

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Деева М.В.^{1,2}, Кичерова О.А.¹, Рейхерт Л.И.¹, Ахметьянов М.А.^{1,4}, Макарова Д.А.³, Ярославская Е.И.⁴, Петелина Т.И.⁴, Гартунг К.А.⁵

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, e-mail: bolba_marina@mail.ru;

²Акционерное общество «Медико-санитарная часть “Нефтяник”», Тюмень;

³Общество с ограниченной ответственностью «Никойл», Тюмень;

⁴Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень;

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2», Тюмень

Целью работы было изучить особенности неврологических нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, через 3 месяца после выписки из стационара. Обследованы 159 пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через 3 месяца \pm 2 недели после выписки из моноинфекционного госпиталя, в возрасте от 36 до 72 лет (средний возраст 54,7 года), из которых 76 (47,8%) составили мужчины. Для объективизации полученных данных сформирована контрольная группа, сопоставимая по основным характеристикам с группой исследования. Через 3 месяца после выписки из стационара у 25% пациентов были выявлены когнитивные нарушения, у 55,6% – проявления диссомнии; депрессия диагностирована у 38% исследуемых с явным преобладанием у женщин; у 88% исследуемых отмечен повышенный уровень тревожности; у 56% пациентов диагностированы проявления астении; симптомы вегетативной дисфункции имелись у 64% обследуемых; вестибулярные нарушения – у 62% пациентов; у 40% обследуемых при оценке неврологического статуса выявлены глазодвигательные нарушения, а у 10% – обонятельная дисфункция. Неврологические осложнения после перенесенной новой коронавирусной инфекции встречаются достаточно часто и сохраняются в течение длительного времени после перенесенного заболевания. Изучение спектра неврологических нарушений после перенесенной COVID-19-пневмонии позволит составить целостное представление о постковидных неврологических нарушениях, а также разработать ряд мер, направленных на профилактику указанных осложнений.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, неврологические последствия, постковидный синдром, поражение легких.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) WITH LUNG DAMAGE

Deeva M.V.^{1,2}, Kicherova O.A.¹, Reikher L.I.¹, Ahmetyanov M.A.^{1,4}, Makarova D.A.³, Yaroslavskaya E.I.⁴, Petelina T.I.⁴, Gartung K.A.⁵

¹FGBOU VO «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, e-mail: bolba_marina@mail.ru;

²Clinical Hospital «Neftyanik», Tyumen;

³Medical center «Nikoil», Tyumen;

⁴Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen;

⁵Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen

Objective: to study the neurological disorders features in patients who recovered from the new coronavirus infection (COVID-19) associated with lung damage 3 months after discharge from the hospital. 159 patients with COVID-19-associated pneumonia were examined after 3 months \pm 2 weeks after discharge from the hospital. The age of the subjects ranged from 36 to 72 years (mean age 54.7 years). Men made up 47.8% of the sample. Three months after discharge from the hospital, the following disorders were revealed: 25% of patients represented cognitive disorders; dyssomnia manifested in 55.6% of group; signs of depression in 38% of the respondents, with a predominance in the groups female part; increased level of anxiety in 88% of the respondents; asthenia phenomena in 56% of patients; symptoms of autonomic dysfunction in 64% of the subjects; vestibular disorders in 62% of patients; oculomotor disorders during the neurological status assessment were detected in 40% of the subjects; olfactory dysfunction in 10%. Neurological complications after the new coronavirus infection are quite

common and persist for a long time after the disease. In the current research, most patients after 3 months after discharge from the mono-infectious hospital, certain disorders of the neurological spectrum were revealed.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, neurological consequences, post-COVID-19 syndrome, lung injury.

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, является одной из самых обсуждаемых тем в медицинском сообществе за последнее время. Заболевание и его последствия поставили множество задач перед представителями различных специальностей, в том числе и неврологии.

На фоне продолжающейся пандемии многообразие неврологических нарушений, сочетающихся с COVID-19, не только стало предметом пристального изучения, но и переросло в одну из актуальных медико-социальных проблем.

