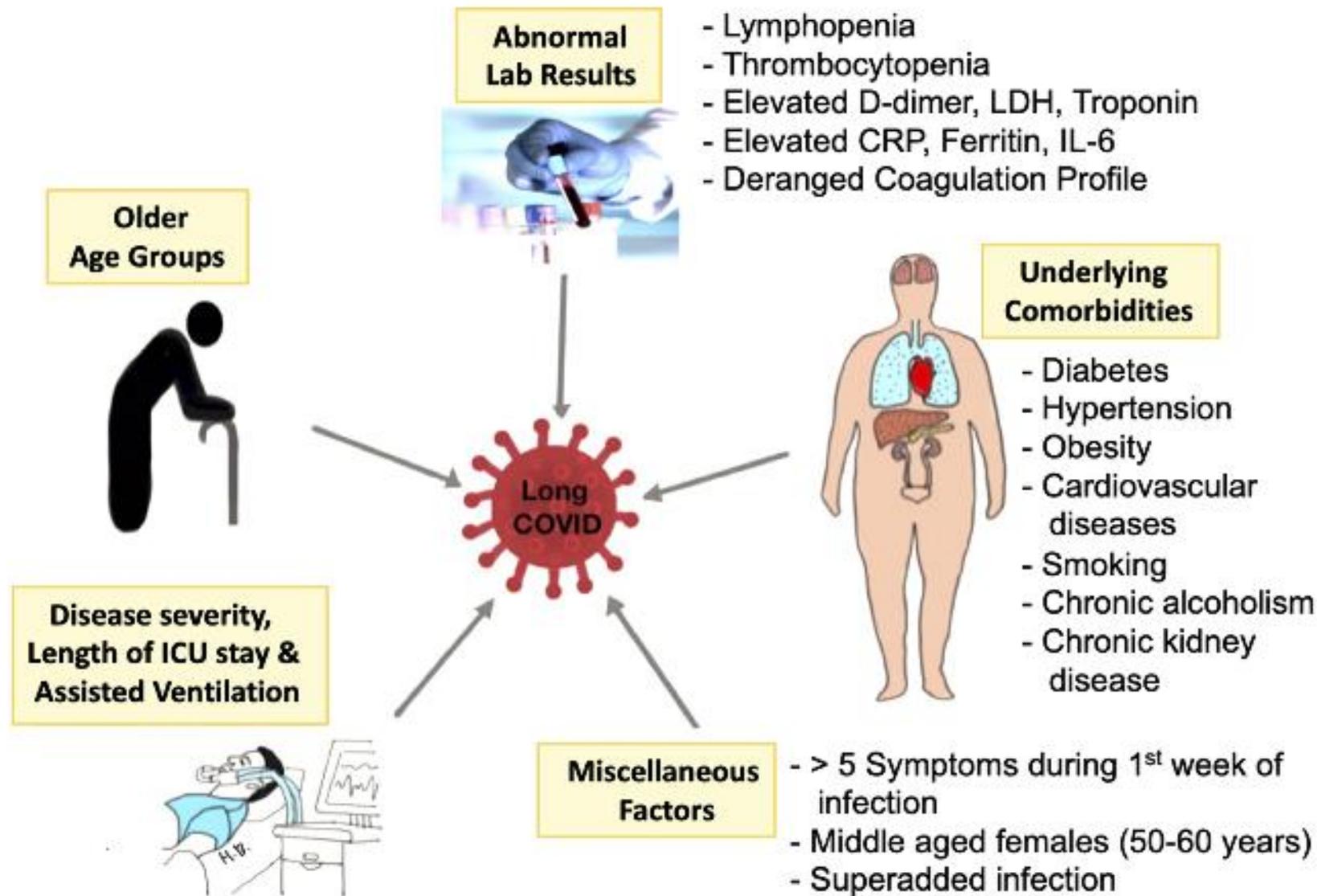
- **острая COVID-19 инфекция (acute COVID-19):** признаки и симптомы COVID-19 длительностью до 4 недель
- **продолжающаяся симптомная COVID-19 инфекция (ongoing symptomatic COVID-19):** признаки и симптомы COVID-19 длительностью от 4 до 12 недель
- **постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome):** признаки и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 инфекции, продолжаются более 12 недель и не объяснимы альтернативными причинами

Термин «**Длительный COVID**» (“**Long COVID**”) описывает признаки и симптомы, которые продолжаются или развиваются после острой COVID-19 инфекции (= продолжающаяся симптомная COVID-19 инфекция + постковидный синдром)

