Поражение периферической нервной системы при COVID-19

Д.м.н. П.Р. Камчатнов[1], д.м.н. М.А. Евзельман[2], к.м.н. А.В. Чугунов[1]

[1]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
[2]ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева», Орел

РЕЗЮМЕ

Высокая заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19, разнообразие органов и систем организма, вовлеченных в патологический процесс при данном заболевании, зачастую тяжелое течение с инвалидизирующими последствиями вызвали глубокий интерес к данной проблеме. Установлено частое поражение периферической нервной системы (ПНС) у пациентов с COVID-19, что позволило высказать предположение о нейротропном характере коронавируса SARS-CoV-2. В статье представлены сведения о поражениях ПНС при COVID-19, рассмотрены возможные механизмы их развития. В числе прочих высказывается предположение о ключевой роли иммунных нарушений в инициации и последующем прогрессировании изменений в ПНС. Приводятся сведения о возможной роли нарушений обмена витаминов группы В в патогенезе поражений ПНС при COVID-19, в т. ч. посредством влияния на различные звенья иммунитета, о связи дефицита витаминов группы В с более тяжелым течением заболевания. Обсуждаются возможности коррекции указанных нарушений.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция COVID-19, нейропатия, синдром Гийена — Барре, аносмия, дисгевзия, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, лечение.*

Для цитирования: *Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Поражение периферической нервной системы при COVID-19. РМЖ. 2021;5:30–34.*

ABSTRACT

Peripheral nervous system disorders in COVID-19

P.R. Kamchatnov[1], M.A. Evzelman[2], A.V. Chugunov[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
[2]Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel

The high incidence of a new coronavirus infection (COVID-19), the variety of organs and body systems involved in the pathological process in this disease, and commonly severe course with disabling consequences have caused deep interest in this problem. A common lesion of the peripheral nervous system (PNS) was found in patients with COVID-19, which allowed to suggest the neurotropic nature of the SARS-CoV-2. The article presents information about PNS lesions in COVID-19 and discusses possible mechanisms of their development. Among others, it is suggested that immune disorders play a key role in the initiation and subsequent progression of changes in the PNS. Article provides information on the possible role of B vitamins metabolic disorders in the pathogenesis of PNS lesions in COVID-19 (including through the impact on various parts of the immune system) and on the association of vitamin B deficiency with a more severe disease course. The possibilities of these disorders' correlation are discussed.

Keywords: *COVID-19, neuropathy, Guillain-Barre syndrome, anosmia, dysgeusia, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, treatment.*

For citation: *Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. Peripheral nervous system disorders in COVID-19. RMJ. 2021;5:30–34.*

Введение

Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), сопровождающаяся разнообразными поражениями различных органов и систем организма, ассоциируется с определенным уровнем летальности, особенно при наличии факторов риска (пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и др.) [1]. Интерес неврологов к данному заболеванию обусловлен частым поражением различных отделов центральной и периферической нервной системы (ПНС), сообщения о которых появились в медицинской литературе уже в первом полугодии 2020 г. Последующее изучение механизмов формирования неврологических проявлений COVID-19, особенностей клинической картины, разработка методов их диагностики и лечения позволили сформулировать рекомендации по лечению и последующему ведению пациентов с COVID-19 [2, 3].

Поражение ПНС у больных COVID-19

Несмотря на обилие публикаций, посвященных проблеме поражения ПНС у пациентов с COVID-19, новым вариантам течения заболевания, изучению механизмов развития поражения нервной системы и поиску оптимальных направлений лечения, многие аспекты проблемы далеки от своего разрешения. В частности, сложными остаются вопросы о специфичности поражения нервной системы при COVID-19, о механизмах поступления вируса в нервную ткань и ряде аспектов патогенеза ее поражения. Требуют изучения также вопросы оптимальной терапевтической тактики ведения пациентов с неврологическими осложнениями COVID-19. Результаты масштабных исследований свидетельствуют о том, что поражение нервной системы у пациентов с COVID-19 носит вторичный характер (нарушения кровообращения, иммуноопосредован-