Появляется все больше научных исследований, посвященных разнообразию неврологических расстройств в остром периоде, а также стойким длительным неврологическим последствиям после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Несмотря на то что механизмы формирования этих нарушений до конца не выяснены и период катамнестического наблюдения относительно невелик, на настоящий момент накоплено большое количество данных о пациентах, перенесших COVID-19, у которых формируются стойкие неврологические нарушения, персистирующие на протяжении длительного времени [1]. Все больше вопросов появляется относительно отдаленных (более 1 года после перенесенного заболевания) последствий новой коронавирусной инфекции.

С учетом данных обстоятельств представляется целесообразным изучить особенности поражения нервной системы после перенесенной коронавирусной инфекции.

Цель исследования – изучить особенности неврологических нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, через 3 месяца после выписки из стационара.

Материалы и методы исследования

Исследование представляет собой первые результаты проспективного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, соответствует стандартам клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 159 от 23.07.2020 г.), зарегистрирован в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT04501822).

Исследование проводилось на базе Тюменского кардиологического научного центра. Пациенты идентифицировались по данным моноинфекционного госпиталя в период с декабря 2020 г. по март 2021 г. Критериями включения были подтвержденный диагноз COVID-19-

ассоциированной пневмонии, возраст старше 18 лет, отсутствие заболеваний центральной нервной системы до манифестации COVID-19 (по сведениям из медицинской документации и данным анамнеза).

Критерии исключения: наличие хронических заболеваний в стадии обострения, наличие в анамнезе онкологических заболеваний давностью менее 5 лет, наличие туберкулеза и других заболеваний, сопровождающихся пневмофиброзом, вируса иммунодефицита человека, пороков сердца, хронических гепатитов; наличие острых цереброваскулярных событий и иных заболеваний центральной нервной системы до манифестации COVID-19 (по данным медицинской документации)

Было проведено исследование 159 пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через 3 месяца \pm 2 недели после выписки из стационара, в возрасте от 36 до 72 лет (средний возраст 54,7 года), из которых было 76 (47,8%) мужчин и 83 (52,2%) женщины. С целью объективизации полученных результатов была сформирована группа сравнения (25 человек, не имеющих в анамнезе COVID-19), сопоставимая по основным признакам (пол, возраст, сопутствующая патология) с пациентами основной группы.

Для тщательной оценки неврологического статуса проводился неврологический осмотр, а также использовались неврологические шкалы и опросники (шкала МОСА, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, опросник для выявления признаков вегетативных изменений Вейна, ординальная шкала вертебробазиллярной дисфункции, различные виды шкал для оценки уровня тревоги и депрессии, нарушения сна и др.). Подобная оценка состояния пациента позволила максимально объективизировать субъективные показатели (в первую очередь жалобы), а в дальнейшем подробно отследить динамику изменений.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 и Statistica 12.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке неврологического статуса пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через 3 месяца после выписки из стационара были выявлены следующие нарушения.

1. У 42 (25%) пациентов выявлены расстройства когнитивной сферы легкой и средней степени выраженности. В группе сравнения когнитивные нарушения (легкой степени) были диагностированы у 2 (8%) обследуемых. При этом пациенты преимущественно предъявляли жалобы на ухудшение памяти, трудности в подборе слов, трудности при письме (перестановки букв и т.п.); появление указанных жалоб по времени совпадало с острым периодом заболевания.

2. Проявления диссомнии наблюдались часто – у 94 (55,6%) исследуемых, по времени появления или усугубления симптоматика совпадала с острым периодом заболевания и сохранялась на протяжении последних 3 месяцев.

3. Признаки депрессии различной степени тяжести были установлены у 61 (38%) исследуемого (с выраженным преобладанием также их у женской части выборки – 83%); в группе сравнения легкие и средней степени тяжести депрессивные нарушения были выявлены у 3 (12%) человек.

4. Повышенный уровень тревожности был диагностирован у 140 (88%) пациентов основной группы и у 6 (24%) человек группы сравнения.

5. Явления астении различной степени выраженности по данным использованных шкал наблюдались у 89 (56%) пациентов. В группе сравнения астенический симптомокомплекс был выявлен в 24% (6 человек) случаев.

