

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи

© Е.И. ГУСЕВ¹, М.Ю. МАРТЫНОВ¹, А.Н. БОЙКО^{1,2}, И.А. ВОЗНЮК³, Н.Ю. ЛАШ¹, С.А. СИВЕРЦЕВА⁴, Н.Н. СПИРИН⁵, Н.А. ШАМАЛОВ^{1,2}

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

²ФЦ мозга и нейротехнологий, Москва, Россия;

³НИИ скорой медицинской помощи им. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

⁴Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Резюме

Новый коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемая им болезнь COVID-19 наряду с поражением дыхательной системы могут приводить к расстройствам со стороны центральной и периферической нервной системы, а также мышечной системы. В статье представлены данные литературы и собственные наблюдения течения неврологических расстройств у больных COVID-19. Имеется связь между тяжестью COVID-19 и выраженностью и частотой неврологических нарушений. Выраженные неврологические расстройства преимущественно наблюдаются при тяжелом течении COVID-19 и включают острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острую некротизирующую энцефалопатию, синдром Гийена—Барре. Факторами, потенциально осложняющими течение COVID-19 и способствующими развитию неврологических осложнений, являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронические заболевания сердца и дыхательной системы. Обсуждены вопросы о возможном влиянии коронавирусов человека на течение хронических прогрессирующих неврологических заболеваний на примере рассеянного склероза (РС). Представлены особенности ведения пациентов с ОНМК и РС в зависимости от риска развития коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусы, нервная система, мышечная система, инсульт, рассеянный склероз, острая некротизирующая энцефалопатия, синдром Гийена—Барре.

Информация об авторах:

Гусев Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Мартынов М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>; e-mail: m-martin@inbox.ru

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Вознюк И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Лаш Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2826-0560>

Сиверцева С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Спирин Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>

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

Как цитировать:

Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лаш Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>

Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care

© E.I. GUSEV¹, M.YU. MARTYNOV¹, A.N. BOYKO^{1,2}, I.A. VOZNYUK³, N.YU. LATSH¹, S.A. SIVERTSEVA⁴, N.N. SPIRIN⁵, N.A. SHAMALOV^{1,2}

¹Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

³Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia;

⁴Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia;

⁵Yaroslavl State medical university, Yaroslavl, Russia

Автор, ответственный за переписку: Мартынов Михаил Юрьевич — e-mail: m-martin@inbox.ru

Corresponding author: Martynov M.Yu. — e-mail: m-martin@inbox.ru

Abstract

Novel coronavirus SARS-CoV-2 and COVID-19, besides affecting the respiratory system, may lead to central and peripheral nervous system disorders and also cause muscular symptoms. The authors review the literature and own clinical case with respect to nervous system involvement in COVID-19 patients. There is a correlation between the severity of COVID-19 and the severity and frequency of neurologic complications. Severe neurologic symptoms are primarily observed in patients with severe COVID-19. Neurologic-associated symptoms may include stroke, acute necrotizing encephalopathy, and Guillen—Barre syndrome. Diseases that potentially aggravate COVID-19 and increase the risk of neurologic complications include arterial hypertension, diabetes, chronic diseases of the heart and respiratory system. The probable impact of human coronaviruses on chronic and progressive diseases of the nervous system with particular respect to multiple sclerosis is reviewed. A triage plan for stroke and MS patients during the COVID-19 pandemic, depending on the risk of coronavirus infection, is presented.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronaviruses, nervous system, muscular system, stroke, multiple sclerosis, acute necrotizing encephalopathy, Guillen-Barre syndrome

Information about the authors:

Gusev E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Martynov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>; e-mail: m-martin@inbox.ru

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Voznyuk I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Latsh N.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2826-0560>

Sivertseva S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Spirin N.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>

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

To cite this article:

Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, Voznyuk IA, Latsh NYu, Sivertseva SA, Spirin NN, Shamalov NA. Novel coronavirus infection (COVID—19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>

Впервые в декабре 2019 г. в г. Ухань были выявлены случаи заболевания пневмонией неясной этиологии, которое быстро распространилось сначала в Китае, а затем во всем мире. ВОЗ объявила о пандемии этого заболевания 11 марта 2020 г. [1]. Было установлено, что заболевание вызвано новым одноцепочечным РНК-вирусом (ss-RNA, 29903 bp), относящимся к группе коронавирусов (CoV). Новый коронавирус был обозначен SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), а вызываемое им заболевание — COVID-19 (coronavirus disease 2019) [1].

Коронавирусы — это большая группа вирусов, поражающих различные виды животных, но в первую очередь летучих мышей и птиц. Некоторые из них вызывают заболевания у человека — human coronaviruses (HCoV) — коронавирусы человека. Всего на текущий момент известно 7 коронавирусов человека (см. таблицу). Особенностью коронавирусов, циркулирующих в природе, является их способность преодолевать межвидовые различия и становиться весьма патогенными для человека, вызывая тяжелые инфекции дыхательной и других систем, как это было в случаях с вирусами SARS-CoV (SARS-CoV-1) и MERS-CoV [2]. В связи с этим интересным является исследование Y. Guan и соавт. [3], результаты которого были опубликованы в 2003 г., непосредственно после первой вспышки атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-1. Авторы при обследовании диких животных, продаваемых на продуктовых рынках Китая, и работников, контактирующих с ними, обнаружили коронавирус, РНК которого очень незначительно отличалась от РНК SARS-CoV-1, а также нейтрализующие антитела у животных и людей. По результатам исследования Y. Guan и соавт. предположили возможность быстрого преодоления межвидового барьера и развития эпидемии новой коронавирусной инфекции, близкой к SARS-CoV-1, у людей.

Новый вирус SARS-CoV-2 поражает в первую очередь дыхательные пути и легкие, вызывая острый респираторный синдром, в отношении которого с 11 февраля 2020 г. используется термин «тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС». Клинические проявления инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, схожи с течением ТОРС, вызванного вирусом SARS-CoV-1 в 2003 г.