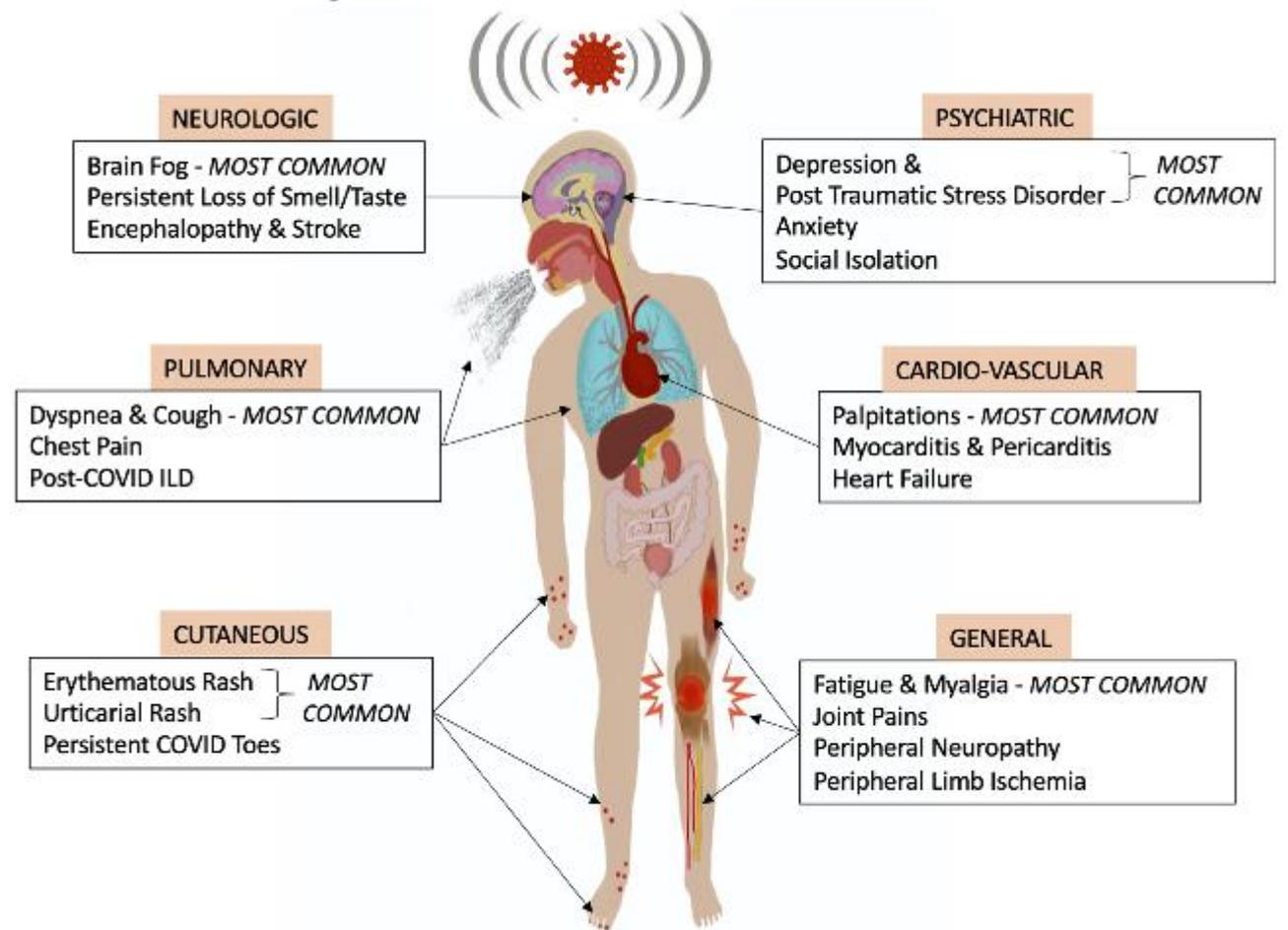
Временные рамки последствий COVID-19



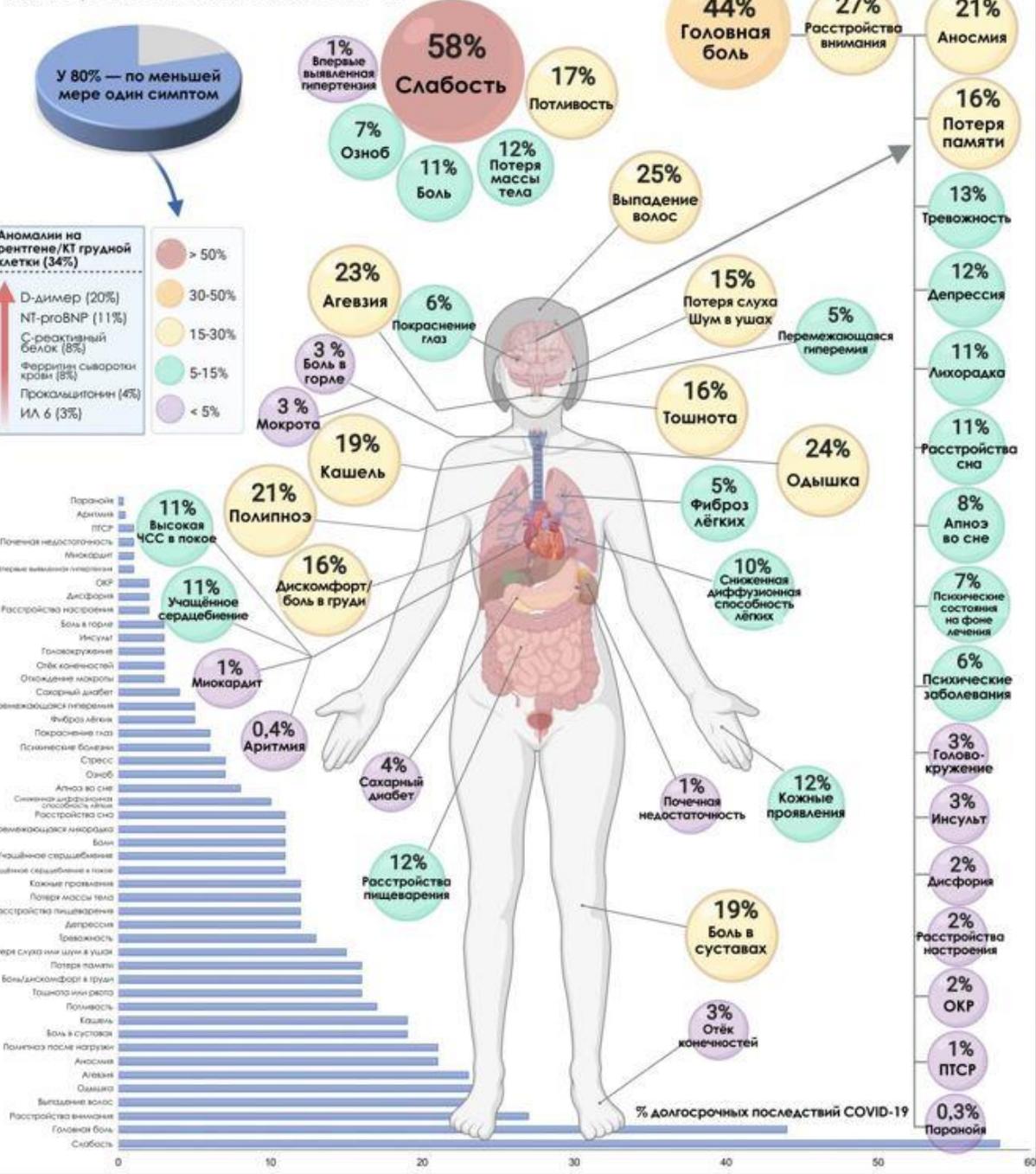
Факторы риска, предрасполагающие к развитию «длительного» КОВИДА



«Длительный
ковид» может
сопровождаться
поражением
практически всех
органов и систем



Долгосрочные последствия COVID-19



Более 50 долговременных последствий COVID-19...

- 5 наиболее частых:
 - слабость – 58%
 - головная боль – 44%
 - нарушение внимания – 27%
 - потеря волос – 25%
 - диспноэ – 24%

More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis Scientific Reports | (2021) 11:16144

Sandra Lopez-Leon¹, Talia Wegman-Ostrosky², Carol Perelman³, Rosalinda Sepulveda⁴, Paulina A. Rebolledo^{5,6}, Angelica Cuapio⁷ & Sonia Villapol^{8,9,10}

Последствия перенесенной COVID-19 инфекции через 6 месяцев

Симптомы, регистрируемые у пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции

Любой из ниже перечисленных	76%
Мышечная слабость или утомляемость	63%
Нарушения сна	26%
Выпадение волос	22%
Расстройства обоняния	11%
Сердцебиения	9%
Боли в суставах	9%
Снижение аппетита	8%
Расстройства вкуса	7%
Головокружение	6%
Диарея или рвота	5%
Боль в грудной клетке	5%
Боли в горле или трудности при глотании	4%
Сыпь	3%
Миалгии	2%
Головная боль	2%
Субфебрильная лихорадка	< 1%

- когортное исследование 1733 пациентов, выписанных из стационара после перенесенной COVID-19 инфекции, г. Ухань, КНР (медиана возраста 57,0 лет, межквартильный интервал 47,0-65,0 лет, 52% мужчины)
- оценка симптомов и качества жизни с помощью серии опросников, физикальное обследование, 6-ти минутный тест ходьбы, биохимические и серологические исследования крови
- медиана времени обследования после появления первых симптомов инфекции - 186,0 (межквартильный интервал 175,0-199,0) дней
- наиболее частые симптомы:
 - мышечная слабость или быстрая утомляемость – 63%
 - нарушения сна – 26%
 - тревожность или депрессия – 23%
- у пациентов с баллом по шкале тяжести во время госпитализации от 3 до 5-6 отмечались отклонения по тесту 6-ти минутной ходьбы (от 22 до 29%) и диффузионной способности легких (22% до 56%)

Последствия перенесенной COVID-19 инфекции через 12 месяцев (1)

- продолжение когортного исследования
- 1276 пациентов, выписанных из стационара после перенесенной COVID-19 инфекции, г. Ухань, КНР (медиана возраста 59,0 лет, межквартильный интервал 49,0-67,0 лет, 53% мужчины)
- оценка симптомов и качества жизни с помощью серии опросников, физикальное обследование, 6-ти минутный тест ходьбы, биохимические и серологические исследования крови
- медиана времени обследования после первого визита – 185 дней
- через 12 месяцев по сравнению с 6 месяцами после COVID-19:
 - реже отмечался хотя бы 1 симптом (49% vs 68%, $p < 0,0001$)
 - больше пациентов имели тревожность или депрессию (26% vs 23%, $p=0,015$)
 - слегка увеличилось число пациентов с диспноэ (30% vs 26%, $p = 0,014$)
 - практически не изменились результаты теста 6-ти минутной ходьбы
- по сравнению с мужчинами, женщины чаще сохраняли мышечную слабость (ОР 1,43, 95% ДИ 1,04-1,96), проявления тревоги или депрессии (ОР 2,0, 95% ДИ 1,48-2,69), нарушения диффузионной способности легких (ОР 2,97, 95% ДИ 1,50-5,88)
- лица, перенесшие COVID-19, через 12 месяцев чаще имели проблемы с передвижением, боли или дискомфорт, тревожность или депрессию и другие симптомы по сравнению с сопоставимой контрольной группой

Последствия перенесенной COVID-19 инфекции через 12 месяцев (2)

Симптомы, регистрируемые у пациентов после перенесенной COVID-19 инфекции

	6 месяцев	12 месяцев	Значение p
Любой из ниже перечисленных	68%	49%	<0,0001
Мышечная слабость или утомляемость	52%	20%	<0,0001
Нарушения сна	27%	17%	<0,0001
Выпадение волос	22%	11%	<0,0001
Расстройства обоняния	11%	4%	<0,0001
Сердцебиения	10%	9%	0,88
Боли в суставах	11%	12%	0,13
Снижение аппетита	8%	3%	<0,0001
Расстройства вкуса	7%	3%	<0,0001
Головокружение	6%	5%	0,56
Диарея или рвота	1%	1%	0,26
Боль в грудной клетке	5%	7%	0,0023
Боли в горле или трудности при глотании	4%	3%	0,57
Сыпь	3%	4%	0,10
Миалгии	3%	4%	0,013
Головная боль	2%	5%	0,0001

Распространенность краткосрочных и долгосрочных неврологических и нейропсихиатрических проявлений COVID-19

TABLE 1 | Percentage of COVID-19 patients showing neuropsychiatric and cognitive effects.