6. Дебют либо усугубление ранее имеющихся симптомов вегетативной дисфункции наблюдались у 102 (64%) обследуемых основной группы и у 3 человек (12%) группы сравнения.

7. Нетяжелые вестибулярные нарушения были диагностированы у 98 (62%) обследуемых пациентов и у 4 (16%) из группы сравнения.

Кроме этого, у 66 (40%) пациентов, перенесших 3 месяца назад COVID-19, при оценке неврологического статуса были диагностированы глазодвигательные нарушения, у 16 (10%) пациентов на момент обследования сохранялась обонятельная дисфункция.

В связи с постоянно растущим количеством научных подтверждений о долгосрочных последствиях перенесенной новой коронавирусной инфекции возникла необходимость во введении такого термина, как «постковидный синдром» (ПКС, хронический COVID, Long COVID, post-COVID-19 syndrome, post-acute COVID-19 syndrome), описывающего признаки и симптомы, которые развиваются в течение или после заболевания COVID-19, продолжают более 12 недель и не имеют альтернативного диагноза. ПКС получил официальный статус болезни и появился в новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где он обозначен как «post-COVID-19 condition» под кодом U09.9 [2, 3, 4]. Постковидный синдром может возникнуть независимо от того, в какой форме коронавирус протекал у человека: скрытой, легкой, средней, тяжелой или критической. В настоящее время существует несколько гипотез, которые пытаются объяснить формирование постковидного синдрома. Одна из них утверждает, что патологическая симптоматика после коронавируса – это проявления хронического тромбоваскулита [5]. Признаки постковидного синдрома можно разделить на несколько групп. 1. Симптомы нарушения общего самочувствия, к которым относят: приступы слабости (часто достаточно выраженной); резкое снижение толерантности

к физической нагрузке (когда даже небольшая активность приводит к полному истощению физических сил); нарушение ритмов жизнедеятельности (с развитием бессонницы, избыточной сонливости, инверсии сна (бодрствование ночью, сон днем)); боли в мышцах. 2. Психоэмоциональные проблемы: депрессии (большинство пациентов, перенесших коронавирус, имеют сниженный фон настроения, у них развиваются уныние, подавленность, меланхолия, которые могут сохраняться довольно длительное время); неустойчивое эмоциональное состояние (проявляется резкими перепадами настроения, низким самоконтролем поведения); панические атаки (пациенты описывают приступы тяжелой тревоги в сочетании с повышенным артериальным давлением, удушьем, тошнотой, головокружением). Описаны случаи, когда тяжелое нарушение психоэмоционального состояния после коронавируса заканчивалось суицидальным исходом. 3. Осложнения со стороны дыхательной системы (могут развиваться в том числе у пациентов, не имевших в остром периоде дыхательных нарушений): чувство нехватки воздуха, скованность в груди, недостаточность вдоха, бронхоспазмы. Данная симптоматика может длиться от нескольких дней до нескольких месяцев. 4. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. У каждого пятого пациента коронавирусная инфекция может приводить к колебаниям артериального давления, нарушениям сердечного ритма и развитию острой или хронической сердечной недостаточности. 5. Осложнения со стороны других органов и систем (нарушение работы желудочно-кишечного тракта, воспалительные процессы мочевыделительной системы, нарушения менструального цикла, эндокринные заболевания, аллергические реакции). 6. Осложнения со стороны нервной системы.

На сегодняшний день имеется достаточно данных, подтверждающих существование церебральных осложнений COVID-19, которые сохраняются более 5 недель после дебюта заболевания [6]. Неврологические осложнения представлены: интенсивными головными болями (постоянными или пароксизмальными по типу мигрени); нарушением терморегуляции (с длительным субфебрилитетом либо гипотермией, ознобом, особенно в вечернее время; нарушением зрения (в виде темных пятен перед глазами, затуманенности зрения, светобоязни); парестезией; нарушением обоняния, вкуса (причем появление ощущений несуществующих, чаще неприятных, запахов может возникать и у пациентов, у которых в острую фазу не было anosмии или агевзии. Эта особенность также косвенно подтверждает центральное происхождение указанных нарушений).

