

Нейропротективная терапия неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19

Ю. Л. ЛУКЬЯНОВА^{1,2}, С. А. ЛУКЬЯНОВ³, К. Г. ШАПОВАЛОВ^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Российская Федерация

² ГУЗ Городская клиническая больница №1 МЗ Забайкальского края, Чита, Российская Федерация

³ ГУЗ «Краевая инфекционная больница» МЗ Забайкальского края, Чита, Российская Федерация

Neuroprotective Therapy for Neurological Complications of the Novel Coronavirus Infection COVID-19

JULIA L. LUKYANOVA^{1,2}, SERGEY A. A. LUKYANOV³,
KONSTANTIN G. SHAPOVALOV^{1,2}

¹ Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai, Chita, Russian Federation

³ Regional Infectious Diseases Hospital of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai, Chita, Russian Federation

Резюме

COVID-19 — глобальная проблема современности, ключевой проблемой нового заболевания является острая гипоксемическая дыхательная недостаточность и ассоциированная с ней органная дисфункция. Важной характеристикой COVID-19 является поражение нервной системы, что обуславливает особенности клиники, а в случае развития сосудистых осложнений (ишемический инсульт, энцефалопатия, делирий) ухудшает прогноз заболевания. В статье представлен опыт крупного Российского моностационара по наблюдению и лечению больных COVID-19 с неврологическими осложнениями, представлена перспектива нейропротективной терапии у данной категории больных.

Ключевые слова: COVID-19; острая дыхательная недостаточность; ишемический инсульт; энцефалопатия; внутричерепное кровоизлияние; ДВСК-синдром; нейропротекция, цитофлавин.

Для цитирования: Лукьянова Ю. Л., Лукьянов С. А., Шаповалов К. Г. Нейропротективная терапия неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 32–38. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-32-38.

Abstract

COVID-19 is a global contemporary issue. Acute hypoxic respiratory failure and associated multiple organ dysfunction are the basics of the new disease pathogenesis. An important characteristic of COVID-19 is the damage to the central nervous system, which determines the peculiarities of the clinical course. In the case of vascular complications (ischemic stroke, encephalopathy, delirium) the prognosis of the disease is more severe. The article presents the experience of a large Russian monohospital in observation and treatment of patients with COVID-19 and neurological complications. It also shows the prospect of neuroprotective therapy in this category of patients.

Keywords: COVID-19; acute respiratory failure; ischemic stroke; encephalopathy; intracranial hemorrhage; DIC; neuroprotection; cytoflavin.

For citation: Lukyanova Yu. L., Lukyanov S. A., Shapovalov K. G. Neuroprotective therapy for neurological complications of novel coronavirus infection COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 1–2: 32–38. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-32-38.

Введение

Декабрь 2019 г. ознаменовался вспышкой новой коронавирусной инфекции в Китае с эпицентром в провинции Хубэй (г. Ухань). Международный комитет по таксономии вирусов обозначил

возбудителя инфекции — SARS-CoV-2 [1]. Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, относится к линии Beta-CoV B. Вирус отнесён ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Горького, д. 39-а, Читинская ГМА, г. Чита, Российская Федерация, 672000.

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 39-a Gorkogo st., Chita State Medical Academy, Chita, 672000 Russian Federation.

семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV) [1]. Появление и достаточно быстрое распространение COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Наиболее распространённым клиническим проявлением коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония. В 3–4% случаев поражение лёгких сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2–6]. Также накоплены данные о различных неврологических осложнениях инфекции: вторичных патологических состояниях, развивающихся в результате гипоксемической дыхательной недостаточности при тяжёлом течении вирусной пневмонии, а также вследствие нарушений свертывающей системы крови, приводящих к высокому риску тромбообразования и развитию смертельных осложнений. Отмечено, что большему риску подвержены пациенты пожилого и старческого возраста с фоновой патологией (сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь и другая сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания органов дыхания) [1, 3, 5–7], у которых инфекция протекает более тяжело, с развитием двусторонней субтотальной или тотальной пневмонии и присоединением полиорганных, зачастую — неврологических осложнений [8–15]. А поскольку нервная ткань является самой кислородозависимой структурой в организме человека, развитие синдрома острой дыхательной недостаточности с десатурацией крови менее 88% приводит к выраженным нарушениям функции ЦНС [16–19].