Reference		COVID-19 patients showing neuropsychiatric and cognitive effects							
		CNS ¹	PNS ²	Affective disorders	Anxiety	Fatigue	PTSD	Impaired attention	Impaired memory
Short-term	Bo et al., 2020						96%		
	Crunfli et al., 2020			20%	28%			45%	28%
	Lu et al., 2020	25%	35% ^a	42%		27%			13%
	Mao et al., 2020	53%	19%						
	Mirfazeli et al., 2020	40%	36% ^b						
	Varatharaj et al., 2020	62%		17%					26%
	Zhang et al., 2020			29%					
Long-term	Hampshire et al., 2020							0.57SD ^c	
	Lu et al., 2020	10%	22%	17%		7%			28%
	Woo et al., 2020			11%		17%		44%	50%

¹Central nervous system (CNS) includes dizziness, headaches, mental state, ataxia, seizure, and acute cerebrovascular disease.

²Peripheral nervous system (PNS) includes an impaired sense of smell, taste, vision, and nerve pain.

Оценка неврологических и психиатрических исходов у 236.739 пациентов с COVID-19 в течение 6 месяцев (1)

- ретроспективное когортное исследование, США
- данные извлекались из базы данных TriNetX (более 81 млн пациентов)
- сравнение пациентов, перенесших COVID-19, с пациентами контрольных групп (перенесших грипп и перенесших любое респираторное заболевание, кроме COVID-19)
- оценка распространенности 14 неврологических и психиатрических исходов
- неврологический или психиатрический диагноз в последующие 6 месяцев после перенесенной COVID-19 инфекции выставлен у 33,62% пациентов (95% ДИ 33,17-34,07), при этом у 12,84% - впервые
 - среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, - у 46,42% (впервые – у 25,79%)
- большинство диагнозов статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с COVID-19 по сравнению с аналогичными пациентами группы контроля

Оценка неврологических и психиатрических исходов у 236.739 пациентов с COVID-19 в течение 6 месяцев (2)

	COVID-19 vs influenza (N=105 579)*		COVID-19 vs other RTI (N=236 038)*	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Intracranial haemorrhage (any)	2.44 (1.89–3.16)	<0.0001	1.26 (1.11–1.43)	0.0003
Intracranial haemorrhage (first)	2.53 (1.68–3.79)	<0.0001	1.56 (1.27–1.92)	<0.0001
Ischaemic stroke (any)	1.62 (1.43–1.83)	<0.0001	1.45 (1.36–1.55)	<0.0001
Ischaemic stroke (first)	1.97 (1.57–2.47)	<0.0001	1.63 (1.44–1.85)	<0.0001
Parkinsonism	1.42 (0.75–2.67)	0.19	1.45 (1.05–2.00)	0.020
Guillain-Barré syndrome	1.21 (0.72–2.04)	0.41	2.06 (1.43–2.96)	<0.0001
Nerve, nerve root, or plexus disorders	1.64 (1.50–1.81)	<0.0001	1.27 (1.19–1.35)	<0.0001
Myoneural junction or muscle disease	5.28 (3.71–7.53)	<0.0001	4.52 (3.65–5.59)	<0.0001
Encephalitis	1.70 (1.04–2.78)	0.028	1.41 (1.03–1.92)	0.028
Dementia	2.33 (1.77–3.07)	<0.0001	1.71 (1.50–1.95)	<0.0001
Mood, anxiety, or psychotic disorder (any)	1.46 (1.43–1.50)	<0.0001	1.20 (1.18–1.23)	<0.0001
Mood, anxiety, or psychotic disorder (first)	1.81 (1.69–1.94)	<0.0001	1.48 (1.42–1.55)	<0.0001
Mood disorder (any)	1.47 (1.42–1.53)	<0.0001	1.23 (1.20–1.26)	<0.0001
Mood disorder (first)	1.79 (1.64–1.95)	<0.0001	1.41 (1.33–1.50)	<0.0001
Anxiety disorder (any)	1.45 (1.40–1.49)	<0.0001	1.17 (1.15–1.20)	<0.0001
Anxiety disorder (first)	1.78 (1.66–1.91)	<0.0001	1.48 (1.42–1.55)	<0.0001
Psychotic disorder (any)	2.03 (1.78–2.31)	<0.0001	1.66 (1.53–1.81)	<0.0001
Psychotic disorder (first)	2.16 (1.62–2.88)	<0.0001	1.82 (1.53–2.16)	<0.0001
Substance use disorder (any)	1.27 (1.22–1.33)	<0.0001	1.09 (1.05–1.12)	<0.0001
Substance use disorder (first)	1.22 (1.09–1.37)	0.0006	0.92 (0.86–0.99)	0.033
Insomnia (any)	1.48 (1.38–1.57)	<0.0001	1.15 (1.10–1.20)	<0.0001
Insomnia (first)	1.92 (1.72–2.15)	<0.0001	1.43 (1.34–1.54)	<0.0001
Any outcome	1.44 (1.40–1.47)	<0.0001	1.16 (1.14–1.17)	<0.0001
Any first outcome	1.78 (1.68–1.89)	<0.0001	1.32 (1.27–1.36)	<0.0001

Additional details on cohort characteristics and diagnostic subcategories are presented in the appendix (pp 29–33). HR=hazard ratio. RTI=respiratory tract infection. *Matched cohorts.

Table 3: HRs for the major outcomes in patients after COVID-19 compared with those after influenza and other RTIs

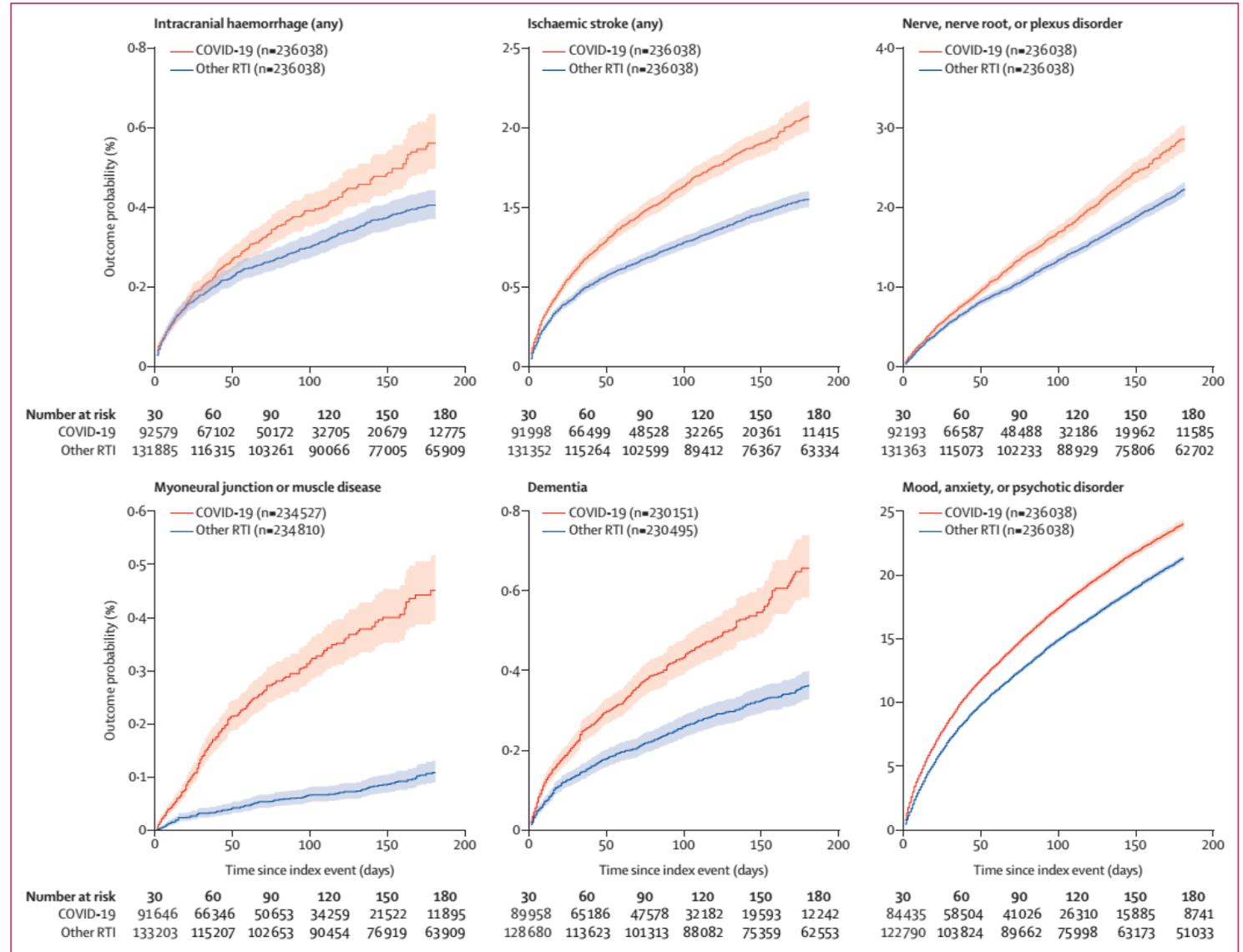


Figure 1: Kaplan-Meier estimates for the incidence of major outcomes after COVID-19 compared with other RTIs

COVID-19 может существенно усугублять течение уже имеющихся у пациентов неврологических заболеваний

Заболевание	Все пациенты	% обострений
Все неврологические заболевания	232	31,9 (74/232)
Цереброваскулярное заболевание	2	0 (0/2)
Деменция	92	59,5% (55/92)
Болезнь Паркинсона	17	58,8% (10/17)
Рассеянный склероз	13	0% (0/13)
AQP-4 положительный оптический нейромиелит	1	0% (0/1)
Эпилепсия	1	100% (1/1)
Не уточненное неврологическое заболевание	106	7,5% (8/106)

- систематический обзор, 26 публикаций, 2278 пациента с диагностированными ранее неврологическими заболеваниями и COVID-19
- у 31,9% (74/232) пациентов сообщалось об усугублении течения неврологической патологии
- 22% (478/2168) неврологических пациентов развили тяжелое течение COVID-19

COVID-19 и ментальные нарушения

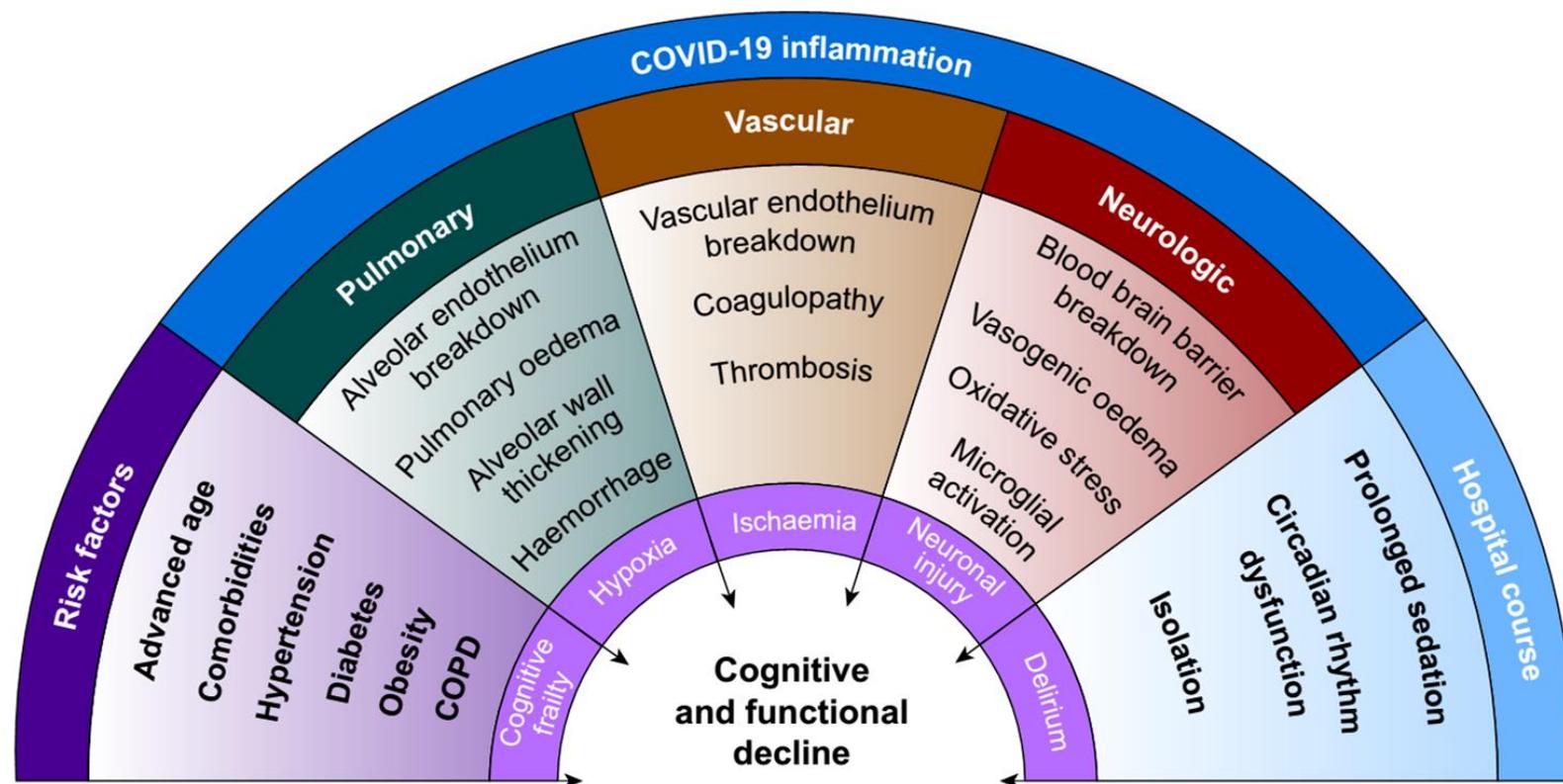


Само явление пандемии COVID-19 ухудшает ментальное здоровье популяции...

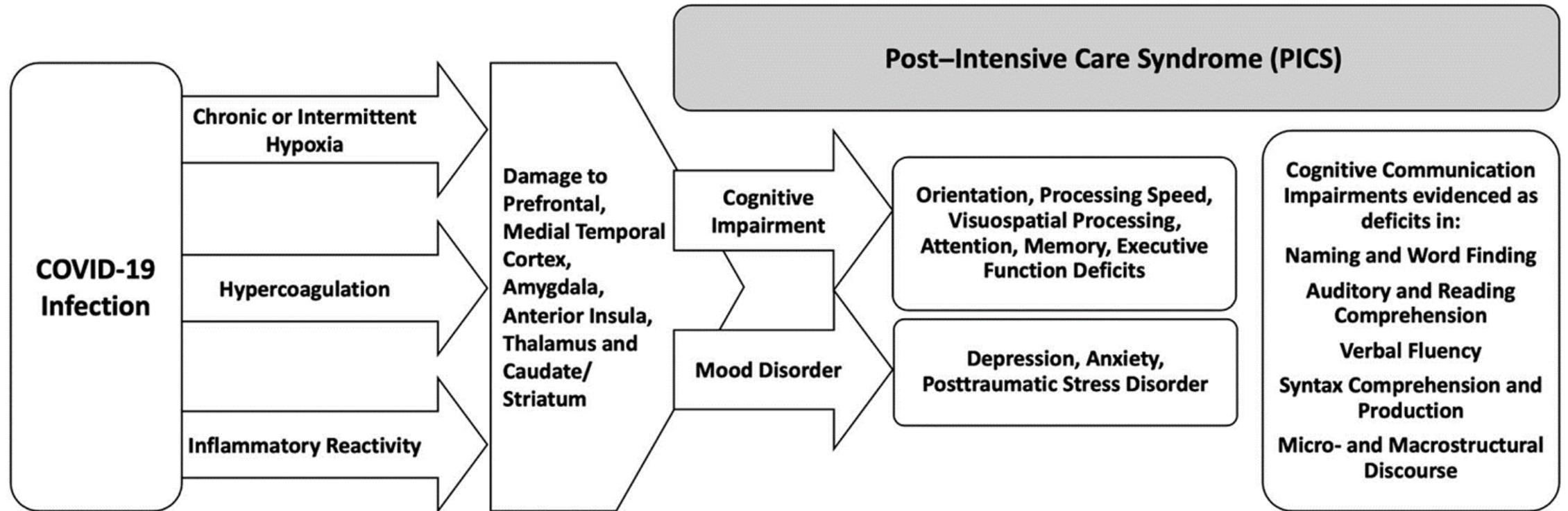
- оценка состояния ментального здоровья в динамике в популяции Китайской народной республики
 - 1-ый период – пик пандемии – 28 февраля 2020 г. – 11 марта 2020 г.
 - 2-ой период – последствия пандемии – 8 июля 2020 г. – 8 августа 2020 г.
- крупное продольное когортное исследование, 10.492 пациента
- методы оценки ментального здоровья: «Опросник здоровья пациента» (PHQ-9), «Опросник генерализованного тревожного расстройства» (GAD-7), «Индекс выраженности бессонницы» (ISI)
- отклонения в ментальном здоровье зафиксированы у 46,4% обследованных на момент первичной оценки и у 45,1% при последующем наблюдении
- длительная депрессия, тревожные расстройства и инсомния были статистически значимо ассоциированы с:
 - карантином (aOR 1,31, 95% CI 1,22-1,41)
 - повышенной нагрузкой после возобновления работы (aOR 1,77, 95% CI 1,65-1,90)
 - риском экспозиции COVID-19 при выполнении профессиональных обязанностей (aOR 1,26, 95% CI 1,14-1,40)
 - проживание в регионе с высокой заболеваемостью COVID-19 (aOR 1,21, 95% CI 1,04-1,41)
 - повторным повышением заболеваемости COVID-19 (aOR 1,38, 95% CI 1,26-1,50)