В целом тропизм SARS-CoV-2 к клеткам человека обеспечивают рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые экспрессируются нейронами, эпителиальными клетками, эндотелиоцитами, дыхательным эпителием, паренхимой легких, почками, тонким кишечником [7, 8]. Выделяют несколько путей воздействия вируса на ЦНС.

Один из них – через обонятельную луковицу, мигрируя по аксонам, проходящим через решетчатую пластинку в ЦНС, оказывая прямое вирусное воздействие на ткани головного мозга с использованием рецептора к ангиотензинпревращающему ферменту 2 [2, 9, 10]. Гематоэнцефалический путь – проникновение вирусных частиц с кровотоком сквозь гематоэнцефалический барьер через поврежденный эндотелий сосудов или посредством миграции лейкоцитов [9, 10]. Ну и, наконец, цитокиновый шторм – системная гипервоспалительная реакция иммунной системы, связанная с активацией макрофагов, тучных клеток, лейкоцитов, эндотелиальных клеток, которая приводит к избыточной продукции медиаторов воспаления и повреждению ГЭБ, изменению перфузии мозга, активации микроглии и астроцитов, дисбалансу нейротрансмиттеров и нейропластическим изменениям [2, 11]. Патогенный иммунный ответ с аутоагрессией в результате активации и истощения микроглии с нарушением системного противовирусного ответа Т-клеток, индуцирующим повреждение нейронов и демиелинизацию [2].

В связи с тем, что основная масса ACE2-рецепторов в ЦНС локализована на эндотелии кровеносных сосудов, проникновение SARS-CoV-2 в клетки эндотелия вызывает характерный гипериммунный ответ с развитием васкулитов мелких и крупных церебральных сосудов [5].

Также предполагаются более опосредованные пути повреждения ЦНС, имеющие место при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. Кардиогенная ишемия мозга, коагулопатии, септический шок, длительное применение стероидов в больших дозах, различных сосудистых препаратов, моноклональных антител, направленных на различные звенья воспалительного каскада, проведение длительной аппаратной дыхательной поддержки являются факторами, которые активно влияют на кровоток в ЦНС и напрямую или косвенно воздействуют на метаболизм нервных клеток [1].

Таким образом, возможность воздействия вируса на нервную систему является доказанной, однако особенности неврологических проявлений постковидного синдрома еще нуждаются в уточнении. Не вполне ясным остается вопрос и о формировании выраженных проявлений постковидного синдрома у больных с легким или бессимптомным течением заболевания. В целом, механизмы хронизации патологии в настоящий момент остаются неизученными. Вероятно, что из-за отсутствия основных антигенов гистосовместимости в нервных клетках уничтожение вируса зависит преимущественно от роли цитотоксических Т-клеток, а альтернативным механизмом является апоптоз нейронов. С учетом данного фактора возникает вопрос об отдаленном влиянии на процессы развития нейродегенеративных заболеваний [12].

Полученные нами результаты несколько отличаются от имеющихся исследований в этой области. Так, согласно данным крупного зарубежного метаанализа 15 исследований с 55

долгосрочными эффектами COVID-19, значительно реже выявлялись нарушения сна (у 26% исследуемых) и признаки депрессии (у 23%), в то же время частота астении и когнитивных нарушений составила 63% и 30% соответственно [12, 13]. Вероятно, это объясняется особенностями набора больных для исследования (различные формы и степени тяжести COVID-19), а также различной чувствительностью и специфичностью выбранных диагностических шкал.

В отношении встречаемости обонятельной дисфункции полученные нами результаты полностью совпадают с данными регистра 12 европейских больниц, согласно которым нарушения обоняния сохранялись у 10% пациентов в течение 6 месяцев и более после перенесенного COVID-19 [14]. Вполне возможно, что методы объективной и субъективной оценки обонятельной дисфункции, которые являются универсальными и применяются во многих исследованиях по одинаковым протоколам, позволили получить сопоставимые результаты.