ные нарушения и пр.) и не обусловлено непосредственной инвазией вируса в нервную ткань. Так, при наблюдении за 2750 пациентами, госпитализированными по поводу COVID-19 (Мадрид, Испания), у 71 (2,6%) были выявлены те или иные неврологические нарушения (в ряде случаев — их сочетание) [4]. Чаще всего встречались нервно-мышечные (включая поражения ПНС, 33,7%) и цереброваскулярные (27,3%) нарушения, эпилептические приступы (7,8%) и иные редкие расстройства (11,6%), включая миоклонический тремор, поперечный миелит, синдром Горнера. Наиболее частыми были нервно-мышечные расстройства (33,7%), цереброваскулярные заболевания (27,3%), острая энцефалопатия (19,4%), судорожный синдром (7,8%) и другие заболевания (11,6%), Поражения ПНС достоверно чаще встречались по миновании острой фазы COVID-19 (p=0,005). Примечательно, что при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом полимеразной цепной реакции ни у одного из 15 пациентов не было обнаружено РНК вируса SARS-CoV-2. Аналогичным образом в исследовании, проведенном в Копенгагене (Дания), не обнаружено следов РНК ЦСЖ ни у одного из больных COVID-19, госпитализированных в специализированное лечебное учреждение [5].

Следует отметить, что, несмотря на значительный объем информации по проблеме неврологических проявлений COVID-19, очень многие публикации посвящены отдельным клиническим наблюдениям и не всегда соответствуют методическим и методологическим требованиям (это касается следования единым диагностическим процедурам верификации COVID-19 и его осложнений, аргументированности высказанных предположений о патогенетической связи инфекции SARS-CoV-2 и развившихся у больного неврологических расстройств и пр.). Вследствие указанных причин в некоторых случаях бывает невозможно сопоставить результаты отдельных исследований и подготовить систематические обзоры по данной теме. Серьезной проблемой является сравнение результатов, полученных при обследовании пациентов с COVID-19 различной степени тяжести, в частности находящихся на лечении в домашних условиях и в отделении интенсивной терапии. Многие систематические обзоры и метаанализы, опубликованные в наиболее цитируемых изданиях, изначально исключают из анализа публикации, подготовленные на иных языках, кроме английского, что ограничивает возможность получения объективной картины распространенности неврологических осложнений COVID-19 в различных регионах. Вероятно, ответы на многочисленные вопросы можно будет получить из результатов надлежащим образом спланированных и выполненных исследований, способных дать представление об истинной распространенности неврологических осложнений COVID-19, механизмах их развития и способах лечения. Вместе с тем имеющиеся уже на данный момент сведения позволяют понять характер основных вариантов поражения ПНС при COVID-19, особенности их клинических проявлений и течения.

На сегодняшний день наиболее частым неврологическим проявлением COVID-19 считается поражение обонятельного и вкусового анализаторов. Интересно, что результаты обсервационных исследований, проведенных в Ухане (КНР), продемонстрировали распространенность аносмии и дисгевзии у 5,1% и 5,6% наблюдавшихся пациентов соответственно [6]. Последующие исследования, проведенные в странах Европы, позволили установить более высокую заболеваемость (от 30% до 65%) [7]. Результаты одного из последних проспективных исследований, посвященных изучению неврологических проявлений COVID-19 (417 пациентов из 12 стран Евросоюза), продемонстрировали еще более высокую распространенность расстройств вкуса и обоняния (85,6% и 88,0% соответственно) [8].

В проведенных исследованиях было установлено, что расстройства вкуса и обоняния чаще развиваются у женщин и предшествуют всем другим проявлениям COVID-19, а также, что важно, возникают у пациентов без выраженных симптомов ринита или при их полном отсутствии. Указанные особенности позволяют предположить первичное нейротропное поражение при инвазии вируса в нервные волокна обонятельной системы и последующее их поступление в обонятельные луковицы. Убедительных морфологических и гистохимических подтверждений такой вирусной инвазии в настоящее время не получено. У части пациентов нарушения вкуса и обоняния сопровождаются признаками поражения других черепных нервов. Учитывая значительную распространенность расстройств обонятельной и вкусовой чувствительности у пациентов с COVID-19, выявление этих расстройств можно рассматривать в качестве скринингового теста, причем имеющего максимальную эффективность у пациентов молодого возраста и у женщин [9].

Одну из наиболее тяжелых форм поражения ПНС представляет собой синдром Гийена — Барре (СГБ), создающий реальную угрозу для жизни пациента и нередко приводящий к стойкому неврологическому дефициту. Как правило, СГБ возникает на фоне различных инфекционных заболеваний, в т. ч. вирусных. Повышенный риск развития СГБ отмечен у пациентов с различными вариантами коронавирусной инфекции, в частности MERS-CoV и, в настоящее время, SARS-CoV-2 [10, 11].