Комплекс предрасполагающих факторов и механизмов, способствующих развитию нейрокогнитивного дефицита после перенесенной коронавирусной инфекции

SARS-CoV-2
непосредственно
вызывает
длительный
нейрокогнитивный
дефицит у
переболевших
COVID-19



Постреанимационный синдром у выживших пациентов с тяжелой формой COVID-19



Постреанимационный синдром (post-intensive care syndrome, PICS), вероятно, является следствием хронической или перемежающейся гипоксии, гиперактивации иммунной системы и/или гиперкоагуляции, индуцируемых вирусом SARS-CoV-2. Каждая из этих причин может вызывать повреждение отдельных участков мозга, ассоциированных с когнитивными функциями, настроением и иной высшей нервной деятельностью

Распространенность когнитивных нарушений у реанимационных пациентов с COVID-19

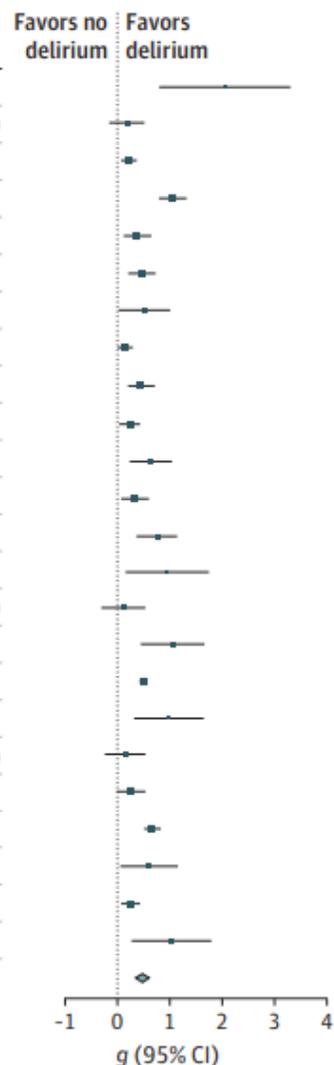
- **1/3 пациентов с ОРДС или шоком развивают когнитивные нарушения**, которые по нейропсихологическим тестам соответствуют умеренному травматическому поражению головного мозга
- данные когнитивные последствия проявляются нарушениями памяти, внимания, исполнительной функции, пациенты сообщают о затруднениях при приеме лекарств, подсчете финансов, трудностях понимания при чтении, разговоре с друзьями и родственниками
- пациенты с тяжелым ОРДС часто длительно получают глубокую седативную терапию, что сопровождается пролонгацией делирия; **длительный делирий – значимый фактор риска развития когнитивных нарушений**
- ограничение взаимодействий с другими людьми (недопуск в реанимации родственников, сокращение времени контакта с одинаково одетым медперсоналом и т.д.) также пролонгируют делирий в ОРИТ и увеличивают риск когнитивных нарушений в будущем (**«эффект домино»**)

Делирий встречается у 1/3 – 2/3 пациентов с COVID-19 (чем тяжелее состояние, тем чаще) и предрасполагает в последующем к деменции

Figure 2. Forest and Funnel Plots for All Studies

A Forest plot

Source	g (95% CI)
Bickel et al, ¹² 2008	2.04 (0.80 to 3.28)
Brown et al, ¹³ 2018	0.18 (-0.15 to 0.50)
Davis et al, ¹⁵ 2017	0.22 (0.08 to 0.36)
Davis et al, ¹⁴ 2012	1.05 (0.79 to 1.30)
Fong et al, ¹⁸ 2012	0.38 (0.12 to 0.64)
Fong et al, ¹⁷ 2019	0.47 (0.21 to 0.72)
Franck et al, ¹⁶ 2016	0.52 (0.04 to 1.00)
Girard et al, ¹⁹ 2018	0.15 (0.01 to 0.28)
Gross et al, ²⁰ 2012	0.45 (0.20 to 0.69)
Inouye et al, ²¹ 2016	0.23 (0.04 to 0.43)
Kat et al, ²² 2008	0.63 (0.24 to 1.02)
Krogseth et al, ²³ 2016	0.33 (0.08 to 0.59)
Lingehall et al, ²⁴ 2017	0.75 (0.38 to 1.13)
Lundström et al, ²⁵ 2003	0.94 (0.16 to 1.73)
Mitchell et al, ²⁶ 2018	0.12 (-0.29 to 0.53)
Neerland et al, ²⁷ 2017	1.05 (0.45 to 1.64)
Pandharipande et al, ²⁸ 2014	0.50 (0.43 to 0.57)
Rockwood et al, ²⁹ 1999	0.98 (0.33 to 1.63)
Rudolph et al, ³⁰ 2008	0.14 (-0.24 to 0.53)
Saczynski et al, ³¹ 2012	0.26 (0 to 0.52)
Sauër et al, ³² 2017	0.67 (0.52 to 0.82)
Sprung et al, ³³ 2017	0.61 (0.06 to 1.15)
Vasunilashorn et al, ³⁴ 2018	0.25 (0.08 to 0.42)
Wacker et al, ³⁵ 2006	1.03 (0.27 to 1.79)
Random-effects model	0.47 (0.35 to 0.59)



- систематический обзор и мета-анализ
- 23 исследования, 3562 пациента, развивших делирий, и 6987 пациентов группы контроля
- обнаружена статистически значимая взаимосвязь между перенесенным делирием и долгосрочным снижением когнитивных функций: **деменция развивается в 2,3 раза чаще после перенесенного делирия**

Перенесенный делирий и риск последующего развития деменции

- ретроспективное когортное исследование
- 309 пациентов без предшествующего нарушения когнитивных функций
- средний возраст 78 лет, 60% женщины
- распространенность делирия 21%
- после медианы наблюдения в течение 24 месяцев у 32% пациентов, перенесших делирий, выявлена деменция, vs 16% пациентов без делирия (p=0,003)
- при учете возможных вмешивающихся факторов делирий в анамнезе независимо ассоциировался с развитием деменции (HR 1,94, 95% ДИ 1,10-3,44)
- у 1 из 3 пациентов пожилого возраста, перенесших делирий во время госпитализации, в отдаленном периоде развивается деменция



SARS-CoV-2
индуцированные
демиелинизирующие
поражения нервной
системы



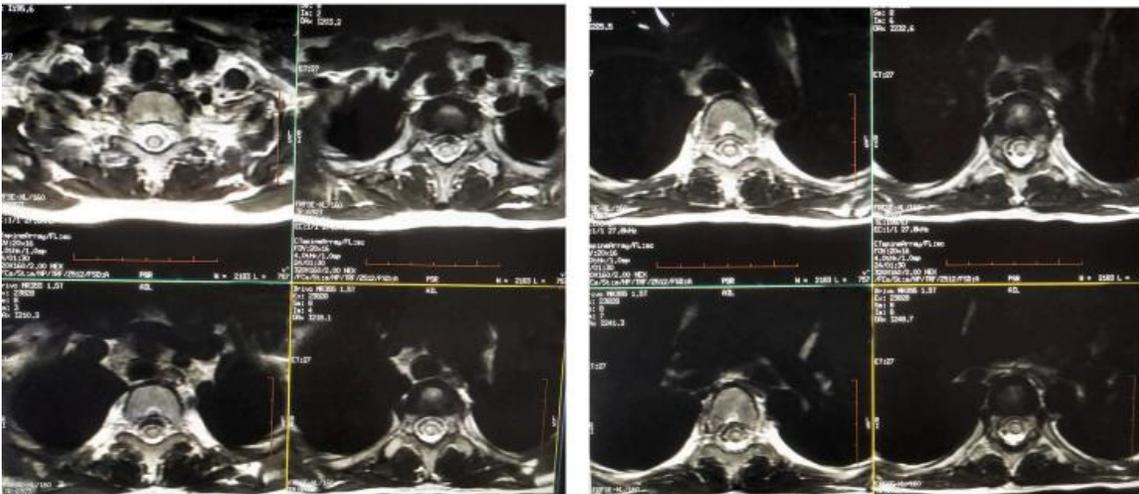
Дебют оптического нейромиелита после COVID-19



A

B

C



D

E

- ранее здоровый мужчина 20 лет
- легкая COVID-19 инфекция за 10 дней до дебюта неврологической симптоматики (3 дня субфебрильная лихорадка и сухой кашель)
- многократная икота, рвота (синдром area postrema), вялая тетраплегия, сенсорные нарушения, нарушения функции тазовых органов (продольный распространённый поперечный миелит от уровня продольного мозга до Th12)
- положительные антитела к аквапориному 4
- пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г/сут в течение 5 дней, затем ритуксимаб 1 г внутривенно, затем через 2 недели и затем каждые 6 месяцев до 2 лет
- полное восстановление на 30 день госпитализации, отсутствие рецидивов и положительная МР-динамика через 4 месяца наблюдения

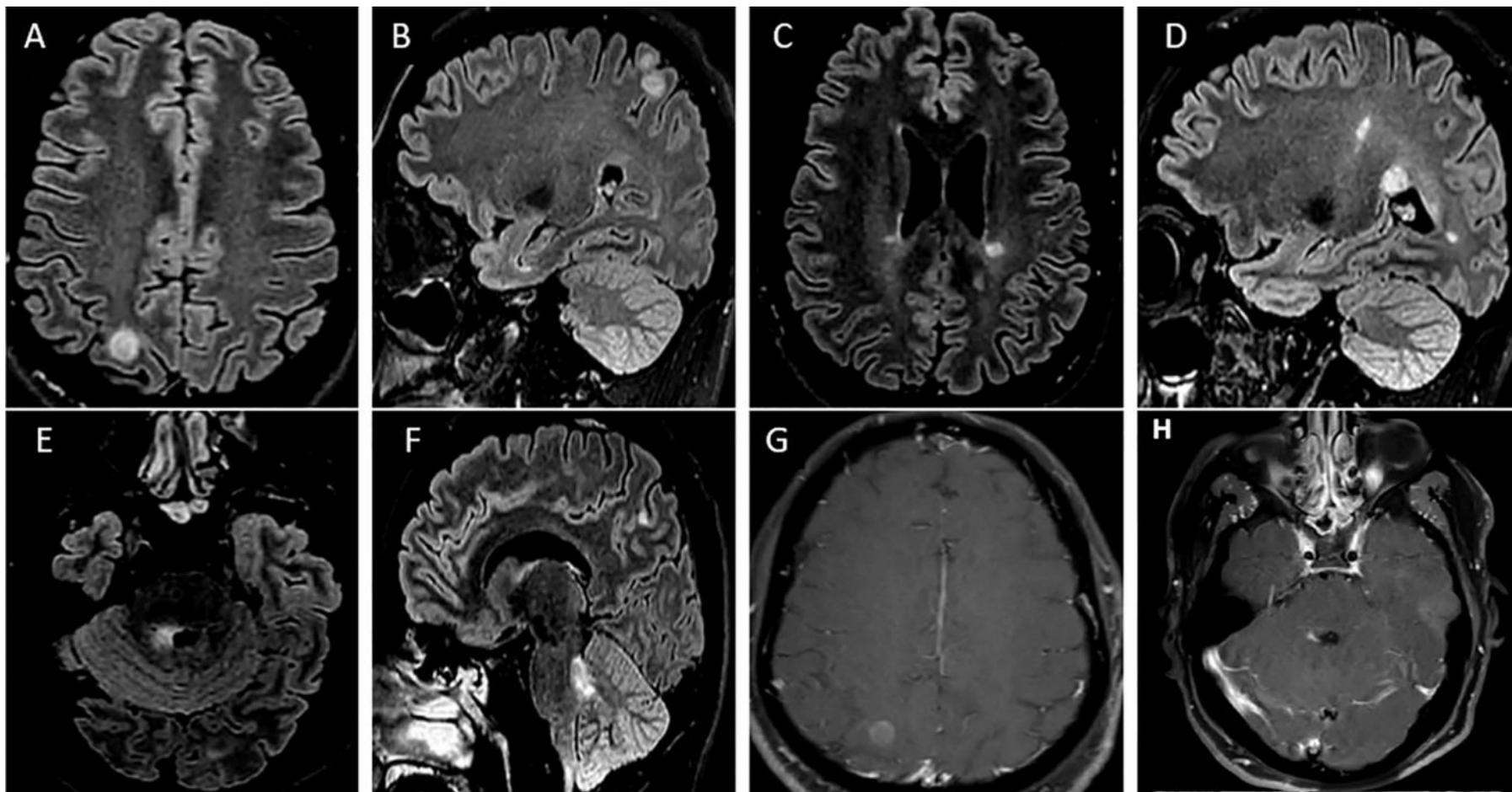
Ghosh R. et al. Journal of Neuroimmunology 2021; 350:577439

- 2 других случая дебюта оптического нейромиелита после перенесенной COVID-19 инфекции

Rafique S. et al. Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan 2021; 31:S138

Shaw V. et al. British Journal of Hospital Medicine 2020; 81:1

Дебют рассеянного склероза на фоне активной COVID-19 инфекции



- мужчина 28 лет, жалобы на бинокулярную диплопию в течение 2 дней, онемение слизистой полости рта, головокружение
- за 2 недели до обращения аносмия, боли в горле, кашель, миалгии (ПЦР и антитела к SARS-CoV-2 положительные)
- МРТ ГМ: накапливающие и не накапливающие контраст очаги в белом веществе ГМ юкстакортикально, перивентрикулярно и инфратенториально

- ЦСЖ: плеоцитоз 10/мкл, 68% лимфоциты, белок и глюкоза – N, 5 олигоклональных цепей, не имеющих в сыворотке крови
- лечение: 3 дня пульс-терапии метилпреднизолоном 1,0 г/сут, затем 9-ти дневный курс перорального преднизолона (80 мг/сут 3 дня, 40 мг/сут 3 дня, 20 мг/сут 3 дня)
- постепенное разрешение неврологических симптомов к моменту выписки из стационара

Рецидив анти-MOG ассоциированного заболевания на фоне COVID-19

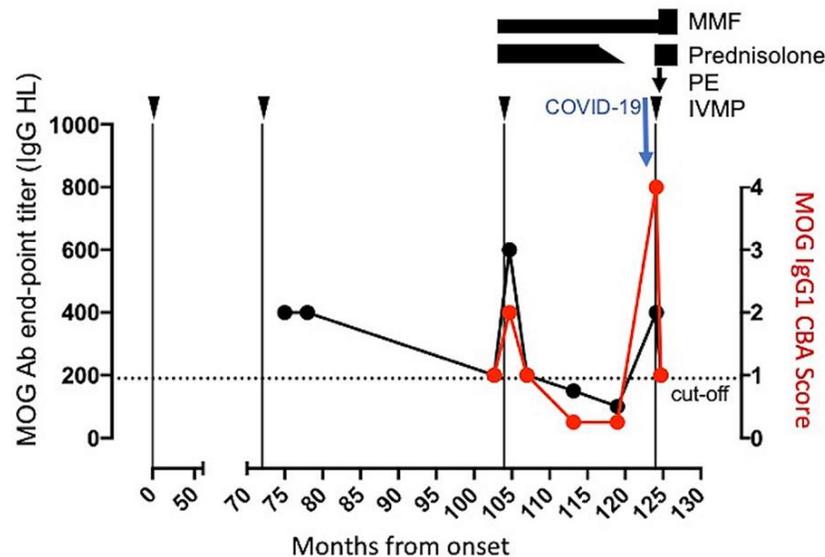


FIGURE 1 | Clinical and serological time course. Arrow heads denote relapses. MMF, mycophenolate mofetil; PE, plasma exchange; IVMP, intravenous methylprednisolone; MOG-Ab, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies.

- женщина 39 лет с рецидивирующим течением анти-MOG ассоциированного заболевания
- слабость, кашель, чихание, потливость, постуральное головокружение, через 6 дней – прогрессирующее снижение остроты зрения на правый глаз (оптический неврит)
- повторное появление анти-MOG IgG1 антител (отсутствовали при предыдущем обследовании пациентки)
- пульс-терапия метилпреднизолоном 5 дней, 5 сеансов плазмаферез с последующим продолжением лечения микофенолатом мофетиллом и преднизолоном
- постепенное улучшение остроты зрения на правый глаз

Ассоциация между демиелинизирующими поражениями ЦНС и SARS-CoV-2

- систематический обзор публикаций в ключевых биомедицинских базах данных с 1 января 2020 г. до 15 июня 2021 г.
- в финальный анализ включено 60 публикаций, 102 пациента
- мужчины – 51%, медиана возраста 46,5 дней
- ключевые проявления:
 - 78 случаев демиелинизации головного мозга из 38 статей:
 - преимущественно по типу энцефалита/энцефаломиелита – 71/78
 - РС-подобный вариант – 3/78
 - оптикомиелитоподобный и анти-MOG подобный варианты – 3/78
 - 40 случаев поперечного миелита:
 - 24/40 – в изолированном варианте
 - 16/40 – как одного из компонентов демиелинизирующего процесса



Что еще мы можем предложить пациенту с неврологическими осложнениями и последствиями COVID-19?