Вирус SARS-CoV-2 так же, как и SARS-CoV-1, проникает в клетки человека через рецептор для ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [4]. У человека ACE2 экспрессируется большинством органов и тканей, и, по данным X. Zou и соавт. [5], наиболее уязвимыми к вирусу SARS-CoV-2 являются легкие и нижние отделы дыхательных путей, сердце, почки, кишечник, а также гладкомышечные клетки сосудистой стенки (преимущественно микроциркуляторное русло). Оценивать повреждающее действие вируса на головной мозг и другие отделы центральной и периферической нервной системы необходимо с учетом того, что ACE2 экспрессируется нейронами, глиальными клетками и эндотелиоцитами [6, 7].

Принимая во внимание предшествующие публикации о неврологических нарушениях при инфекции, вызванной вирусами SARS-CoV-1 и MERS-CoV, неврологические нарушения, обусловленные вирусом SARS-CoV-2, можно разделить на две группы. Первая группа нарушений — непосредственное поражение вирусом SARS-CoV-2 центральной и периферической нервной системы. Вторая — изменение течения неврологических заболеваний на фоне инфекции, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, особенно при развитии пневмонии и ТОРС.

Неврологические нарушения, вызываемые коронавирусами человека, включая SARS-CoV-2, привлекают внимание исследователей [8, 9]. В экспериментальных моделях показа-

Коронавирусы человека Human coronaviruses		Рецептор для проникновения в клетки	Группа риска	Путь передачи	Клинические проявления	Летальность, %
Штамм						
HCoV-229E	ААР (ANP)	Дети до 5—7 лет, лица старше 65—70 лет, лица с иммунодефицитом (в том числе лекарственным)	Воздушно-капельный, контактный через слюнистые	Поражение верхних дыхательных путей, реже нижних дыхательных путей (бронхиолит) и легких (пневмония).	ЦНС? » »	—
HCoV-OC43*	5-N-acetyl-9-O-acetyl-neuraminic acid	» »	» »	» »	» »	—
HCoV-NL63	ACE2	Дети до 5—7 лет, лица старше 65—70 лет, лица с иммунодефицитом	Воздушно-капельный, контактный через слюнистые, фекально-оральный	Поражение верхних дыхательных путей, круп, реже нижних дыхательных путей (бронхиолит), легкие (пневмония). Поражение желудочно-кишечного тракта (энтерит)?	—	—
HCoV-HUK1	N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid	» »	» »	» »	Поражение верхних дыхательных путей, реже легких (пневмония). Желудочно-кишечный тракт (энтерит)?	—
SARS-CoV-1	ACE2	Лица старше 65—70 лет, лица с иммунодефицитом, лица с хроническими заболеваниями легких	Воздушно-капельный. Возможен контактный через слюнистые	Поражение верхних и нижних дыхательных путей, легких (пневмония), тяжелый острый респираторный синдром	~10	~10
SARS-CoV-2	ACE2	Лица старше 65—70 лет, лица с иммунодефицитом, лица с хроническими заболеваниями	Воздушно-капельный, контактный через слюнистые, фекально-оральный	Поражение верхних и нижних дыхательных путей, легких (пневмония), тяжелый острый респираторный синдром	3—6**	3—6**
MERS-HCoV	DDP4 (CD26)	» »	Воздушно-капельный. Возможен контактный через слюнистые	Поражение верхних и нижних дыхательных путей, легких (пневмония), тяжелый острый респираторный синдром	~40	~40

Примечание. * — перекрестный иммунитет с HCoV-HUK1 70%; ** — летальность на момент публикации статьи.

ААР (ANP) — аланинаминопептидаза (аминопептидаза N); 5-N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid — 5-N-ацетил-9-O-ацетилнейраминиковая кислота; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; DDP4 (CD26) — дипептидил пептидаза 4.

Note. * — cross immunity against HCoV-HUK1 70%; ** — case fatality rate is relevant to the publication date.

ААР (ANP) — alaninaminopeptidase (aminopeptidase N); 5-N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid; ACE2 — angiotensin converting enzyme 2; DDP4 (CD26) — dipeptidyl peptidase 4.

но, что родственный вирусу SARS-CoV-2 вирус SARS-CoV-1 способен проникать в головной мозг и вызывать серьезные неврологические расстройства [10]. Во время эпидемии, вызванной вирусом SARS-CoV-1 в 2002—2003 гг., у больных с ТОРС и симптомами поражения нервной системы белковые структуры и РНК вируса были обнаружены в головном мозге и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [11, 12].

Патофизиология неврологических нарушений при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, вероятно, сходна с таковой при SARS-CoV-1, и проникновение в головной мозг может происходить гематогенным и/или периневральным путем.

К настоящему времени опубликованы работы [13, 14], в которых рассматриваются вопросы поражения нервной системы вирусом SARS-CoV-2 (далее — COVID-19). Первый обзор неврологических проявлений проведен L. Мао и соавт. [9] у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, находившихся в больнице г. Ухань. Согласно материалам, представленным L. Мао и соавт., из 214 пациентов у 88 (41,1%) больных было тяжелое течение заболевания, у 126 (58,9%) — легкое или средней тяжести. Группа с тяжелым течением характеризовалась более старшим возрастом ($58,7 \pm 15,0$ и $48,9 \pm 14,7$ года) и более частой сопутствующей патологией (47,7 и 32,5%). Неврологическая симптоматика была выявлена у 78 (36,4%) из 214 пациентов и чаще отмечена при тяжелом течении (45,5 и 30,2%). В этой же группе чаще развивались церебральные инсульты (5,7 и 0,8%), нарушения сознания (14,8 и 2,4%) и поражение мышц (19,3 и 4,8%).

В целом, если суммировать имеющиеся на текущий момент публикации, то можно выделить три варианта поражения нервной системы при COVID-19: поражение ЦНС; поражение периферической нервной системы и поражение мышечной системы.

Поражение ЦНС

Цереброваскулярные осложнения

Особое значение имеет сочетание COVID-19 и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Необходимо отметить, что при острых тяжелых вирусных заболеваниях, в том числе во время эпидемий гриппа, сердечно-сосудистые причины смерти являются наиболее частыми, опережая пневмонии [15]. У больных COVID-19, по-видимому, основное значение в развитии ОНМК имеет декомпенсация сопутствующих факторов риска, в первую очередь сахарного диабета, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [9]. Необходимо отметить, что ACE2-рецепторы представлены в микроциркуляторном русле головного мозга, что может обуславливать его уязвимость при COVID-19. Важно также учитывать роль остро диффузного поражения миокарда в развитии цереброваскулярных расстройств [16, 17]. Кроме этого, тяжелое течение инфекции самостоятельно способствует провоспалительным изменениям, сдвигу гемостаза в прокоагулянтную сторону и микроциркуляторным расстройствам. Другим аспектом проблемы сочетания цереброваскулярной патологии и COVID-19 является влияние инсульта на течение этой инфекции. Инсульт сопровождается активацией симпатической нервной системы и острой иммуносупрессией, что может утяжелять течение COVID-19 с последующим усугублением инсульта.

В связи с этим интересным представляется наблюдение большого с ишемическим инсультом и клинически бессимптомной COVID-19 пневмонией.

Клинический случай

Пациентка К., 51 года, москвичка, на протяжении 8 дней до инсульта ни с кем не контактировала и находилась дома на самоизоляции. Эпидемиологический анамнез не отягощен. Последние 6 мес за рубежом не выезжала. Со слов мужа, заболела остро около 12 ч, когда перестала вступать в контакт. В течение 3 дней до поступления в клинику отмечала общую слабость и сухой кашель. Повышения температуры тела не было. В 2018 г. инфаркт миокарда. Осмотр в приемном отделении: состояние тяжелое, в сознании, речевой контакт ограничен из-за афазии, температура тела $36,7^\circ\text{C}$, частота дыхательных движений — 21 в 1 мин, SpO_2 — 95% при дыхании атмосферным воздухом. При аускультации: дыхание везикулярное, ослаблено по задненижней поверхности, сухие хрипы с обеих сторон. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 60 уд/мин, ритм правильный. На ЭКГ изменений нет. Неврологический статус: правосторонний гемипарез ~1 балл с нарушением чувствительности, речевые расстройства, общий балл по NIHSS 18. Во время осмотра отмечен однократный судорожный приступ без нарастания очаговой неврологической симптоматики. МРТ: очаг в глубинных отделах левого полушария с геморрагическим пропитыванием (рис. 1). КТ легких: признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии высоковероятной COVID этиологии (рис. 2). Анализ крови: эритроциты $4,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 85 г/л, лейкоциты $10 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 80%, лимфоциты 12%, моноциты 7%, плазматические клетки 1%, СОЭ 41 мм/ч, D-димер 759 нг/мл ($n=0-243$), железо 4,7 ммоль/л ($n=6,6-26,0$), ферритин — 398 мкг/л ($n=20,0-300,0$), С-реактивный белок 163,1 мг/л ($n<10,0$). В приемном отделении взят первый мазок из ротоглотки на COVID-19. В связи с геморрагическим пропитыванием вопрос о тромболитической терапии и/или эндоваскулярном вмешательстве не рассматривался. Для последующего лечения пациентка переведена в специализированное отделение для больных COVID-19.

Острые некротизирующие (геморрагические) энцефалопатии (ОНЭ)

Другой причиной поражения головного мозга при COVID-19 может быть ОНЭ. В целом ОНЭ является редким вариантом поражения головного мозга, протекающим на фоне вирусных инфекций [18, 19]. Механизмы развития ОНЭ остаются до конца не изученными. Обсуждается роль избыточной активации провоспалительных цитокинов — цитокиновый шторм [20, 21]. Рассматривается также возможность патологического аутоиммунного ответа при поликлональной стимуляции иммунной системы вирусом с перекрестным поражением вещества головного мозга. В экспериментальных исследованиях со штаммом вируса гриппа H7N1 [22] показана возможность непосредственного внедрения вируса в эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла головного мозга с последующим нарушением плотных контактов между ними и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Наиболее характерными радиологическими признаками ОНЭ являются симметричные очаги поражения таламической области. Также нередко вовлекаются белое вещество больших полушарий, ствол головного мозга и мозжечок [23]. Морфологически обычно отмечается сочетание распространенного некротического процесса, микроцир-

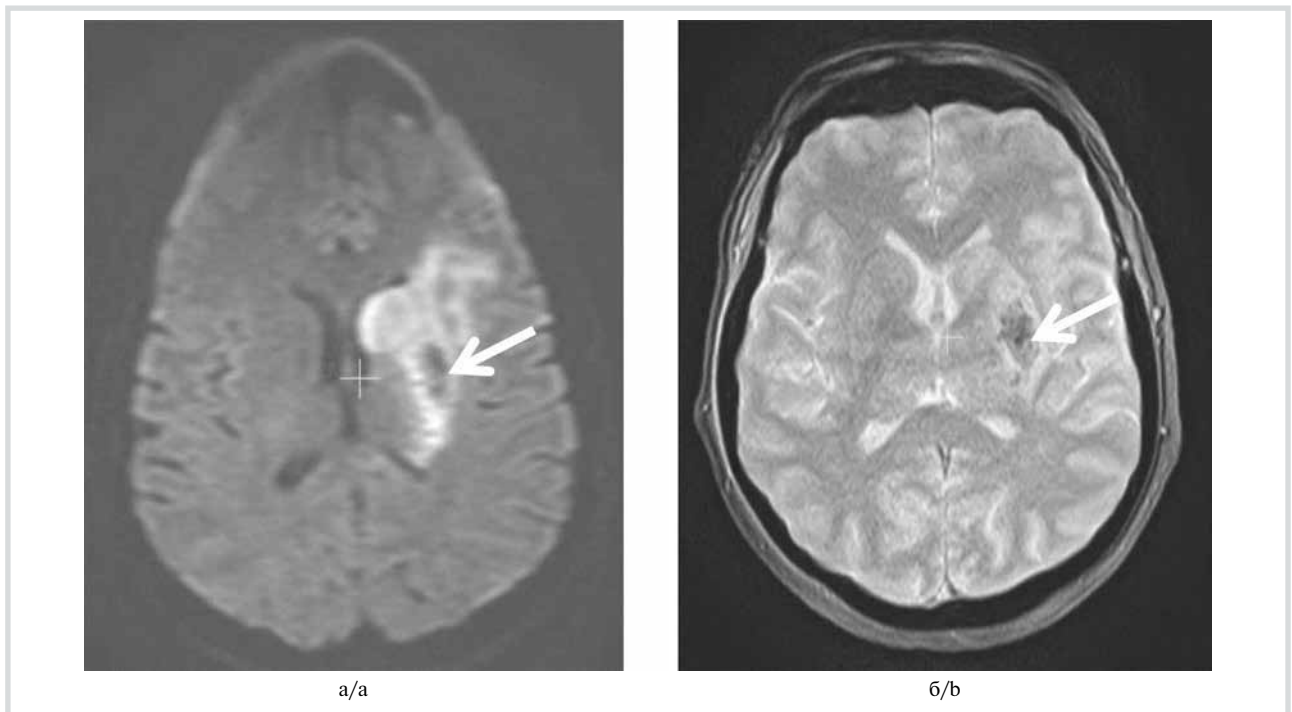


Рис. 1. МРТ головного мозга, DWI (а) и T2* (б) режимы. Ишемический очаг с геморрагическим пропитыванием (стрелка) в левом полушарии головного мозга.

Fig. 1. Brain MRI. DWI (a) and T2* (b) weighted images. Ischemic stroke with hemorrhagic transformation (arrow) in the left hemisphere

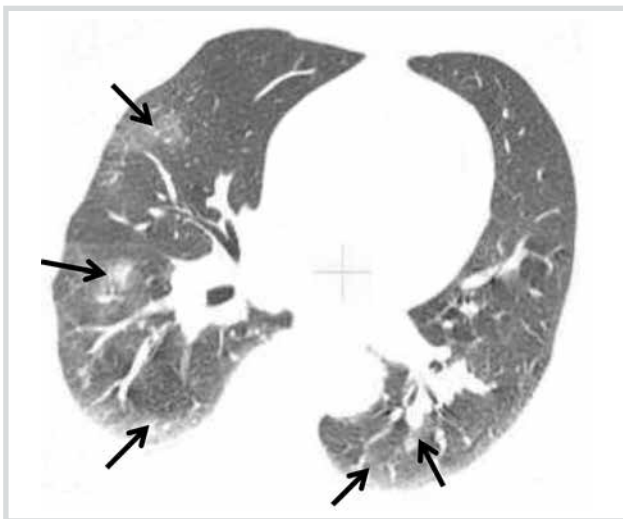


Рис. 2. КТ легких. Множественные очаги изменений (стрелки) в обоих легких по типу «матового» стекла и консолидации.

Fig. 2. Chest CT. Multiple foci of ground-glass opacities and consolidation (arrows) in both lungs.

куляторных нарушений, незначительных воспалительных изменений и вторичной демиелинизации [24].

N. Rouiadji и соавт. [25] опубликовали первое описание геморрагической ОНЭ, ассоциированной с COVID-19. У женщины в возрасте около 60 лет заболевание дебютировало кашлем, повышением температуры тела с последующим нарушением сознания. Диагноз COVID-19 был под-

твержден мазком из носоглотки. Результаты анализа ЦСЖ на бактериальную флору, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, герпеса 3-го типа (*varicella zoster*) и лихорадки Западного Нила отрицательные. Исследование ЦСЖ на COVID-19 по техническим причинам не выполнено. МРТ-исследование (T2 Flair, SWI, контрастирование): в зависимости от режима гипер- и гипointенсивные и накапливающие по периферии контраст очаги в области медиальных ядер таламуса, центральной части и медиобазальных отделов височных долей. На основании клинических и радиологических данных была диагностирована геморрагическая ОНЭ. Пациентке было начато внутривенное введение иммуноглобулина. Стероидные препараты не назначали из-за опасности развития тяжелых дыхательных нарушений. Ведущим патогенетическим фактором данного осложнения у этой больной мог быть «цитокиновый шторм», который описан у других больных с тяжелым течением COVID-19 [17].

Рассеянный склероз (РС)

Роль вирусов в развитии РС обсуждается на протяжении ряда десятилетий. Предполагается, что определенные нейротропные вирусы, вирус Эпштейна—Барр, эндогенные ретровирусы и другие напрямую или опосредованно могут участвовать в развитии и прогрессировании РС. На текущий момент мы не нашли публикаций о сочетании COVID-19 и РС. В то же время в ряде исследований, выполненных в предыдущие годы, отмечается возможная связь между коронавирусами человека и РС. Так, по данным N. Arbouh и соавт. [26], M. Desforges и соавт. [8], РНК HCoV-OC43 достоверно чаще отмечали в головном мозге больных РС, чем в контрольной группе. В головном мозге

больных РС также чаще, чем в контрольной группе, выявляли однонуклеотидные замены в РНК HCoV-OC43, что позволило предположить возможность «адаптации» HCoV-OC43 к «хозяину» с последующим прямым или опосредованным воздействием на головной мозг. Кроме этого, коронавирусы, в частности HCoV-229E и HCoV-OC43, могут вызывать иммунный ответ с перекрестным реагированием с основным белком миелина [27]. Аналогичные данные в отношении HCoV-229E были получены ранее Р. Talbot и соавт. [28]. По результатам их исследования, у больных РС почти 30% линий Т-клеток перекрестно реагировали с антигенами основного белка миелина и антигенами HCoV-229E, в то время как в контрольной группе перекрестную реакцию наблюдали только в 1,3% случаев. Таким образом, на настоящее время вопрос о взаимном влиянии COVID-19 и РС остается открытым.

Поражение периферической нервной системы

Одним из вариантов поражения периферической нервной системы с последующим возможным проникновением инфекции в головной мозг является поражение обонятельных нервов. Ранее экспериментально было установлено, что родственный вирусу SARS-CoV-2 вирус SARS-CoV-1 из носовой полости через обонятельные нервы проникал в полость черепа и далее в головной мозг, вызывая его тяжелое поражение [10]. Л. Мао и соавт. [9] у больных COVID-19 диагностировали нарушения обоняния в 5,1% случаев, при этом несколько чаще у больных с легкой формой заболевания. Последнее может быть связано с затруднениями в выявлении расстройств обоняния у больных с тяжелой формой. По мнению S. Gane и соавт. [29], потеря обоняния может не только предшествовать инфекционным симптомам, но и быть единственным клиническим проявлением COVID-19. Это подтверждается публикацией М. Eliezer и соавт. [30] о том, что значительное снижение или потеря обоняния при отсутствии других клинических и КТ-/МРТ-изменений в носовой полости и носовых ходах может быть единственным ранним признаком COVID-19. По данным Британской ассоциации оториноларингологов [31], в текущей ситуации остро возникшее снижение/утрата обоняния должно рассматриваться как маркер COVID-19. Важно отметить, что нарушения обоняния при COVID-19 в определенной степени отличаются от изменений обоняния при других вирусных заболеваниях, при которых присутствует заложенность носовых ходов. В случаях развития гипосмии при COVID-19 открытым и важным остается вопрос о возможности дальнейшего проникновения вируса через обонятельные пути в головной мозг.

Интересным также являются данные об изменении вкуса. Л. Мао и соавт. [9] выявили изменения вкуса в 5,6% наблюдений, при этом несколько чаще они встречались при легкой, чем при тяжелой форме течения заболевания (7,1 и 3,4%). Различия в частоте, так же как и изменения обоняния, вероятно, нужно интерпретировать с учетом сложности их определения у больных с тяжелой формой. В 1,5% случаев изменения вкуса предшествовали инфекционным симптомам, их частота не различалась между больными с легкой и тяжелой формами заболевания. Открытым остается вопрос о локализации процесса и патогенетических механизмах нарушения вкуса при COVID-19. С учетом того, что ACE2-рецепторы обильно представлены на вкусовой поверхности языка [32], нельзя исключить непосредственное влияние вируса на вкусовые рецепторы и/или на нервные волокна.

Н. Wei и соавт. [33] опубликовали возможный дебют COVID-19 с поражения глазодвигательного нерва у 62-летнего мужчины, который на протяжении 5 дней до появления инфекционных симптомов стал отмечать двоение и изменение положения левого глаза. При неврологическом осмотре были определены птоз и наружная офтальмоплегия слева. При МРТ и МР-ангиографии головного мозга изменений не выявлено. На 2-й день после госпитализации температура тела поднялась до 38,9 °С, появилась дыхательная недостаточность, на КТ легких определена пневмония. Результаты обследования на вирус SARS-CoV-2 оказались положительными, и больному был поставлен диагноз COVID-19 с ТОРС и возможным дебютом в виде невропатии III пары черепных нервов.

Имеется также описание сочетания синдрома Гийена—Барре и COVID-19 [34]. Женщина, 61 года, поступила в стационар в связи со слабостью в ногах и руках. Других клинических симптомов, включая инфекционные проявления, при поступлении не отмечено. В анализах крови при поступлении была лимфопения ($0,52 \cdot 10^9/\text{л}$, $n=1,1-3,2 \cdot 10^9/\text{л}$). Из анамнеза известно, что за 4 дня до появления неврологической симптоматики вернулась из г. Ухань. В больничной истории болезни на основании клинических данных, изменений ЦСЖ и электронейромиографии был диагностирован синдром Гийена—Барре и начато лечение иммуноглобулинами. Во время пребывания в больнице контакта с носителями/больными COVID-19 не было. На 8-й день в стационаре появился сухой кашель, поднялась температура. На КТ легких выявлены изменения в виде «матовых» стеклов, в мазке из ротоглотки обнаружен вирус SARS-CoV-2. Был поставлен диагноз COVID-19, начата комбинированная противовирусная терапия. На 30-й день после поступления пациентка была выписана без соматических и неврологических симптомов. С учетом анамнеза и выраженной лимфопении при поступлении Н. Zhao и соавт. [34] не исключают, что больная была инфицирована вирусом SARS-CoV-2 в г. Ухань, и эта инфекция послужила причиной развития синдрома Гийена—Барре.

Поражение мышечной системы

Необходимо отметить, что ряд вирусных инфекций может сопровождаться непосредственным поражением скелетной мускулатуры [35, 36]. С другой стороны, поражение скелетной мускулатуры может быть вторичным при тяжелой вирусной инфекции, особенно осложненной сепсисом, полиорганной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом [37]. Л. Мао и соавт. [9] на основании повышения креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) диагностировали вовлечение мышечной системы у 10,7% больных с преобладанием при тяжелой форме заболевания (19,3 и 4,8%). В группах с легким и тяжелым течением COVID-19 уровни КФК и ЛДГ были достоверно выше у больных с мышечной слабостью, чем без нее. При этом у больных с мышечными симптомами уровень КФК и ЛДГ был значимо выше при тяжелой форме заболевания, чем в группе с легким течением. Такое распределение позволяет предположить, что причиной поражения мышечной системы могло быть не только непосредственное вирусное воздействие, но и общее тяжелое состояние с метаболическими нарушениями. Повышение лабораторных маркеров, отражающих повреждение скелетной мускулатуры и миокарда при COVID-19, было отмечено Q. Ruan и соавт. [17]. Они, так же как и Л. Мао и соавт.

[9], обратили внимание на связь между тяжестью состояния и повышением миоглобина. Механизмы повреждения скелетных мышц при COVID-19 не вполне ясны. Предположительно, они могут быть связаны с ACE2-рецепторами, которые широко представлены в скелетных мышцах и миокарде [17, 38], экспрессия которых повышается при вирусной инфекции и тяжелом состоянии с повышенным распадом мышечной ткани [37]. Наряду с этим G. Baird и соавт. [39] рассматривают избыточную выработку цитокинов при воспалении в качестве прямого повреждающего фактора мышечной ткани. Не исключается и роль патологической аутоиммунной реакции при поликлональной стимуляции иммунной системы вирусом с перекрестным поражением антигенов скелетной мускулатуры.

Организация помощи больным с неврологическими заболеваниями

Большое значение в условиях пандемии COVID-19 имеет организация помощи больным с неврологическими заболеваниями. Для ряда неврологических заболеваний уже опубликованы рекомендации по маршрутизации пациентов при сочетании заболеваний нервной системы и COVID-19. Все пациенты с неврологической патологией разделяются на 3 группы: 1-я группа — пациенты, не контактировавшие с носителем/больным COVID-19; 2-я группа — пациенты, контактировавшие с носителем/больным COVID-19; 3-я группа — пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19. Принципиально важным для всех трех групп является выполнение всех рекомендаций Росздравнадзора и Минздрава России в связи с пандемией COVID-19.

Организация помощи больным с ОНМК

Разделение больных ОНМК на группы проводится на этапе скорой медицинской помощи, при невозможности — врачами приемного отделения принимающей больницы. Пациенты с расстройствами сознания, речевыми нарушениями при отсутствии родственников или в иных случаях, когда сбор достоверных анамнестических сведений невозможен, относятся ко 2-й группе. Специализированная медицинская помощь каждой группе оказывается в полном объеме в соответствии с приказом Минздрава России №928н от 2012 г. и временными методическими рекомендациями по ведению пациентов с ОНМК в условиях пандемии COVID-19 (версия 2 от 16.04.20). Лекарственная терапия ОНМК при необходимости одновременного лечения COVID-19 проводится с коррекцией на тяжесть вирусной инфекции и спектр принимаемых противовирусных препаратов. При обследовании и ведении больных ОНМК с COVID-19 в непрофильных медицинских учреждениях (инфекционные больницы и др.) максимальное внимание уделяется телемедицинским и иным удаленным консультациям с привлечением профильных специалистов из закрепленных региональных сосудистых центров/первичных сосудистых отделений (РСЦ/ПСО). Пациентам с ишемическим инсультом и COVID-19, поступившим в пределах «терапевтического окна» в непрофильный медицинский стационар, при отсутствии противопоказаний рекомендуется выполнение внутривенной тромболитической терапии под дистанционным/телемедицинским контролем невролога из закрепленного РСЦ/ПСО.

Особое внимание при ведении больных с ОНМК и COVID-19, в том числе после выписки из стациона-

ра, должно уделяться коррекции факторов риска ОНМК, приверженности применению назначенных для этих целей препаратов с учетом их возможного взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19 [<https://www.covid19-druginteractions.org/>].

Артериальная гипертензия (АГ). При госпитализации больного с ОНМК и COVID-19 наличие АГ должно рассматриваться как фактор риска, потенциально осложняющий течение COVID-19. У больных с ОНМК и COVID-19 при стабильном АД не рекомендуется изменять схему антигипертензивной терапии. На текущий момент отсутствуют достоверные данные, что прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (АР) утяжеляет течение COVID-19 или способствует развитию [40, 41]. Более того, согласно исследованию P. Zhang и соавт. [42], применение ингибиторов АПФ или блокаторов АР у больных COVID-19 в условиях стационара, включая отделения реанимации и интенсивной терапии, сопровождается меньшей летальностью, чем у больных, принимающих иные группы антигипертензивных препаратов. Назначение новых антигипертензивных препаратов у больного с COVID-19 должно проводиться с учетом возможного их взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19 [<https://www.covid19-druginteractions.org/>].

Фибрилляция предсердий (ФП). На текущий момент нет данных, что наличие ФП у больных ОНМК и COVID-19 является фактором риска, потенциально осложняющим течение COVID-19. Больные с ОНМК с ФП по назначению врача должны принимать антикоагулянты. Подбор препарата проводит лечащий врач. У больных с ОНМК и COVID-19 с ФП подбор антикоагулянтов должен проводиться с учетом возможного их взаимодействия с препаратами для лечения COVID-19 [<https://www.covid19-druginteractions.org/>].

Сахарный диабет (СД). При госпитализации больного с ОНМК и COVID-19 наличие СД должно рассматриваться как фактор риска, потенциально осложняющий течение COVID-19 [43]. Больные с ОНМК и COVID-19 с СД должны регулярно контролировать уровень глюкозы в крови, поддерживать ее в индивидуальных оптимальных пределах и строго придерживаться подобранной схемы лечения СД. Тяжелое течение COVID-19 у больных с ОНМК и СД может приводить к нестабильности уровня глюкозы и потребовать изменения схемы лечения СД, которое проводится только врачом-эндокринологом. При сочетании ОНМК и COVID-19 с СД гипогликемическая терапия должна проводиться с учетом возможного взаимодействия препаратов [<https://www.covid19-druginteractions.org/>].

Организация помощи больным РС

Для ведения больных РС уже опубликован ряд рекомендаций [44–48]. Вопрос о назначении препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), в условиях пандемии всегда решается индивидуально.