При наблюдении за когортой из 71 904 пациентов с COVID-19, госпитализированных в 61 отделение неотложной медицинской помощи Барселоны (Испания), СГБ был диагностирован у 11 из них [12]. Распространенность СГБ оказалась существенно более высокой среди пациентов с COVID-19, чем среди пациентов без COVID-19 (0,15% и 0,02%, ОШ 6,30, 95% ДИ 3,18–12,5), что после стандартизации составило 9,44 и 0,69 случая на 100 000 человеко-лет соответственно (ОШ 13,5, 95% ДИ 9,87–18,4). У пациентов с СГБ на фоне COVID-19 чаще встречались нарушения вкуса и обоняния, чем у пациентов с СГБ, развившимся на фоне другой, не SARS-CoV-2, инфекции (ОШ 27,59, 95% ДИ 1,296–587,0). Авторы отметили, что хотя пациенты с COVID-19 и СГБ чаще требовали лечения в условиях отделений интенсивной терапии, сочетание этих заболеваний не сопровождалось существенным приростом летальности.

Анализ имеющихся данных о связи SARS-CoV-2 с развитием СГБ позволил установить, что наличие коронавирусной инфекции связано с развитием одного дополнительного случая СГБ на 63 762 случая инфекции SARS-CoV-2 [13]. Это существенно меньше по сравнению с частотой СГБ, развивающегося на фоне других инфекционных агентов, в частности *Camplylobacter jejuni* (~1 случай на 1000 заболевших) и вируса Зика (~1 случай на 4000 заболевших). По мнению ряда авторов, высокая частота СГБ у пациентов с SARS-CoV-2, отмеченная в ранних исследованиях (март – апрель 2020 г.), в определенной степени была обусловлена применением широких и разнородных критериев диагностики, вследствие чего в исследования включались пациенты с СГБ, этиологическая принадлежность которо-

го подтверждалась различными диагностическими тестами (серологическими, полимеразной цепной реакцией) или только клинически. В последующем, когда диагностические критерии стали более жесткими, число случаев СГБ, вызванного SARS-CoV-2, сократилось.

Как свидетельствуют результаты двух систематических обзоров, клинические проявления СГБ у пациентов с COVID-19 возникают на 14-е сутки (интерквартильный размах 7–20 сут) и через 11,5 сут (7,7–16,0 сут) [13, 14]. Вполне вероятно, что применяемая для лечения пациентов с COVID-19 иммуномодулирующая терапия и глюкокортикостероиды могут изменять сроки развития СГБ, положительно влияя на его течение и последствия [15]. Также отмечено, что у пациентов с COVID-19 и СГБ относительно нечасто наблюдаются миалгии и радикулопатии (14,2%), которые регистрируются примерно у 2/3 пациентов с СГБ без COVID-19 [14, 16].

Описаны случаи изолированного поражения и черепных нервов (глазодвигательного, отводящего и др.) у пациентов с COVID-19 [17, 18]. Как правило, краниальная нейропатия сочетается с нарушениями обоняния и вкусовой чувствительности. Ввиду относительно низкой частоты поражений черепных нервов четко оценить их диагностическую и прогностическую значимость не представляется возможным.

Исключительный интерес представляют случаи отсроченного развития неврологического дефицита у пациентов, перенесших COVID-19. Так, описано развитие СГБ у 46-летнего пациента, перенесшего подтвержденную коронавирусную инфекцию с пневмонией, с полным выздоровлением, у которого на 54-е сутки от появления первых симптомов COVID-19 остро развились тетрапарез, парез дыхательной мускулатуры (потребовалось проведение искусственной вентиляции легких), слабость мимических мышц и нейропатический болевой синдром [19]. Диагноз был подтвержден результатами исследования ЦСЖ (содержание белка 2,8 г/л), снижением скорости проведения импульса по периферическим двигательным нервам (по данным электронейромиографии). Специфический характер СГБ у этого пациента был исключен по данным серологического исследования, сведения о возможном повторном инфицировании SARS-CoV-2 и содержании антител авторами не приведены. Полное выздоровление отмечено на 4-й неделе от момента развития неврологического дефицита.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные сведения о том, что все случаи отсроченного развития поражения ПНС у пациентов, перенесших COVID-19, вызваны именно вирусом SARS-CoV-2. Дальнейшее наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, позволит ответить на вопрос о возможности и специфичности такого рода отсроченного поражения.