Проведенное нами исследование, безусловно, имеет и некоторые ограничения. Так, полученные результаты не отражают неврологические последствия у всех выживших после пневмонии COVID-19 больных, поскольку выборку составили только пациенты, давшие согласие на обследование, то есть люди, обеспокоенные своим здоровьем и часто уже имеющие какие-либо хронические заболевания (в первую очередь сердечно-сосудистые). Лица с удовлетворительным самочувствием реже соглашались на участие в исследовании, поэтому процент благоприятных исходов в нашей работе может быть ниже, чем в популяции. Однако были и пациенты, желавшие принять участие в исследовании, но имеющие физические ограничения, связанные с трудностями в самообслуживании и передвижении, а также лица, отказавшиеся от обследования из-за страха повторного заражения. Так как пациенты поступали в стационар в различные периоды от начала заболевания, к ограничениям исследования можно отнести и разные сроки установления диагноза.

Заключение

Неврологические осложнения после перенесенной новой коронавирусной инфекции встречаются достаточно часто и сохраняются в течение длительного времени после перенесенного заболевания. В представленном исследовании у большинства пациентов через 3 месяца после выписки из моноинфекционного госпиталя обнаружались те или иные нарушения неврологического спектра. Важно отметить, что при детальном расспросе исследуемых было выявлено, что даже легкие объективные изменения вызывают дезадаптацию в повседневных привычных условиях в сравнении с периодом до заболевания.

Данное исследование представляет собой первый этап изучения последствий новой коронавирусной инфекции с поражением легких с точки зрения ее влияния на нервную

систему. Несомненный интерес представляет изучение указанных особенностей в динамике, выявление закономерностей, определяющих сочетание и выраженность тех или иных неврологических симптомов.

Таким образом, несмотря на то, что на сегодняшний день имеется большое количество исследований, связанных с неврологическими нарушениями в острый период новой коронавирусной инфекции, долгосрочные неврологические осложнения еще недостаточно хорошо описаны и изучены [15]. Изучение указанных особенностей, а также выявление факторов, ассоциированных с развитием неврологических проявлений постковидного синдрома, предикторов благоприятного и неблагоприятного исхода постковидных неврологических нарушений не только расширит представления о новом патологическом состоянии, но и позволит разработать систему лечебно-профилактических мероприятий для больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких. На наш взгляд, представляется целесообразным продолжение исследования с оценкой состояния пациентов в отдаленном периоде после перенесенного заболевания.

Список литературы

1. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы // Сеченовский Вестник. 2021. Т. 12 (3). С. 56-67.
2. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020. P. 271-280.
3. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. Single-cell RNA Expression Profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. V. 7. № 7. P. 756-759.
4. Волков А.В., Кинулькина М.А., Иванец Н.Н., Авдеева Т.И., Изюмина Т.А., Тихонова Ю.Г., Бровко М.Ю., Моисеев С.В. Когнитивные нарушения у больных COVID-19 получавших терапию респираторной поддержки (обзор литературы) // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021. № 4. С. 138-145.
5. Signal C.M.S., Jaiswal P., Seth P. SARS-CoV-2, more than a respiratory virus: its potential role in neuropathogenesis. ACS Chem Neurosci. 2020. V. 11 (13). P. 1887-1899.
6. Yachou Y., Idrissi A., Belopasov V., Benail S.A. Neuroinvasion, neurotropic and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding neurological manifestations in COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020. V. 41 (10). P. 2657-2669.

7. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. № 13 (3). С. 93-98.
8. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, yjst-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ASC Chem Neuroset*. 2020. V. 11 (7). P. 995-998.
9. Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Никитюк Д.Б. и др. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19 // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. № 9 (3). С. 72-85.
10. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS neuroscience and therapeutics*. 2020. V. 26 (5). P. 499.
11. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021. V. 27 (4). P. 601-615.
12. Helms J., Kremer S., Merdji H., et.al. Neurologic features in severe SARS-Cov-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382 (23). P. 2268-2270.
13. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematics review and metaanalysis. 2021.
14. Garrigues E., Janver P., Kherabi Y., et.al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020. V. 81 (6). P. e4-e6.
15. Ахметьянов М.А., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Деева М.В., Макарова Д.В. Расстройства сна у пациентов, перенесших COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 12. С. 119-122.