Пациенты 1-й группы должны соблюдать режим самоизоляции и не менять план лечения. Тяжелее COVID-19 протекает у лиц старше 60 лет, и эти пациенты должны соблюдать режим самоизоляции особенно тщательно. На текущий момент нет данных о влиянии COVID-19 на течение РС и результаты лечения. Если РС диагностируется впервые, то назначение инъекционных ПИТРС возможно с момента постановки диагноза. От начала курса терифлу-

номида или диметилфумарата, возможно, следует временно воздержаться из-за потенциального риска лимфопении.

Если больной с высокоактивным РС получает эффективное лечение препаратами второй линии (финголимад, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках), то ему целесообразно продолжить курс в условиях полной самоизоляции. Отмена курса может привести к обострению РС. При развитии обострения возможно проведение стандартного курса пульс-терапии метилпреднизолоном при соблюдении дополнительных рекомендаций для людей, подверженных риску серьезных осложнений от COVID-19. Пациенты с РС, которым планируется смена терапии ПИТРС в связи с неэффективностью и назначением препарата с более сильным иммуносупрессивным действием, должны учитывать наличие пандемии COVID-19 и быть предупреждены обо всех рисках и возможных сроках начала новой терапии ПИТРС 2-й линии и рисках активности заболевания. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, рецепты на ПИТРС можно выписывать сроком на 6 мес. Оптимальна выписка рецепта и доставка препарата на дом.

Пациенты 2-й группы могут продолжать терапию инъекционными ПИТРС 1-й линии (глатирамер ацетат или интерфероны-бета подкожно). Вопрос о продолжении курса препаратов с отчетливым иммуносупрессивным действием или вызывающими лимфопению (терифлуноид, диметилфумарат, финголимад, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин в таблетках) должен решаться индивидуально в зависимости от активности РС. При стабильном состоянии возможен временный перевод на бета-интерфероны, которые обладают противовирусной активностью, или при высокоактивном РС — на натализумаб, системное иммуносупрессивное действие которого наименее выражено. В то же время пока не известно, как блокирование молекул адгезии влияет на течение пневмонии и ТОРС. Больным этой группы не рекомендуется срочно решать вопрос о замене терапии; вопрос об оптимизации курса ПИТРС может быть обсужден после окончания пандемии COVID-19.

Пациентам 3-й группы возможно продолжить терапию инъекционными ПИТРС (глатирамер ацетат или бета-интерфероны), но не рекомендуется назначать новые препараты ПИТРС или менять терапию. В данном случае на первом месте — адекватное лечение COVID-19. В связи с этим в ряде рекомендаций отмечена целесообразность отмены терифлуномида, диметилфумарата, финголимода

с заменой на инъекционные ПИТРС, перенесение сроков повторного введения окрелизумаба, алемтузумаба, кладрибина в таблетках до купирования ТОРС. В случае высокоактивного РС возможно индивидуальное назначение натализумаба; при продолжении курса этого препарата возможно увеличение интервалов между внутривенным введением препарата с 4 до 6 нед.

Отдельно должны обсуждаться подходы к ведению пациентов в возрасте 50 лет и старше (особенно старше 60 лет) с первично или вторично прогрессирующим РС с обострениями, которым проводится терапия окрелизумабом. Начало курса этого препарата желательно отложить, по крайней мере, на несколько месяцев до уменьшения риска заражения COVID-19. Если курс уже проводится, желательно на дому выполнить анализ количества CD19+-клеток в крови и повторное введение препарата отложить на 1—2 мес позже запланированного, если это введение планировалось на апрель—июнь 2020 г. При низком (менее 3%) уровне CD19+-клеток решение о повторном введении препарата можно временно отложить. Все вопросы ведения пациентов с РС должны решаться индивидуально в зависимости от риска COVID-19 и активности РС.

Заключение

Таким образом, новая коронавирусная инфекция — COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы может приводить к вовлечению центральной и периферической нервной системы и мышечной системы. Имеется связь между тяжестью COVID-19 и выраженностью и частотой неврологических нарушений. Выраженные неврологические расстройства преимущественно осложняют тяжелое течение COVID-19 и могут проявляться ОНМК, ОНЭ, синдромом Гийена—Барре. Факторами, потенциально осложняющими течение COVID-19 и способствующими развитию неврологических осложнений, являются АГ, СД, заболевания сердца и хронические заболевания легких. Открытым остается вопрос о влиянии вируса SARS-CoV-2 на течение хронических прогрессирующих неврологических заболеваний, в том числе РС. Будущие исследования помогут ответить на эти вопросы.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. 11 march 2020. <http://www.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
- Liu L, Wang T, Lu J. The prevalence, origin, and prevention of six human coronaviruses. *Viral Sin.* 2016;31(1):94-99. <https://doi.org/10.1007/s12250-015-3687-z>
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ, Butt KM, Wong KL, Chan KW, Lim W, Shortridge KF, Yuen KY, Peiris JS, Poon LL. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003;302(5643):276-278. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- Wang XL, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Nakaoka H, Bai HY, Shan BS, Kan-No H, Kukida M, Chisaka T, Yamauchi T, Higaki A, Mogi M, Horiuchi M. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging Mech Dis.* 2016;2:16024. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.24>

7. Kehoe PG, Wong S, Al Mulhim N, Palmer LE, Miners JS. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid- β and tau pathology. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0217-7>
8. Desforges M, Le Coupance A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194:145-158. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.1127>
10. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264-7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
11. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, Li Z, Deng P, Zhang J, Zhong N, Ding Y, Jiang Y. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1089-1096. <https://doi.org/10.1086/444461>
12. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):342-344. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030638>
13. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92:552-555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
15. Madjid M, Casscells SW. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet.* 2004;364(9442):1309. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17176-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17176-6)
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *JAMA Cardiol.* 2020;e200950. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
18. Abdelrahman HS, Safwat AM, Alsagheir MM. Acute necrotizing encephalopathy in an adult as a complication of H1N1 infection. *BJR Case Rep.* 2019;5(4):20190028. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20190028>
19. Лунева И.Е., Полищук Р.В., Чернобаева Л.С., Бормин А.А., Антипят Н.А., Рябинкина Ю.В., Пиралов М.А. Острый некротический энцефалит, ассоциированный с вирусом гриппа, у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(4):101-105. Luneva IE, Polishchuk RV, Chernobaeva LS, Bormin AA, Antipiat NA, Ryabinkina YuV, Piradov MA. Influenza-associated acute necrotizing encephalitis in an adult. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(4):101-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121100>
20. Koh JC, Murugasa A, Krishnappa J, Thomas T. Favorable outcomes with early interleukin 6 receptor blockade in severe acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Pediatr Neurol.* 2019;98:80-84. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.009>
21. Lin YY, Lee KY, Ro LS, Lo YS, Huang CC, Chang KH. Clinical and cytokine profile of adult acute necrotizing encephalopathy. *Biomed J.* 2019;42(3):178-186. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.01.008>
22. Chaves AJ, Vergara-Alert J, Busquets N, Valle R, Rivas R, Ramis A, Darji A, Majó N. Neuroinvasion of the highly pathogenic influenza virus H7N1 is caused by disruption of the blood brain barrier in an avian model. *PLoS One.* 2014;9(12):e115138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115138>
23. Liang W, Shao Y, Cui Y, Wu S, Lu F, He J, Wang Y, Han X, Mang J, Xu Z. Teaching NeuroImages: Radiographic evolution in an adult case of acute necrotizing encephalopathy. *Neurology.* 2018;91(5):490-491. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005909>
24. Adams JH, Jennett WB. Acute necrotizing encephalitis: a problem in diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1967;30(3):248-260. <https://doi.org/10.1136/jnnp.30.3.248>
25. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020:201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
26. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol.* 2000;74(19):8913-8921. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000>
27. Boucher A, Desforges M, Duquette P, Talbot PJ. Long-term human coronavirus-myeelin cross-reactive T-cell clones derived from multiple sclerosis patients. *Clin Immunol.* 2007;123(3):258-267. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.02.002>
28. Talbot PJ, Paquette JS, Ciurli C, Antel JP, Ouellet F. Myelin basic protein and human coronavirus 229E cross-reactive T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(2):233-240. <https://doi.org/10.1002/ana.410390213>
29. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020.
30. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Eloit C. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;10.1001/jamaoto.2020.0832. doi:10.1001/jamaoto.2020.0832. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
31. ENT UK. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. Accessed March 30, 2020. [https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss of sense of smell as marker of COVID.pdf](https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf)
32. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
33. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *J Neurol.* 2020. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09773-9>
34. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020. [Epub ahead of print]. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
35. Arbustini E, Porcu E, Bellini O, Grasso M, Pilotto A, Dal Bello B, Morbini P, Diegoli M, Gavazzi A, Specchia G, Tavazzi L. Enteroviral infection causing fatal myocarditis and subclinical myopathy. *Heart.* 2000;83(1):86-90. <https://doi.org/10.1136/heart.83.1.86>
36. Kiselnik D, Wolak A, Abu-Shakra M, Basok A. Acute myocarditis and myopathy as presenting manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(8):524-525.
37. Senger D, Erbguth F. Critical illness myopathy and polyneuropathy. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2017;112(7):589-596. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0339-0>
38. Fernandes T, Hashimoto NY, Oliveira EM. Characterization of angiotensin-converting enzymes 1 and 2 in the soleus and plantaris muscles of rats. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(9):837-842. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500088>
39. Baird GS, Montine TJ. Multiplex immunoassay analysis of cytokines in idiopathic inflammatory myopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):232-238.
40. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
41. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns reusing RAAS antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
42. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, Liu YM, Zhao YC, Huang X, Lin L, Xia M, Chen MM, Cheng X, Zhang X, Guo D, Peng Y, Ji YX, Chen J, She ZG, Wang Y, Xu Q, Tan R, Wang H, Lin J, Luo P, Fu S, Cai H, Ye P, Xiao B, Mao W, Liu L, Yan Y, Liu M, Chen M, Zhang XJ, Wang X, Touyz RM, Xia J, Zhang BH, Huang X, Yuan Y, Rohit L, Liu PP, Li H. Association of inpatient use of Angiotensin converting enzyme inhibitors and

- Angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
43. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, Ritchey M, Roguski K, Skoff T, Ussery E. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus disease 2019 — United States, February 12—March 28, 2020. *April 3*. 2020;69(13):382-386. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e2.htm>
44. British Association of Neurologists https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19.pdf
45. Italian MS Society <https://www.aism.it/sites/default/files/ComunicazioneGdSSINSM-Coronavirus.pdf>
46. International Federation of MS Societies (IFMSS) <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/03/MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS.docx-1.pdf>
47. ABN guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the threat of a coronavirus epidemic https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDBA684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_APPROVED_11_March.pdf
48. Coronavirus SARS-CoV-2: Hinweise zur Anwendung von MS-Immuntherapeutika Stellungnahme des Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V. https://docviewer.yandex.ru/view/270770647/?*=0E%2FApWjWNfB2zn6cGNK-kuiK%2BTit7InVybcI6InlhLW1haWw6Ly8xNzE5ODEyMTA3NzAyOD-12OTMvMS4yIiwidG10bGUiOiJLS05NU19TdGVsbHVuZ25haG11X01T-LU1tbXVudGhlcmFwZXV0aWthX0NvdmlkLTE5X3dlY19mcmVpLnBkZi-IsIm5vaWZyYW11IjpmYWxzZSwidWlkIjoiMjcwNzcvNjQ3IiwidHMiO-jE1ODU5MDU5MDMyODcsInl1IjoiNTY0NjkxODYwMTUyNzA2M-TE3MCJ9

Поступила 21.04.20

Received 21.04.20

Принята к печати 30.04.20

Accepted 30.04.20