COVID-19 и витамины группы B

Детальное изучение механизмов поражения ПНС при COVID-19 позволяет обоснованно предполагать ключевую роль иммунных нарушений в инициации и последующем прогрессировании поражения ПНС. Принимая во внима-

ние роль различных витаминов в условиях нормы и патологии, понятен интерес к изучению особенностей их обмена у пациентов с COVID-19, а также возможностям коррекции их содержания в организме с целью улучшения исходов заболевания. Указанное направление исследований обоснованно и перспективно, так как известна несомненная роль витаминов, в частности группы В, в функционировании ПНС в нормальных условиях, а также их положительное значение при ее заболеваниях [20, 21]. Так, исследовалась связь содержания витаминов C, D и витаминов группы В с характером течения COVID-19 [22]. Высказано аргументированное предположение, что иммунный ответ в определенной степени зависит от достаточного содержания в организме целого ряда необходимых для его нормального функционирования веществ, в частности витаминов группы В [23]. Дефицит витаминов может быть одной из причин нарушения баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, изменения механизмов контроля таких эпигенетических факторов, как метилирование ДНК, модификация гистона, посттрансляционная модификация [24, 25].

Нарушения витаминного обмена особое значение имеют у пациентов с сопутствующими соматическими расстройствами, которые усугубляют дефицит витаминов или повышают потребность в них (в частности, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, неадекватная диета). Как правило, нарушения обмена витаминов группы В имеют место у пациентов пожилого и старческого возраста, они нуждаются в дополнительном поступлении витаминов в организм [26]. Высказывается предположение, что именно дефицит цианокобаламина является ключевым звеном, связывающим факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 (сахарный диабет, избыточная масса тела и пожилой возраст) и более тяжелое течение COVID-19 [27]. Помимо таких хорошо известных последствий дефицита витамина B_{12}, как нарушение структуры и трофики нервных клеток, повреждающее действие избыточного образования гомоцистеина, его роль в развитии COVID-19 может быть связана с иммунными нарушениями. Так, было показано, что в условиях дефицита витамина B_{12} у человека наблюдаются лимфопения, снижение уровня цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток, дисбаланс синтеза ряда цитокинов и другие нарушения иммунного статуса [28, 29]. Также установлено, что при восполнении дефицита витамина B_{12} указанные нарушения регрессируют. Факторами, приводящими к изменению витаминного обмена у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, являются нарушения пищевого рациона, обусловленные парентеральным или зондовым питанием, прием некоторых лекарственных препаратов (метформина, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов и др.), приводящих к нарушению усвоения витамина B_{12} [30]. Следует помнить, что пожилой возраст — один из важных факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 — также тесно связан с дефицитом витамина B_{12} вследствие нарушения его абсорбции у пожилых [31].

Несомненный интерес представляют сведения и о том, что гипергомоцистеинемия (более 15,5 мколь/л) непосредственно влияет на течение COVID-19. При наблюдении за группой из 273 пациентов было показано, что повышенная концентрация гомоцистеина в крови тесно связана с прогрессированием изменений легочной ткани (выявленным по данным рентгеновской компьютерной томографии) и исходом заболевания [32]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что метилкобаламин способен ингибировать активность РНК-зависимой полимеразы, ограничивая репликацию SARS-CoV-2 [33]. Также получены данные о повышении эффективности лечения пациентов с гепатитом С при включении в терапевтическую схему витамина B_{12} [34].

На сегодняшний день имеются сообщения о том, что применение витамина B_{12} в комплексной терапии пациентов с COVID-19 способно оказывать положительное влияние на течение и исход заболевания. Так, наблюдение за группой больных COVID-19 умеренной тяжести (n=17, возраст 50 лет и старше), которые в дополнение к основной терапии получали комплекс из витамина D, сульфата магния и витамина B_{12}, позволило установить, что они реже нуждались в респираторной поддержке и/или лечении в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (ОШ 0,152, 95% ДИ 0,025–0,930, p=0,041) [35]. Результаты другого когортного исследования (n=162) продемонстрировали, что меньшее содержание фолатов в крови оказалось ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19 (p=0,005). Примечательно, что в ходе этого исследования установлено, что высокий уровень в крови витамина B_{12} был связан с более тяжелым течением COVID-19 (p=0,039) [36]. К сожалению, отсутствие адекватного статистического анализа полученных результатов не позволяет объективно оценить значимость сделанного заключения.

В настоящее время продолжается рандомизированное слепое сравнительное исследование, в ходе которого пациенты с COVID-19 (основная группа) получают комбинацию витаминов A, C, D и витаминов группы В (тиамина, рибофлавина, цианокобаламина и др.), а пациенты группы сравнения — только базисную терапию [37]. По мнению авторов, основанному на доступных результатах экспериментальных и клинических исследований, комбинированное лечение с назначением обширного комплекса витаминов позволяет добиться более мягкого течения COVID-19 и улучшает как ранние, так и отдаленные исходы заболевания.