Оригинальный ипидакрин

- ✓ Обладает уникальным **двойным механизмом действия** - блокирует калиевые каналы и ингибирует холинэстеразу
- ✓ Действует на все звенья в цепи процессов, обеспечивающих проведение возбуждения
- ✓ Восстанавливает и стимулирует проведение импульса в центральной и периферической нервной системе
- ✓ Ускоряет процессы нейропластичности
- ✓ Имеет высокий уровень безопасности и хорошую переносимость



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ МОДУЛЯТОР НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
И ТРАВМАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**



Основные механизмы действия ипидакрина

- Нейромидин – полиметиленовое производное 4-аминопиридина – особый представитель антихолинэстеразных лекарственных средств, обладающий центральным и периферическим эффектами
- 2 основных молекулярных механизма:
 - **выраженная блокада калиевых каналов (определяющее значение)**
 - продление реполяризационной фазы потенциала действия
 - увеличение высвобождения нейромедиаторов из пресинаптического нервного волокна
 - стимуляция нервно-мышечной проводимости и ее восстановления после действия повреждающих факторов (токсинов, некоторых лекарственных средств и т.д.)
 - **кратковременное и обратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы (второстепенное значение)**
 - более длительное сохранение активности ацетилхолина в синаптической щели благодаря блокаде фермента, расщепляющего ацетилхолин

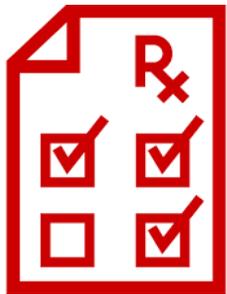


Дополнительные механизмы действия ипидакрина

- частичная блокада натриевых каналов (обуславливает маловыраженные седативные и анальгетические свойства препарат)
- ингибирование бутирилхолинэстеразы:
 - данный фермент выявлен при болезни Альцгеймера в нейрофибриллярных клубочках и сенильных бляшках
 - по мере прогрессирования болезни Альцгеймера в определенных участках мозга снижается активность ацетилхолинэстеразы и повышается активность бутирилхолинэстеразы
 - ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением зрительно-пространственных функций, памяти и способности к обучению
- модулирующее действие на ГАМК-ергическую и катехоламиновою системы головного мозга
- повышение уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF), играющего ключевые роли в нейропротекции и нейропластичности

Ипидакрин vs другие антихолинэстеразные средства: отличительные особенности

- дозозависимый периферический и центральный эффект
- быстрое поступление в головной мозг
- накопление преимущественно в коре больших полушарий головного мозга и гиппокампе
- большая широта терапевтического действия (наличие существенного разрыва между клинически эффективной дозой и дозой, вызывающей нежелательные эффекты)
- низкая способность вызывать толерантность к лечению при повторных назначениях
- хорошая переносимость



Показания для применения ипидакрина (нейромидина)

- ✓ заболевания периферической нервной системы (невриты, нейропатии, радикулопатии, миастения и миастенические синдромы, сенсоневральная тугоухость)
- ✓ восстановительный период при органических поражениях ЦНС (черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения, токсическая энцефалопатия, посткоматозные состояния и др.), сопровождающихся двигательными нарушениями
- ✓ в комплексной терапии демиелинизирующих заболеваний нервной системы
- ✓ болезнь Альцгеймера
- ✓ атония кишечника и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу

Режим дозирования нейромидина



- ипидакрин (нейромидин) 15 мг/мл 1-2 раза в день внутримышечно или подкожно от 2 недель до нескольких месяцев



- ипидакрин (нейромидин) 20 мг 1-3 раза в день внутрь

Общая длительность лечения и суточная доза ипидакрина определяется клинической ситуацией

Возможности применения ипидакрина (нейромидина) при неврологических поражениях и последствиях COVID-19

- ✓ инфекционные и иммуноопосредованные невриты (в том числе ОВДП)
- ✓ сенсоневральная тугоухость
- ✓ восстановительный период после COVID-19 ассоциированного инсульта
- ✓ восстановительный период после COVID-19 ассоциированного делирия / энцефалопатии
- ✓ когнитивные нарушения в отдаленном периоде COVID-19
- ✓ в комплексной терапии COVID-19 индуцированных демиелинизирующих заболеваний нервной системы



Неврологические осложнения вакцинации против COVID-19

Острый продольный распространённый поперечный миелит



- мужчина, 45 лет
- клиника острого продольного распространённого поперечного миелита (тетрапарез, НФТО, сенсорные нарушения) через 11 дней после введения первой дозы вакцины (AZD1222, AstraZeneca)
- ЦСЖ: плеоцитоз 481/мкл, 67% нейтрофилы, белок 1,4 г/л, повышенный лактат (3,98 ммоль/л), сниженная глюкоза (ЦСЖ/кровь 0,43)
- детальное обследование для исключения иных причин миелита
- пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сут в течение 5 дней + продолжение ГКС перорально с постепенным снижением
- быстрый ответ на терапию, минимальные резидуальные последствия к 16 дню лечения

Pagenkopf C. & Sudmeyer M. Journal of Neuroimmunology 2021; 358:577606

- 3 других случая поперечного миелита на стадии доклинических испытаний AZD1222 (AstraZeneca), только 1 потенциально ассоциированный с вакциной

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2021. COVID-19 Vaccine AstraZeneca, Solution for Injection in Multidose Container COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [Recombinant])
Voysey M. et al. Lancet 2021; 397:99

- 1 случай очагового миелита в Индии, вакцина AZD1222 (AstraZeneca)

Singh Malotra H. et al. QJM 2021

- 17 случаев миелита после вакцины BioNTech и 45 случаев после вакцины AstraZeneca в Великобритании, 1 случай после вакцины BioNTech и 2 случая после вакцины AstraZeneca в Германии, 9 случаев без уточнения конкретной вакцины в США

Goss A. et al. Ann Neurol 2021; 89:856

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2021. COVID-19 Vaccine AstraZeneca Analysis Print
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2021. COVID-19 mRNA Pfizer-BioNTech Vaccine Analysis Print
Paul-Ehrlich-Institut (PEI), 2021. Sicherheitsbericht Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, вариант с двухсторонним парезом лицевого нерва

- 1 случай ОВДП с двухсторонним парезом лицевого нерва, на 12 день после вакцинации Ad26.CoV2.S (Janssen)

Prasad A. et al. Neurology International 2021; 13:404

- 7 случаев тяжелой формы ОВДП, все с двухсторонним парезом лицевого нерва, в течение 2 недель после вакцинации ChAdOx1-S (AstraZeneca):
 - 6/7 пациентов женщины, возраст от 50 до 70 лет
 - 6/7 потребовали вспомогательной респираторной поддержки
 - ожидаемый риск осложнения – 5,8 на 1.000.000 вакцинаций

Maramattom B. et al. Ann Neurol 2021; 90:312

Сенсомоторный вариант ОВДП с двухсторонним парезом лицевого нерва может быть характерным фенотипом при развитии данного осложнения после вакцинации против COVID-19

Можно ли вакцинировать пациентов с эпизодом ОВДП в анамнезе?

- описательное ретроспективное исследование, Израиль
- анализ базы данных, включающей сведения о 2,5 млн пациентов (1/4 населения страны)
- 702 пациента с ОВДП в анамнезе, 579 из них получили первую дозу мРНКовой вакцины, 539 – две дозы
- медиана наблюдения после введения первой дозы вакцины 108 дней, после введения второй дозы – 90 дней
- только у 1 пациента после вакцинации появилась легкая неврологическая симптоматика (прогрессирующая слабость нижних конечностей и парестезии), разрешившаяся после лечения плазмаферезом
- вывод: ОВДП в анамнезе не является противопоказанием для вакцинации против COVID-19

Поствакцинальный изолированный парез лицевого нерва



Figure 1: Day 1 of presentation showing loss of facial symmetry, incomplete right eye closure, loss of nasolabial fold, and drooping of angle of mouth of the right side suggestive of right-sided Bell's palsy



Figure 2: Follow-up on Day 10 of illness showing decreased facial asymmetry, complete eye closure along with improvement in the drooping of angle of mouth

- случай периферического пареза лицевого нерва справа через 3 недели после введения второй дозы вакцины COVAXIN (BBV152, инактивированная вакцина) у ранее здорового мужчины 50 лет
- преднизолон 1 мг/кг в течение 2 недель
- положительная неврологическая динамика в течение 10 дней

Ish P. et al. Indian Journal of Ophthalmology 2021; 69:2550

- парез лицевого нерва во время первых фаз клинических исследований вакцин:
 - 4 случая – мРНКовая вакцина BioNTech/Pfizer
 - 3 случая – мРНКовая вакцина Moderna

Тромбоз венозных синусов с тромбоцитопенией, ассоциированный с вакциной ChAdOx1 (AstraZeneca)

- 12 случаев церебрального венозного тромбоза с тромбоцитопенией
- возраст пациентов от 18 до 60 лет, только женщины европеоидной расы
- 7 пациентов имели по меньшей мере 1 дополнительный фактор риска венозных тромбозов (ожирение – 6, гипотиреоз – 1, прием оральный контрацептивов – 1)
- время от вакцинации ChAdOx1 до развития церебрального венозного тромбоза – от 6 до 15 дней
- у всех пациентов в дебюте головная боль, у 7/12 – внутримозговое кровоизлияние, у 8/12 – также тромбозы иной локализации
- число тромбоцитов в ОАК – от 9 до 127 X 10³/мкл
- у всех 11 пациенток обнаружены антитела к гепарин-тромбоцитарному фактору 4 (ни одна из них не получала гепарин в анамнезе)
- исходы на момент публикации: смерть – 3, продолжение лечения в ОРИТ – 3, продолжение лечения вне ОРИТ – 2, выписка из стационара - 4

Другие очень редкие осложнения

- два случая энцефалопатии, ассоциированной с не конвульсивным эпилептическим статусом (после вакцины mRNA-1273, Moderna)

Liu B. et al. Cureus 2021; 13:e16172

- случай внутримозгового кровоизлияния на 5 день после вакцинации ChAdOx1, AstraZeneca (при выполнении ангиографии не обнаружено признаков тромбоза или сосудистых мальформаций)

de Milo Silva M. & Lopes D. Acta Neurol Scand 2021

- 2 случая поствакцинального энцефалита (после вакцинации mRNA-1273, Moderna и после вакцинации ChAdOx1, AstraZeneca)

Torrealba- Acosta G. et al. BMJ Case Rep 2021; 14:e243173

Zuhorn F. et al. Ann Neurol 2021; 90:506

Результаты анализа сообщений о потенциальных неврологических осложнениях вакцинации против COVID-19 в США

- система VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)
- регистрирует сообщения пациентов / врачей / регулирующих органов о потенциальных нежелательных эффектах вакцин, в том числе не обязательно имеющие причинно-следственную связь с вакцинацией
- 9442 сообщений о нежелательных эффектах после введения мРНК-вакцин:
 - наиболее частые неврологические симптомы: головная боль, головокружение, мышечные спазмы, миалгии, парестезии
 - 17 случаев ОНМК, 32 случая ОВДП, 190 случаев пареза лицевого нерва, 9 случаев поперечного миелита, 6 случаев острого рассеянного энцефаломиелита
 - редкие случаи тремора, диплопии, шума в ушах, дисфонии, судорог, реактивации вируса varicella zoster
 - учитывая огромное количество вакцинированных лиц и шансы спорадического развития неврологического заболевания в популяции в поствакцинальный период времени, во многих случаях причинно-следственная связь между вакцинацией и неврологическим осложнением сомнительна или маловероятна

ANA Investigates: Neurological
Complications of COVID-19 Vaccines

Ann Neurol. 2021 May;89(5):856-857.

Adeline L. Goss, MD ¹ Rohini D. Samudralwar, MD ² Rohit R. Das, MD, MPH ³ and Avindra Nath, MD ⁴

Table 2. Other nervous and muscular adverse events after COVID-19 vaccination in phase 3 clinical trials.

	Inactivated Vaccine			Replication-Incompetent Vectors Vaccine						mRNA Vaccine	
	Kaabi 2021 [37]		Control n = 13,453	Voysey 2020 [38]		Logunov 2021 [39]				Baden 2020 [40]	
	Vaccine			Vaccine n = 12,021	Control n = 11,724	Vaccine		Control		Vaccine n = 15,185	Control n = 15,166
	WIV04 n = 13,464	HB02 n = 13,471	At Least One Dose n = 16,427			Two Dose n = 9258	At Least One Dose n = 5435	Two Dose n = 3038			
Systemic neurological symptoms *	0	1	0	9	10	1	NA	0	NA	14	19
Confusional state, drowsiness	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	0	2	0
Seizure/tonic convulsion	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	2
Cranial nerve lesions †	51	58	62	6	10	NA	6	NA	1	NA	NA
Cerebrovascular events ‡	NA	NA	NA	2	4	3	NA	2	NA	5	1
Spinal cord events §	0	2	0	4	2	0	NA	1	NA	NA	NA
Motor disorder ¶	NA	NA	NA	1	3	1	NA	0	NA	3	3
Sensory disorder	NA	NA	NA	60	63	NA	1	NA	1	2	0
Neuralgia, neuritis	NA	NA	NA	4	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muscle spasms/facial spasm	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Autonomic nerve dysfunction **	NA	NA	NA	1	0	1	1	0	0	0	1
Total, No. (%)	51 (0.4)	61 (0.5)	62 (0.5)	88 (0.7)	93 (0.8)	6 (<0.1)	9 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	26 (0.2)	28 (0.2)

Нежелательные эффекты со стороны нервной системы и мышц после вакцинации против COVID-19: систематический обзор

- систематический обзор и мета-анализ частоты нежелательных эффектов после вакцинации против COVID-19
- в 15 исследованиях 1/2 фазы нежелательные эффекты зафиксированы у 29,2% vs 21,6% группы контроля (p<0,001), наиболее часто:
 - головная боль (16,4% vs 13,9%, ОР 1,97, 95% ДИ 1,28-3,06)
 - миалгии (16,0% vs 7,9%, ОР 3,31, 95% ДИ 2,05-5,35)
- другие, в том числе серьезные, нежелательные эффекты являлись крайне редко встречаемыми

Systematic Review

Nervous and Muscular Adverse Events after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials

Jiaxin Chen ^{1,†}, Yuanguai Cai ^{1,†}, Yicong Chen ¹, Anthony P. Williams ^{2,3}, Yifang Gao ^{4,*} and Jinsheng Zeng ^{1,*}



Complications

Неврологические осложнения после вакцинации против COVID-19 могут встречаться, мы должны быть насторожены, однако они крайне редки!

Наличие неврологических заболеваний, в том числе ОВДП в анамнезе и демиелинизирующих поражений нервной системы, НЕ ЯВЛЯЮТСЯ противопоказанием для вакцинации!

И на индивидуальном уровне, и на уровне популяции польза вакцинации против COVID-19 существенно превышает любые потенциально с ней ассоциированные, но крайне редко встречающиеся неврологические и иные осложнения



ENCEPHALITIS.BY

Информационный ресурс для врачей и пациентов в Беларуси, посвященный проблемам инфекционных и иммуновоспалительных поражений нервной системы



ENCEPHALITIS.BY
ВОЗВРАЩАЯ УТРАЧЕННОЕ

Главная О нас Для специалистов ▾ Для пациентов ▾ 🔍

Что нового?

- 21** **Высокие дозы цефтриаксона для лечения бактериального менингита: оптимизация схемы назначения на основе номограммы**
Высокие дозы цефтриаксона используются для лечения инфекций центральной нервной системы. Коррекция режима дозирования в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации обычно не рекомендуется. Фармакокинетику цефтриаксона исследовали популяционным подходом у пациентов, включенных...
[читать далее](#)
- 11** **Вакцины и риск развития синдрома Гийена-Барре**
Роль вакцинации в развитии синдрома Гийена-Барре (СГБ) является спорной, хотя о случаях СГБ сообщается после использования широкого спектра вакцин. В период с января 2011 года по декабрь 2015 года в...
[читать далее](#)
- 15** **Энцефалопатия Хашимото в 21 веке**
Цель: Определить, позволяют ли критерии, используемые для диагностики энцефалопатии Хашимото до назначения лечения, предсказать ответ на терапию глюкокортикоидами.
Методы: Оценивалась симптоматика и ответ на глюкокортикоиды у 24 пациентов с

Объявления

- 08** **В газете «Медицинский вестник» опубликована статья «Распознаем аутоиммунный энцефалит»**
Уважаемые коллеги! В № 1/2020 газеты "Медицинский вестник" опубликована наша статья "Распознаем аутоиммунный энцефалит". Полную версию статьи Вы можете увидеть по данной ссылке.
[читать далее](#)
- 11** **Доклад «Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы»**
На нашем сайте опубликована электронная версия доклада доцента кафедры инфекционных болезней УО "Белорусский государственный медицинский университет" Н.В.Соловая "Аутоиммунные энцефалиты у детей: современное состояние проблемы" (6 декабря 2019 года, республиканская научно-практическая...
[читать далее](#)
- 16** **Участие лекторов Республики Беларусь во 2-ом Международном Конгрессе «Остановить антибактериальную резистентность» (15.11.19, г. Киев, Украина)**
Сотрудники кафедры инфекционных болезней УО "Белорусский государственный медицинский университет", кафедры инфекционных болезней и детских инфекций УО "Белорусская медицинская академия последипломного образования" и кафедры

- ✓ Актуальная и полезная для клинической практики информация для специалистов системы здравоохранения и их пациентов
- ✓ Презентации лекций, статьи, полезные инструменты, видеолекции
- ✓ Акценты на обучение и помощь врачам при ведении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями нервной системы