Согласно результатам когортного исследования, проведённого в Ухани [20], у 36,4% пациентов с COVID-19 (78 из 214) наблюдались разные неврологические нарушения: снижение обоняния и вкуса (аносмия и дисгевзия), головокружение, головная боль, тошнота, судорожный синдром, нарушение чувствительности, спутанность сознания. Данные симптомы чаще сопровождали тяжёлые формы заболевания и в ряде случаев возникали на ранних стадиях болезни — до развития респираторных нарушений, требующих искусственной вентиляции лёгких [16, 18–20]. Группа учёных из Китая с помощью метода МРТ-трактографии выявила нарушение микроструктурной и функциональной целостности мозга, в частности признаки отёка в области обонятельной коры, гиппокампа, извилины Гешля, Роландовой борозды, островка и поясной извилины. Клинически это проявляется снижением обоняния и нарушениями памяти [13].

У пожилых и пациентов старческого возраста начало инфекционного заболевания может сопровождаться помрачением сознания в виде де-

лирия, развитие которого возможно также и по мере прогрессирования заболевания [16]. В Бразильском исследовании под руководством F. B. Gazez приняли участие 707 пациентов с COVID-19 в возрасте от 50 лет. В 33% случаев диагностирован делирий, в группе умерших пациентов доля больных с клиникой делирия достигала 55%. Таким образом, развитие делирия ассоциировано с госпитальной летальностью, увеличением сроков госпитализации, в том числе нахождением пациентов в ОРИТ и необходимости протезирования функции дыхания, а также утяжелением прогноза заболевания [10].

Тяжёлым неврологическим осложнением COVID-19 является инсульт по ишемическому или геморрагическому типу. Согласно отчёту из Ухани [20], частота данного осложнения составляет 2,8%. У пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции инсульт случался чаще — в 5,7% случаев, в то время как у пациентов с лёгкими формами болезни частота осложнения составляла 0,8% [20]. Ряд исследований [11–14] подтверждает данную частоту нарушений мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19, причём риск подобных осложнений выше в группе пожилых больных с предшествующей фоновой сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией [11, 14, 15]. Патогенетически острые церебральные события связаны с явлениями цитокинового шторма и развитием ДВСК-синдрома [14]. Преобладающим является ишемический тип инсульта (83,7%). Внутречерепные кровоизлияния возникают гораздо реже (до 0,5%), по типу спонтанных (не связанных с сосудистыми мальформациями) субарахноидальных кровоизлияний и часто ассоциированы с проводимой антикоагулянтной терапией [12]. Таким образом, COVID-19 является значительным фактором риска развития госпитального инсульта [9, 11].

К другим, менее частым неврологическим осложнениям НКИ, относятся энцефалит, эпилепсия, синдром Гийена–Барре [16, 18–22]. При анализе лабораторных данных было выявлено, что пациенты с тяжёлыми неврологическими осложнениями характеризуются более высоким, чем у остальных пациентов, уровнем D-димеров и более низким уровнем лимфоцитов [23].

Таким образом, ранняя диагностика вторичных неврологических осложнений при коронавирусной инфекции и своевременное начало нейропротекторной терапии способствует облегчению течения инфекционного процесса и как следствие — улучшению прогноза для пациентов.

Одним из препаратов для нейропротекции является цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), состоящий из двух метаболитов — янтарной кислоты в виде Na,N-метилглутаммония сукцината и рибоксина, и двух кофер-

ментов — рибофлавина (B2) и никотинамида (PP). Препарат обладает свойствами метаболического корректора, активирует систему антиоксидантной защиты и оказывает выраженное положительное воздействие на клеточные энергетические процессы. Никотинамид и рибофлавин усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты, которая в свою очередь инактивирует пероксидазы в митохондриях и повышает активность NAD-зависимых ферментов.

Цель исследования — анализ частоты неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности их коррекции в условиях инфекционного моностационара в г. Чита.

Материал и методы

Исследование проведено на базе инфекционного моностационара для лечения больных новой коронавирусной инфекцией, организованного в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Чита). Моностационар рассчитан на 340 коек, 40 из которых — реанимационные. В составе имеются 6 инфекционных отделений, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам всех возрастных категорий, беременным женщинам, роженицам и родильницам.

Проанализированы данные пациентов, получивших лечение в инфекционном моностационаре в период с 3 апреля по 31 августа 2020 г. Протокол ЛЭК № 103 от 20.10.2020.

Критерии включения в исследование:

- подтверждённый/вероятный диагноз новой коронавирусной инфекции (U07.1/ U07.2);
- пневмония с поражением лёгких, характерным для новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с объёмом вовлечения лёгочной ткани не менее 25% (КТ-2, КТ-3, КТ-4, согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ);
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования:

- тяжёлая иммуносупрессия: ввиду ВИЧ-инфекции, длительного приёма ГКС (>10 мг преднизолона/сутки) и/или цитостатиков, в т. ч. после трансплантации органов;
- наличие онкологического заболевания (в т. ч. лимфомы, множественной миеломы) или злокачественного заболевания кроветворной системы (лейкоз) в качестве основного заболевания, в активной форме или со сроком ремиссии менее 5 лет.

Статистическая обработка данных включала анализ отчётных данных, полученных из электронной медицинской системы «Ариадна» и методика хи-квадрат (Пирсона).

Результаты и обсуждение

Для решения поставленной задачи проанализированы результаты 5-месячной работы инфекционного моногоспиталя. Так, было пролечено 2259 человек, из них умерли 97 пациентов. Общая госпитальная летальность составила 4,3%, летальность от COVID-19 — 2,1%. Соотношение мужчин и женщин составило 1039 (46%) и 1220 (54%) человек, соответственно, при этом распределение по возрастным категориям всех заболевших составило:

- дети до 15 лет — 259 (11,5%) человек;
- молодые пациенты (16–44 года) — 474 (21%) человека;

- пациенты среднего возраста (45–59 лет) — 632 (28%) человека;

- пациенты пожилого возраста (60–74 года) — 576 (25,5%) человек;

- пациенты старческого возраста (старше 75 лет) — 318 (14%) человек.

Анализ наличия неврологических осложнений COVID-19 выявил, что наиболее часто они отмечались у пациентов пожилого и старческого возраста.

Развитие неврологических осложнений было связано с выраженным синдромом вирусной интоксикации, гипоксемической острой дыхательной недостаточностью, синдромом полиорганной недостаточности на фоне обширного поражения лёгких, течением ДВСК-синдрома с тромботическими осложнениями, декомпенсацией тяжёлой коморбидной патологии (гипертонической болезни, сахарного диабета, онкопатологии, цирроза печени различной этиологии, алкогольной поливисцеропатии и пр.).

Среди всех больных число пациентов с неврологическими осложнениями составило 4,3% (97 пациентов) у которых наиболее часто отмечались:

- декомпенсация атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии — 65 (67%) пациентов;
- сосудистый делирий и сенильный психоз — 17 (17,5%) пациентов;
- ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу — 12 (12,3%) пациентов;
- декомпенсация алкогольной энцефалопатии с развитием судорожного синдрома — 10 (10,3%) пациентов.

Проведён анализ данных 60 пациентов старшей возрастной группы (31 мужчина и 29 женщин), госпитализированных в ОРИТ в июне–июле 2020 года с тяжёлым вариантом течения COVID-19.

Выявлено, что при исходно сопоставимых характеристиках по поло-возрастной структуре и потребности в респираторной поддержке, у пациентов, имевших неврологические осложнения, был статистически значимо более высоким показатель 30-дневной летальности (таблица).

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжёлым вариантом течения COVID-19 более высокий риск развития осложнений со стороны ЦНС, которые в свою очередь влияют на показатель 30-дневной летальности.

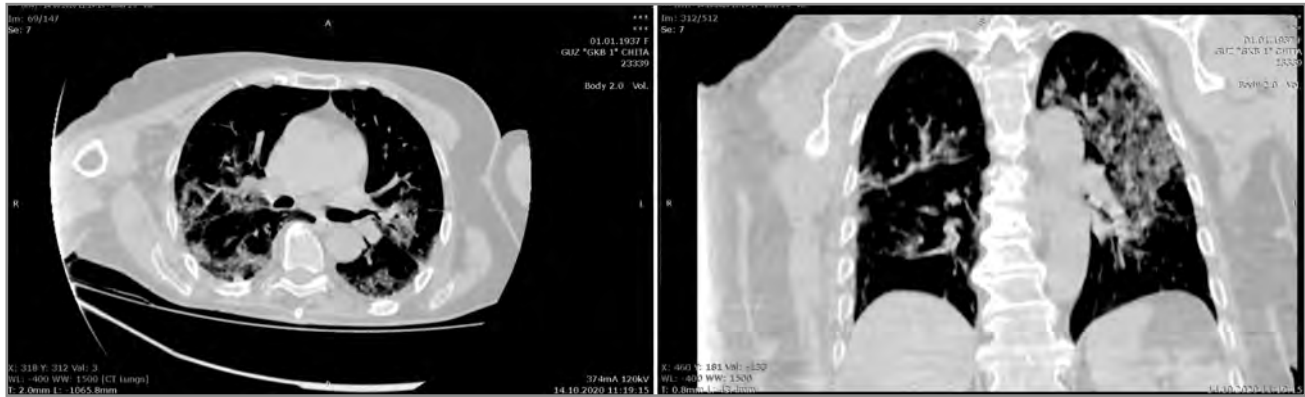
В качестве иллюстрации приведем **клиническое наблюдение**.

Пациентка X. 83 года, была доставлена бригадой СМП и госпитализирована в ОРИТ с клиникой дыхательной недостаточности, очаговым неврологическим дефицитом. Состояние при поступлении расценивалось как тяжёлое, как за

Сравнительная характеристика клинических групп пациентов в ОРИТ ($M \pm m$)

Comparative characteristics of patients' clinical groups in the ICU ($M \pm m$)

Показатели	Больные COVID-19 без неврологических осложнений ($n=45$)		Больные COVID-19 с неврологическими осложнениями ($n=15$)		p (χ^2)
	n	%	n	%	
Средний возраст больных, лет	61,8 $\pm$ 13,7		65,7 $\pm$ 11,6		0,1
Соотношение мужчин/ женщин	24/ 21	53,3/ 46,7	9/ 6	60/ 40	0,1
Нуждались в респираторной поддержке (НВЛ/ИВЛ)	45	100%	15	100%	n/a
30-дневная летальность	16	35,5%	10	66,6%*	0,036



Компьютерная томография органов грудной полости
CT of the chest

счёт гипоксемической ОДН, так и за счёт эпизода гиперактивного сосудистого делирия.

Диагноз при поступлении: основной U07.1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлая форма. **Конкурирующий:** Ишемический инсульт (неуточнённый) в бассейне левой средней мозговой артерии от 05.10.2020. Центральный умеренный тетрапарез. Бульбарный синдром. Атеросклероз церебральных артерий. **Фоновый:** Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4, ХСН II, 3 ФК с неуточнённой ФВ. **Осложнение:** Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжёлое течение, КТЗ. ОДН 1. **Сопутствующий:** Атеросклероз аорты, магистральных артерий.

При поступлении на КТ ГМ диагноз ОНМК исключён, выявлены атрофические изменения головного мозга, атеросклероз артерий.

При проведении КТ ОГК: застойные изменения в лёгких. Двусторонний малый гидроторакс. Диффузный пневмосклероз.

На ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 100 в мин. удлинённый QT, нарушения процессов реполяризации, признаки гипертрофии обоих желудочков. На ЭХО-ЭГ атеросклеротическое поражение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов, регургитация аортальная 0–1 ст., митральная 2 ст., тиккуспидальная 2 ст., Умеренная лёгочная гипертензия. Нарушение диастолической функции ЛЖ гипертрофического типа.

По данным УЗИ плевры на 3-и сутки нахождения в ОРИТ выявлены: атеросклеротическое поражение стенок аорты, створок аортального и

митрального клапанов, аортальная регургитация 0–1 ст., митральная регургитация 2 ст., тиккуспидальная регургитация 2 ст., умеренная лёгочная гипертензия, нарушение диастолической функции ЛЖ гипертрофического типа. **УЗИ плевры:** малый гидроторакс с двух сторон, в плевральных полостях свободная жидкость: в правой 20–30 мл, в левой — 30–40 мл жидкости. **На КТ ГМ** — умеренные признаки атрофии, хронической ишемической болезни головного мозга.

Из лабораторных данных: при поступлении АЧТВ 45,3, снизившееся на фоне проводимой терапии к 5-му дню госпитализации до нормальных значений. При этом не отмечалась динамика уровня МНО (1,2–1,22 ед) и фибриногена по Клаусу — на уровне 4,8 г/л, уровень фибриногена D снизился с 7,8 г/л в первые сутки до 5,7 г/л на 5-е сутки госпитализации, СРБ нормализовался к 5-м суткам лечения. К 3-м суткам наблюдения отмечена нормализация показателей мочевины (с 14,5 мМ/л при поступлении до 7,3 мМ/л).

На 10-й день госпитализации на КТ ОГП отмечалось что на фоне умеренных фиброзных и интерстициальных, застойных изменений в динамике появилось множество свежих матовых стекол с компонентом утолщённого междолькового интерстиция и умеренными признаками консолидации. Плевральный выпот справа до 100 мл, слева — до 50 мл, средостение не расширено, в полости перикарда выпота нет, внутригрудные лимфоузлы увеличены до 14 $\times$ 8 мм. Отмечены признаки остеохондроза, спондилоартроза, деформирующего спондилеза грудного отдела по-

звоночника. Данных за костную деструкцию не выявлено. *Заключение:* высокая вероятность COVID-19. Признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии. КТ-3. Признаки стойких изменений в лёгких. Двусторонний малый гидроторакс (см. рисунок).

Схема терапии включала: Caps. Pentanedioic acid imidazolyl ethanamide (Ingavirin) 0,09 1 капсула 1 раз в сутки. Pulv. Ceftriaxoni 2,0 + Sol. Natrii chloride 0,9% — 100,0 в/в кап 1 раз в сутки. Tab. Azytromycini 0,25 по 1 таб. 1 раз в сутки. Sol. Heparini natrii 5000 Ед п/к 4 раза в сутки 3 дня, далее — Sol. Enoxiparini 0,4 п/к 2 раза в сутки. Sol. Magnii sulfatis 25% — 10,0 + Sol. Natrii chloride 0,9% — 200,0 в/в кап. 1 раз в сутки. Sol. Cytoflavini 10,0 + Sol. Natrii chloride 0,9% — 200,0 в/в кап. 1 раз в сутки (5 дней). Sol. Haloperidoli 0,3 в/м 2 раза в сутки. Tab. Betagistini 0,024 по 1 таб. 2 раза в сутки. Tab. Ambroxoli 0,03 по 1 таб. 3 раза в сутки. Инсуффляция кислорода через лицевую маску в низкотоочном режиме 5–7 л/мин.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, в связи с чем на 6-е сутки госпитализации она была переведена на отделение для дальнейшего лечения. Дыхательная недостаточность и церебральная симптоматика постепенно регрессировали.

Больная была выписана на амбулаторный этап с заключительным **клиническим диагнозом:** *Основной:* U07.1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлая форма. *Фоновый:* Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4, ХСН II, 3 ФК (ФВ 61%). *Осложнение:* Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжёлое течение, КТ3. ОДН I. *Сопутствующий:* Атеросклероз аорты, мозговых артерий. Атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия 3 ст., декомпенсация. Последствия перенесённых ОНМК неизвестного генеза и давности с формированием атрофических изменений головного мозга. Церебральный сосудистый криз от 05.10.2020. Выраженное когнитивное расстройство комбинированного типа. Умеренный центральный тетрапарез с преобладанием справа. Псевдобульбарный синдром. Выраженный вестибуло-атактический синдром.

На сегодняшний день накоплен внушительный мировой клинический опыт ведения больных с неврологическими осложнениями течения COVID-19 [21, 24–37], анализ которого показывает, что тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции подразумевает не только тяжёлую дыхательную недостаточность, но и полиорганность поражения, в первую очередь — с вовлечением ЦНС.

Поражение головного мозга, по данным ряда исследований [3, 8, 17, 19, 38–40], происходит в результате мультифакториального воздействия — гипоксической церебральной ишемии на фоне ОДН, изменения гемореологических свойств крови вследствие течения ДВСК-синдрома, «цитокинового шторма», а также нейротропных свойств вируса SARS-CoV-2 (экспрессия нейронами коры, подкорковых ганглиев, а также нейроглией рецепторов к ангиотензин-превращающему ферменту-2, что обеспечивает внутриклеточную инвазию вируса).

Стандарт лечения новой коронавирусной инфекции на сегодняшний день ещё не разработан. Постоянно обновляющиеся временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 в каждой их версии включают положение о том, «лечение сопутствующих заболеваний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям» [1].

Полученные в ходе ряда исследований данные о неврологических осложнениях тяжёлого течения COVID-19 демонстрируют необходимость назначения нейропротекции у пациентов с уже развившимся поражением ЦНС, а также у коморбидных пациентов с факторами риска развития подобных состояний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, васкулиты и пр.)

Неврологические осложнения инфекционного генеза (энцефалопатия различных видов, ОНМК любого генеза, вторичный судорожный синдром), в том числе описанные при COVID-19, являются показаниями для назначения препарата Цитофлавин [1, 42–47]. Препарат внесён в актуальные клинические рекомендации по лечению ОНМК и в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Выводы

У пациентов с тяжёлым вариантом течения COVID-19, в большей степени пожилого и старческого возраста, отмечается высокий риск развития осложнений со стороны ЦНС.

Включение Цитофлавина в схемы терапии пациентов с COVID-19 в качестве нейропротекторной терапии неврологических осложнений улучшает прогноз течения заболевания.

Литература/References

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации, версия 7 от 03.06.2020 МЗРФ. [Электронный ресурс]. — URL: http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_030620.pdf. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii, versiya 7 ot 03.06.2020 MZRF [Elektronnyj resurs]. — URL: http://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_030620.pdf. (in Russian)]
- Alhazzani W, Moller M.H., Arabi Y.M. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 854–887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. Epub 2020 Mar 28.
- Calvo C, López-Hortelano M. G., Carlos Vicente J. C. d. et al. Recommendations on the Clinical Management of the COVID-19 Infection by the «new Coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association Working Group. *An Pediatr (Barc).* 2020; 92 (4): 241.e1–241.e11. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001.
- Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. — [Web]. — URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novelcoronavirusinfection/symptoms.html> 8. CDC. 2019
- Chan K.W., Wong V.T., Tang S.Ch.W. et al. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and Guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020; 48 (3): 737–762. doi: 10.1142/S0192415X20500378.
- Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance, World Health Organization. 2020.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30.
- Bojti P.B., Stang R., Gunda B. et al. Effects of COVID-19 pandemic on acute ischemic stroke care. A single-centre retrospective analysis of medical collateral damage. *Orv Hetil.* 2020. Aug; 161 (34): 1395–1399. doi: 10.1556/650.2020.31936.
- Escalard S., Chalumeau V., Escalard C. et al. Early Brain imaging shows increased severity of acute ischemic strokes with large vessel occlusion in COVID-19 patients. *Stroke.* 2020; Aug. 19. 51 (11): 3366–3370. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031011. Epub 2020 Aug 19.
- Garcez E.B., Aliberti M.J.R., Poco P.C.E. et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68 (11): 2240–2446. doi: 10.1111/jgs.16803. Epub 2020 Sep 5.
- Lishan H., Guanwen L., Li T. et al. Special Attention to Nurses' Protection During the COVID-19 Epidemic *Crit Care.* 2020; 27: 24 (1): 120. doi: 10.1186/s13054-020-2841-7.
- Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J. et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke.* 2020. Sep.51 (9): e227–e231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265. Epub 2020 Aug 6.
- Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine.* 2020; 130: 304–309. doi:10.20452/pamw.152722020.
- Mash B. Primary Care Management of the Coronavirus (COVID-19). *Afr Fam Pract.* 2020; 62 (1): e1–e4. doi: 10.4102/safp.v62i1.5115.
- Perrin P., Collongues N., Baloglu S. et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021; 28 (1): 248–258. doi: 10.1111/ene.14491. Epub 2020 Oct 5.
- Dénes A., Allan S., Hortobágyi T., Smith C. Studies on inflammation and stroke provide clues to pathomechanism of central nervous system involvement in COVID-19. *Free Neuropathology.* 2020; 1: 16. doi: 10.17879/freeneuropathology-2020-2818.
- Galanopoulou A.S., Ferastraaru V., Correa D.J., Cherian K., Duberstein S., Gursky J., Hanumanthu R., Hung C., Molinero I., Khodakivska O., Legatt A.D., Patel P., Rosengard J., Rubens E., Sugrue W., Yozawitz E., Mehler M.F., Ballaban-Gil K., Haut S.R., Moshé S.L., Boro A. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia Open.* 2020; 5 (2): 314–324. doi:org/10.1002/epi4.12399e.
- Lupia T., Scabbini S., Pinna S.D. et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 21: 22–27. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021. Epub 2020 Mar 7.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaeger K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhirim S., Fifi J.T. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382: e60. doi:10.1056/NEJMc2009787.
- Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behavior Immun.* 2020; 87: 18–22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Berger J. R. COVID-19 and the Nervous System. *J Neurovirol.* 2020 Apr; 26 (2): 143–148. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5.
- Kvernland A., Kumar A., Yaghi S. et al. Anticoagulation use and hemorrhagic stroke in SARS-CoV-2 patients treated at a New York. *Healthcare System Neurocrit Care.* 2020. Aug. 34 (3): 748–759. doi: 10.1007/s12028-020-01077-0. Epub 2020 Aug 24.
- Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurología (Engl Ed).* 2020; 35 (5): 318–322. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.015.
- Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А., Белова А.Е. Фармакологическая коррекция гемореологических нарушений у больных с острыми респираторными вирусными инфекциями. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76 (8): 43–46. [Mikhajlova E.V., Danilov A.N., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Dubovitskaya N.A., Belova A.E. Farmakologicheskaya korrektsiya gemoreologicheskikh narushenij u bol'nykh s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2013; 76 (8): 43–46. (in Russian)]
- Beyrouiti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.E., Goh Y.Y., Humphries E., Jager H.R., Losseff N.A., Perry R.J., Shah S., Simister R.J., Turner D., Chandratheva A., Werring D.J. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91 (8): 889–891. jnnp-2020-323586. doi:10.1136/jnnp-2020-323586.
- Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. Retrieved April 2, 2020. from <https://www.cureus.com/articles/29414-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy>.
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy *JAMA.* 2020; 323 (16): 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- Kaijin X., Hongliu C., Yihong Sh. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): The Zhejiang Experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020; 49 (1): 147–157. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. doi:10.1002/jmv.25728.
- Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an mri-based 3-month follow-up study. *E Clin Med.* 2020. Aug. 25: 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484. Epub 2020 Aug 3.
- 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 Neurology.* 2020; e201127. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Mishra A.K., Sahu K.K., George A.A. Cerebrovascular events in COVID-19 patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 Jun; 90 (2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1341.
- Novel Coronavirus [Web]. — URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
- Peng W., Xinxin H., Eric H. Y. et al. Real-time Tentative Assessment of the Epidemiological Characteristics of Novel Coronavirus Infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (3): 2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
- von Weyhern C.H., Kaufmann L., Neff F., Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet.* 2020 Jun 20; 395 (10241): e109. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31282-4. Epub 2020 Jun 4.
- Zangrillo A., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc.* 2020. Apr.; 23. Online ahead of print.
- Zhang J., Zhou L., Yang Y., Peng W., Wang W., Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (3): e11–e12. doi: 10.1016/S2213-2660(20)30071-0.
- Poyiadji N., Shahin G., Nouhjaime D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology.* 2020; 296 (2) E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziakas G., Dimopoulos M.A. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology.* 2020; 10. 1002/ajh.25829. doi:10.1002/ajh.25829.
- Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., Wang C., Zhao J., Sun X., Tian R., Wu W., Wu D., Ma J., Chen Y., Zhang D., Xie J., Yan X., Zhou X., Liu Z., Wang J., Du B., Qin Y., Gao P., Qin X., Xu Y., Zhang W., Li T., Zhang F., Zhao Y., Li Y. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- Исаков В. А., Коваленко А. Л., Мартынова О. В., Туркин В. В., Макаров В. И. Эффективность цитофлавина в терапии энцефалопатий у больных нейроринфекциями Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55 (1–2): 36–41. [Isakov V. A., Kovalenko A. L., Martynova O. V., Turkin V. V., Makarov V. I. Effektivnost' tsitoflavina v terapii entsefalopatij u bol'nykh nejroinfektsiyami Antibiotiki i Khimioter. 2010; 55 (1–2): 36–41. (in Russian)]

42. *Карташова Е.А., Романцов М.Г., Сарвилина И.В.* Влияние цитофлавина на молекулярные механизмы развития гипертензивной энцефалопатии у пациентов с систолической артериальной гипертензией. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014; 77 (6): 18–23. [Kartashova E.A., Romantsov M.G., Sarvilina I.V. Vliyaniye tsitoflavina na molekulyarnye mekhanizmy razvitiya gipertenzivnoj entsefalopatii u patsientov s sistolicheskoy arterial'noj gipertenziej. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2014; 77 (6): 18–23. (in Russian)]
43. *Конькова-Рейдман А.Б., Ратникова Л.И.* Нейроиммунные аспекты патогенеза и нитрооксиднегативная модификация патогенетической терапии клещевых нейроинфекций. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 112 (2): 40–45. [Kon'kova-Rejdmann A.B., Ratnikova L.I. Nejroimmunnye aspekty patogeneza i nitroksidnegativnaya modifikatsiya patogeneticheskoy terapii kleshchevykh nejroinfektsij. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2012; 112 (2): 40–45. (in Russian)]
44. *Маджидова Е.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М.* Динамика проявлений хронической ишемии мозга в процессе лечения цитофлавином. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 9: 57–62. [Mazhidova E.N., Usmanova D.D., Bajtursunova Zh.M. Dinamika proyavlenij khronicheskoy ishemii mozga v protsesse lecheniya tsitoflavinom. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2012; 9: 57–62. (in Russian)]
45. *Селезнёва А.Г., Петрова А.Г.* Опыт применения цитофлавина в составе комплексной терапии у больных клещевым энцефалитом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2012; 7: 68–69. [Selezneva A.G., Petrova A.G. Opyt primeneniya tsitoflavina v sostave kompleksnoj terapii u bol'nykh kleshchevym entsefalitom. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova 2012; 7: 68–69. (in Russian)]
46. *Скрипченко Н.В., Егорова Е.С.* Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 111 (9): 28–31. [Skrichenko N.V., Egorova E.S. Primenenie tsitoflavina v kompleksnoj terapii nejroinfektsij u detej. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2011; 111 (9): 28–31. (in Russian)]
47. *Суслина З.А., Скоромец А.А., Румянцева С.А., Танащян М.М., Кравчук А.А.* Энергокорректирующая терапия цитофлавином хронической ишемии головного мозга. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2005; 2: 91–95. [Suslina Z.A., Skoromets A.A., Rumyantseva S.A., Tanashyan M.M., Kravchuk A.A. Energokorrigiruyushchaya terapiya tsitoflavinom khronicheskoy ishemii golovnogo mozga. Vestnik Sankt-Petersburgskoj Gosudarstvennoj Meditsinskoj Akademii im. I. I. Mechnikova. 2005; 2: 91–95. (in Russian)]

Информация об авторах

Лукьянова Юлия Львовна — врач-невролог высшей квалификационной категории, заведующая неврологическим отделением ГУЗ Городская клиническая больница №1 МЗ Забайкальского края, Чита, Забайкальский край; ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Забайкальский край, Чита, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0676-9326. ID Scopus ID: 55361029900

Лукьянов Сергей Анатольевич — к. м. н., врач-пульмонолог 1 категории, главный врач ГУЗ «Краевая инфекционная больница» министерства здравоохранения Забайкальского края, Чита Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7997-9116. Scopus ID: 56895759200

Шаповалов Константин Геннадьевич — д. м. н., профессор, проректор по дополнительному профессиональному образованию, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3485-5176. Scopus ID: 57190137155

About the authors

Julia L. Lukyanova — neurologist of the highest qualification category, City Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai; assistant at the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0676-9326. ID Scopus ID: 55361029900

Sergey A. Lukyanov — Ph. D. in medicine, Regional Infectious Diseases Hospital of the Ministry of Health of the Zabaykalsky Krai, Chita, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7997-9116. Scopus ID: 56895759200

Konstantin G. Shapovalov — D. Sc. in medicine, Professor, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3485-5176. Scopus ID: 57190137155