Витамины B_6 (пиридоксин) и B_9 (фолат), как и витамин B_{12}, играют определенную роль в реализации механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, в связи с чем в странах Евросоюза регламентируется содержание их в пищевых продуктах [38]. Витамин B_6 угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов и их функциональное состояние, снижает высвобождение цитокинов/хемокинов [39]. Недостаточность витамина B_9 ассоциирована не только с развитием мегалобластной анемии, но и с выраженным угнетением пролиферации Т-лимфоцитов, пангипогаммаглобулинемией, нарушением синтеза провоспалительных цитокинов [40]. Указанные нарушения, как правило, могут быть полностью устранены введением в организм фолатов.

Ключевой функцией витамина B_1 (тиамин) является участие в энергетическом метаболизме (конверсия пирувата в ацил-коэнзим А с последующим поступлением в цикл Кребса) и метаболизме NADPH и глутатиона — важной системе антиоксидантной защиты в различных тканях [41]. В клинических условиях продемонстрирована эффективность применения тиамина в комплексе с другими препаратами (аскорбиновой кислотой, глюкокортикостероидами и др.) при лечении пациентов с тяжелой пневмонией и сепсисом [42]. Лечение обеспечивало меньшее повреждение внутренних органов и снижение летальности.

Результаты экспериментальных исследований и накопленный эмпирический практический опыт применения витаминов группы В при лечении пациентов с COVID-19 широко обсуждаются в литературе, рассматривается целесообразность и более широкого их использования в лечении таких пациентов [43]. Разнообразные эффекты витаминов группы В убедительно продемонстрированы и хорошо изучены как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Так, была показана их способность уменьшать выраженность повреждений периферических нервов, обусловленных различными причинами. Помимо непосредственного положительного влияния на состояние нейронов, витамины группы В, в частности цианокобаламин, стимулируют процессы роста и дифференциации шванновских клеток, активируют их включение в процессы миелинизации периферических нервных волокон [44]. Последующие исследования продемонстрировали, что активация процессов пролиферации шванновских клеток и последующее формирование миелиновой оболочки сохранившихся аксонов вследствие применения цианокобаламина связаны с активацией синтеза ряда нейротрофических факторов [45]. Позднее было установлено, что восстановление целостной структуры миелиновой оболочки аксона, а также восстановление его функциональных свойств, в частности нормализация скорости проведения импульса, имеют дозозависимый характер [46]. Наиболее выраженное и полное морфофункциональное восстановление наблюдается при назначении высоких доз цианокобаламина на протяжении длительного времени.

Комплексным препаратом для внутримышечного введения, включающим витамины группы В, является Мильгамма®: одна ампула (2,0 мл) содержит 100,0 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20,0 мг лидокаина гидрохлорида. В клинической практике указанные компоненты хорошо зарекомендовали себя при лечении пациентов с различными заболеваниями (моно- и полинейропатиями различного генеза), травматическими поражениями ПНС, болевыми синдромами (скелетно-мышечным болевым синдромом, нейропатической болью) [47–49]. Эффективность препарата и его хорошая переносимость дают основание полагать, что его применение у пациентов с поражением ПНС, вызванным коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, будет востребовано.

Заключение

На сегодняшний день получены убедительные сведения о вовлечении ПНС в патологический процесс у пациентов с COVID-19. Последующие исследования позволят уточнить механизмы поражения нервной системы, оценить их истинные эпидемиологические показатели. Изучение роли нарушений витаминного обмена как в развитии COVID-19, так и в развитии неврологических осложнений позволит установить, у каких групп пациентов коррекция дефицита витаминов окажется наиболее целесообразной и эффективной.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Верваг Фарма» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта

Московский неврологический конгресс-2021

24-25 июня 2021

Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36

Организатор: Центр Атеротромбоза ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

Мероприятие проводится при поддержке

Университетская клиника кардиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Департамент здравоохранения города Москвы

(в соответствии с Приказом от 24.12.2014 № 1115-р «Об организации проведения конгрессно-выставочных мероприятий под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы»)

Выставочная экспозиция: в рамках конгресса будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Время проведения: 24-25 июня 2021 г. с 9:00 до 18:00 **Адрес проведения:** здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36).

Видеотрансляция: трансляция организуется в режиме реального времени на специализированной онлайн платформе с возможностью подключения слушателей и обратной связью.

Вход на мероприятие свободный. Материалы мероприятия, пакет участника предоставляются при регистрации

По окончании мероприятия выдается свидетельство участника

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты и др.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1
Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)

ИНФОМЕДФАРМ ДИАЛОГ

E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru