

УДК 616.24+616-06+615.036

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.70.88.006

ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ*Колесников А.Н., Коктышев И.В., Поляхова Ю.Н.**ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», Донецк, ДНР*

Аннотация. Спектр неврологических нарушений при COVID-19 достаточно широк и имеет множество патогенетических механизмов, которые могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза, нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), «цитокиновым штормом», а также смешанным воздействием перечисленных факторов. В исследование включены 67 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. 10,4% пациентов были госпитализированы с детским мульти-системным воспалительным синдромом, остальные 89,6% получали лечение по поводу пневмонии. В ходе исследования определена частота поражения нервной системы, а также удельный вес общемозговых и очаговых симптомов. Выделены изменения клинко-лабораторных данных, которые характерны для формирования церебральных осложнений (абсцедирование головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу) и летального исхода. Определено, что включение в терапию дексаметазона и флуконазола способствует снижению длительности терапии в ОИТ.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, центральная нервная система, интракраниальные осложнения, интенсивная терапия.

DAMAGE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN DUE TO SEVERE NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN*Kolesnikov A.N., Koktyshov I.V., Polyakhova Yu.N.**Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk, DPR*

Summary. The spectrum of neurological disorders in COVID-19 is quite wide and has many pathogenetic mechanisms that can be caused by hypoxemia, homeostasis disorders, neurotropicity and neurovirulence of SARS-CoV-2 (isolated cranial nerve damage, focal and diffuse central nervous system lesions), «cytokine storm», as well as mixed effects of these factors. The study included 67 patients aged 2 months to 18 years with a severe course of a new coronavirus infection. 10.4% of patients were hospitalized with pediatric multisystem inflammatory syndrome, the remaining 89.6% received treatment for pneumonia. The study determined the frequency of damage to the nervous system, as well as the proportion of cerebral and focal symptoms. The changes in clinical and laboratory data that are characteristic of the formation of cerebral complications (abscessing of the brain, acute violation of cerebral circulation by ischemic and hemorrhagic type) and fatal outcome are highlighted. It was determined that the inclusion of dexamethasone and fluconazole in therapy helps to reduce the duration of therapy in the ICU.

Key words: COVID-19, central nervous system, intracranial complications, intensive care.

ВВЕДЕНИЕ

Достоверно известно, что у большинства людей новая коронавирусная инфекция (НКИ) вне зависимости от возраста, проте-

кает в виде поражения респираторного тракта. В тяжелых случаях органы поражаются через прямое воздействие вируса либо через системный иммунный ответ организма

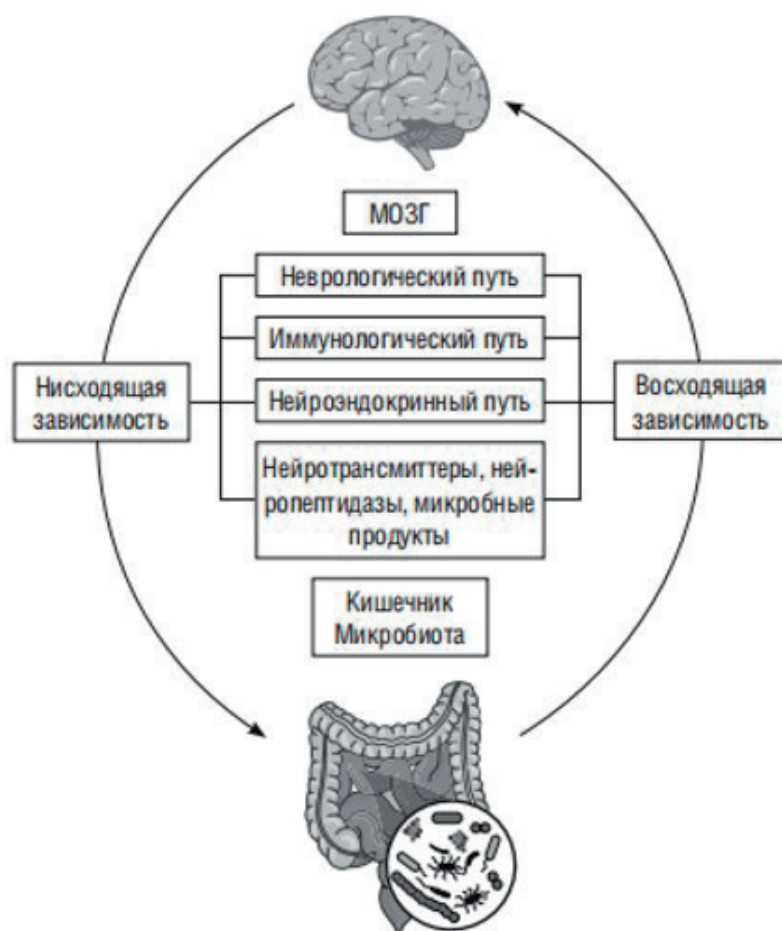


Рисунок 2. Взаимодействие кишечника и мозга (А.Н. Колесников, 2022)

вирусом SARS-CoV-2 встречается редко и доказано лишь в 2,6% случаев. При выявлении IgG к SARS-CoV-2 в ликворе, также имеет место лимфоцитарный плеоцитоз [16].

Затрудняет дифференциальную диагностику тот факт, что обнаружение IgG к SARS-CoV-2 в ликворе может иметь ложноположительный результат ввиду перекрестной реактивности с другими антигенами ЦНС [16].

В отношении развития «цитокинового шторма», в исследованиях García Salido et al. 2020 года описан детский мультисистемный воспалительный синдром (MIS - C), связанный с COVID -19, как тяжелое проявление инфекции. К патологии приводят изменения в системе цитокинов: изменение количества одного или нескольких цитокинов, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, регулирующих формы развития приобретенного иммунитета. Как избыток, так и недостаток эндогенных цитокинов – причина развития патологии и инфекционных осложнений [2].

В контексте поражений ЦНС при COVID-19 необходимо отметить церебро-

васкулярные осложнения. Причинами развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу при COVID-19 являются артериальная гипотензия, ишемия, воспаление миокарда, нарушения сердечного ритма, реологии и свертывающей системы крови, нарастание уровней D-димера, фибрина возникающие у больных с тяжелым ОРДС [4, 13].

Характерные для ишемического инсульта очаговые симптомы обычно развиваются в ближайшие дни от начала заболевания. Их семиотика зависит от области локализации нарушенного кровоснабжения. Наиболее часто образование инфарктов мозга связано с окклюзией внутренней сонной, средней мозговой, позвоночной, основной или задней мозговой артерии [6].

В инициации ОНМК по геморрагическому типу, первостепенное значение отводится нарушениям гемостаза и проницаемости гемоваскулярного барьера при воспалительной васкулопатии. Особенностью клинических проявлений интрацеребрального кровоизлияния, геморрагического инфаркта при тромбозе

внутричерепных синусов является преобладание общемозговых симптомов над очаговыми [3].

ЦЕЛЬ

снижение риска развития церебральных осложнений на основании выявления закономерностей изменения клинико-лабораторных данных, анализа тяжести состояния на момент госпитализации и анализа проведенной интенсивной терапии у детей с тяжелым течением НКИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 67 пациентов, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ №1 г. Донецка по поводу тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) в период с сентября 2019 по март 2022 года. Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Необходимо отметить, что 7 из 67 пациентов (10,4%) были госпитализированы с MIS-C, а остальные 60 (89,6%) получали лечение по поводу пневмонии/ОРДС. Неврологические симптомы отмечены у всех пациентов третьей группы, их выраженность варьировалась от головной боли до нарушения сознания.

Диагноз у больных был подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции из ротоглотки либо наличием IgM в крови к возбудителю на 7-10 сутки от начала заболевания.

Летальность составила 8,9% (6 пациентов). Тяжелые неврологические нарушения наступили у троих детей: 1 случая абсцедирования головного мозга, 1 - ОНМК по ишемическому типу, 1 – ОНМК по геморрагическому типу (осложнения выявлены по данным СКТ головного мозга). В когорте пациентов с MIS-C все случаи с благоприятным исходом.

В ходе анализа церебральных осложнений и летальности, группу сравнения составили 58 пациентов с полным выздоровлением.

Тяжесть состояния на момент госпитализации оценен при помощи педиатрической шкалы SOFA (pSOFA), нарушение сознания при помощи шкалы ком Глазго (у пациентов

от 2 месяцев до 4 лет посредством педиатрической шкалы ком Глазго). Также был рассчитан индекс оксигенации (ИО) путем соотношения показателя насыщения крови кислородом (SpO_2 , %) к фракции кислорода на вдохе (FiO_2 , %), где нормальным принято считать значение более 400 усл.ед.. В исследовании отражена динамика клинического анализа крови и индекса Гаркави (отношение лимфоцитов (%) к сегментоядерным нейтрофилам (%)).

Этиотропная терапия не проводилась. В случаях реализации вторичной бактериальной инфекции в терапию включены антибактериальные препараты цефалоспорины 3-4 поколения (50-80 мг/кг/сутки), амикацин (15 мг/кг/сутки). Все пациенты при положительном бактериологическом посеве, назначении второго курса антибактериальной терапии получали флуконазол (стартовая доза 6 мг/кг/сутки, поддерживающая - 3 мг/кг/сутки).

С целью заместительной иммунотерапии всем больным с MIS-C включен иммуноглобулин (0,4 г/кг/сутки). Дексаметазон назначен с целью купирования гипервоспалительного синдрома, как основного звена патогенеза, а также с целью купирования синдрома бронхиальной обструкции (у пациентов третьей группы). Все пациенты получали гепарин в профилактической дозе (100 Ед/кг каждые 4 часа), а дети с MIS-C в терапевтической дозе (25 тыс. Ед/кг/сутки).

Для купирования отека головного мозга как осмотический диуретик назначался альбумин 10% (10 мл/кг/сутки), фуросемид (1,5 мг/кг/сутки).

Купирование судорожного синдрома, синхронизации с аппаратом ИВЛ проводены с помощью тиопентал натрия (нагрузочная доза 6 мг/кг, поддерживающая – 2-3 мг/кг/час), натрий оксибута (болюс 50-70 мг/кг, продленная инфузия 10 мг/кг/час), вальпроевая кислота (30 мг/кг/сутки).

Коррекция гемодинамических расстройств проведена инфузией кристаллоидных растворов (растворы натрия хлорида 0,9%, Рингера, глюкозы 5% и 10%), допамин (3-20 мкг/кг/мин), адреналин (0,05-2,0 мкг/кг/мин).

По рекомендации невролога, после стабилизации состояния детям с церебраль-

ными осложнениями включены в терапию церебропротекторы: у детей от 2 месяцев до 14 лет - кортексин (1,0 мг/кг, но не более 10 мг), у детей старше 14 лет - мексидол (200 мг/сутки).

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Все данные проверены на предмет наличия нормального распределения. По результатам проверки выявлено отсутствие признаков нормального распределения, исходя из чего, далее использованы методы непараметрической статистики. Для сравнения двух независимых совокупностей использовался только U-критерий Манна-Уитни ввиду отсутствия признаков нормального распределения данных. Статистическая значимость различий признавалась при значении критерия менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным шкалы rSOFA, среднее значение суммарного балла составило $2,9 \pm 0,2$, однако в случаях осложненного течения средний балл шкалы был повышен до $4,4 \pm 1,0$.

В таблице 2 приведено сравнение средних значений суммарного балла шкалы rSOFA пациентов с выздоровлением и пациентов с дальнейшими церебральными осложнениями или летальным исходом.

В 77,6% случаев (52 ребенка) тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью 2-3 степени. 14,9% (11 детей) пациентов, из которых 1 пациент нуждался в проведении неинвазивной и 10 в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Вовлечение ЦНС имело место у всех больных третьей группы, однако выраженность неврологических нарушений варьировала. Структура поражения ЦНС на фоне тяжелого течения НКИ представлена на рисунке 3. в виде нарушения сознания встречается в 23,9% случаев (16 пациентов), судорожного синдрома в 19,4% (13), положительных менингеальных знаков в 6,0% (4), очаговой симптоматики в 3,0% (2). В 47,7% (32 ребенка) единственным симптомом поражения ЦНС была головная боль, которая характеризовалась ранним возникновением и высокой интенсивностью (рис.3).

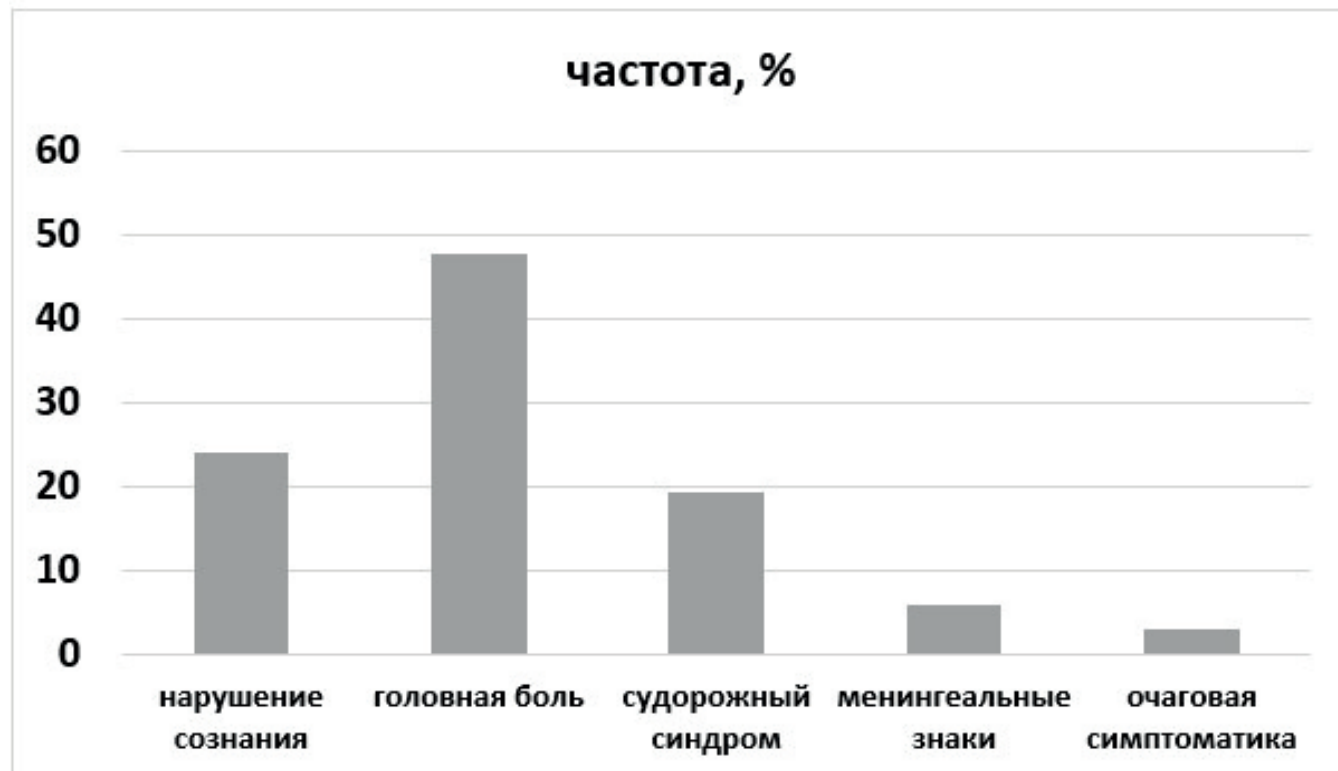


Рисунок 3. Частота встречаемости (%) неврологических симптомов при тяжелом течении НКИ у детей

Таблица 1

Распределение по возрасту пациентов с тяжелым течением НКИ

Возраст	2 мес. – 1 года 11 мес.	2 года – 4 года 11 мес.	5 лет – 18 лет
Пациенты с НКИ Абс. (%)	13 (19,4)	41 (61,2)	13 (19,4)
Длительность лечения в ОИТ	14,9±7,3 дней	16,8±8,1 дней	13,0±6,2 дней

Таблица 2

Значения баллов шкалы pSOFA на момент госпитализации у пациентов в зависимости от исхода заболевания

Пациенты с COVID-19	Все пациенты	Выздоровление	Неблагоприятный исход	U-кр. Манна-Уитни
Суммарный балл шкалы pSOFA	2,9±0,2; Me=3,0 (95% ДИ 2,4-3,3)	2,6±0,2; Me=2,5 (95% ДИ 2,2-3,0)	4,4±1,0; Me=4,0 (95% ДИ 2,2-6,7)	p=0,03

Таблица 3

Клинико-лабораторные данные характерные для неблагоприятных исходов у детей с тяжелым течением НКИ

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	Церебральные осложнения	U-кр. Манна — Уитни
ИО (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	265,2±17,9; Me=218,7 (95%ДИ 229,4-300,9)	133,4±29,3; Me=140,5 (95%ДИ 58,0-208,7)	p=0,02
Лейкоциты (Г/л) на 7е сутки в ОИТ	11,2±0,7; Me=9,7 (95%ДИ 9,7-12,6)	17,0±3,8; Me=214,5 (95%ДИ 12,0-24,5)	p=0,009
Лимфоциты (%) на 7е сутки в ОИТ	31,6±2,2; Me=28,5 (95%ДИ 27,1-36,0)	14,0±4,0; Me=18,0 (95%ДИ 6,0-18,0)	p=0,05
Индекс Гаркави (усл.ед.) на 7е сутки в ОИТ	0,8±0,1; Me=0,5 (95%ДИ 0,6-1,0)	0,2±0,06; Me=0,3 (95%ДИ 0,1-0,3)	p=0,05

Гемодинамические нарушения отмечены в 9,0% случаев (6 пациентов). В пяти случаях больных с мультисистемным воспалительным ответом отмечена гипотония, трое детей нуждались в кардиотониках, в остальных случаях гипотония устранена инфузией кристаллоидов.

Высокий уровень креатинина на момент госпитализации определялся в 11,9% случаев (8 пациентов): 7 пациентов с показателем 110-170 мкмоль/л, 1 больной со значением в 337 мкмоль/л. Вне зависимости от выраженности повышения показателя, из 8 больных в 2 случаях наступил летальный исход, остальные исходы благоприятные.

Тромбоцитопения имела место в 3,0% случаев (2 пациента), гипербилирубинемия в 1,5% (1). В каждом случае изменение показателей минимальное и исход заболевания благоприятный. Таким образом, у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (церебральные осложнения, летальный исход) на момент госпитализации имела место полиорганная недостаточность с вовлечением 2 и более систем и оценкой шкалы pSOFA в 4-5 баллов.

Несмотря на доказанную нейротропность SARS-CoV-2 неврологическая симптоматика возникает как следствие гипоксии на фоне дыхательной недостаточности и/

или опосредованного воздействия системной воспалительной реакции, а прямое поражение нервной системы (парестезия, очаговая симптоматика) на фоне COVID-19 у детей встречалось нечасто.

Анализируя клинико-лабораторные показатели у пациентов с формированием церебральных осложнений, летальным исходом выявлены закономерные отличия от пациентов с дальнейшим выздоровлением (табл. 3).

Во всех случаях с дальнейшим неблагоприятным исходом на момент госпитализации имело место критически низкое значение индекса оксигенации. У больных с благоприятным исходом среднее значение показателя составило $265,2 \pm 17,9$ усл.ед., в то время как пациенты с дальнейшей летальностью были госпитализированы в состоянии глубокой гипоксии со средним значением ИО в $133,4 \pm 29,3$ усл.ед ($p=0,02$).

У больных с благоприятным исходом, несмотря на гиперлейкоцитоз на момент госпитализации, в динамике показатель прогрессивно приходил в норму со средним значением к концу первой недели лечения в $11,2 \pm 0,7$ Г/л, в то время как у пациентов с осложнениями к 7м суткам лейкоцитоз в средних значениях достигал $20,1 \pm 3,6$ Г/л ($p=0,009$). У всех больных COVID-19 на момент госпитализации имела место лимфопения, однако у пациентов с выздоровлением на 7е сутки процентное содержание лимфоцитов возвращалось к норме, где среднее составило $31,6 \pm 2,2$ %. Несмотря на проводимую терапию, у больных с церебральными осложнениями к концу первой недели в стационаре сохранялась выраженная лимфопения со средним показателем в $14,0 \pm 4,0$ % ($p=0,05$). Также для неблагоприятных исходов было характерно снижение индекса Гаркави к 7м суткам терапии, где среднее значение показателя в группе сравнения в указанный период несколько превышало норму ($0,8 \pm 0,1$ усл.ед.), что указывает на нормальные адаптационные возможности организма в условиях стресса, а в группе церебральных осложнений индекс Гаркави к 7м суткам терапии сохранялся сниженным, где среднее составило $0,2 \pm 0,06$ усл.ед. ($p=0,05$).

По результатам анализа проведенной

интенсивной терапии у детей с НКИ достоверно отмечены положительные эффекты при назначении дексаметазона и флуконазола. Дексаметазон ($0,2$ мг/кг/сутки) включен в терапию в 86,6% случаев (58 пациентов) с целью купирования системного воспалительного ответа как основного звена патогенеза при COVID-19 и MIS-C, а также купирования тяжелого обструктивного синдрома у пациентов с бронхопневмонией. У больных, получивших курс терапии дексаметазоном, в 89,7% случаев (52 ребенка) наступило выздоровление, в 5,2% (3) – церебральные осложнения, в 5,2% (3) – летальный исход. Необходимо отметить, что у пациентов с выздоровлением, которые не получали дексаметазон, средняя длительность пребывания в ОИТ составила $19,0 \pm 1,8$ дней, в то время как в случаях с проводимой гормональной терапией данный показатель в среднем составил $14,7 \pm 2,0$ дня. Таким образом выявлено, что у больных с благоприятным исходом, которые получали гормональную терапию, необходимость пребывания в ОИТ снижалась в среднем на $4,3 \pm 0,2$ дня ($p=0,01$).

Флуконазол назначен в 38,8% случаев (26 больных), из которых в 88,4% случаев (23) наступило выздоровление, а у 11,6% (3) - церебральные осложнения или летальный исход.

Учитывая, что кандидоз всегда утяжеляет тяжесть течения заболевания, отмечено, что средняя длительность лечения в ОИТ пациентов с кандидозом не имела достоверных отличий от длительности лечения больных без кандидоза ($14,8 \pm 1,6$ и $15,3 \pm 0,8$ дней соответственно).

Таким образом выявлено, что у больных с благоприятным исходом, которые получали гормональную терапию, необходимость пребывания в ОИТ снижалась в среднем на $4,3 \pm 0,2$ дня ($p=0,01$).

Флуконазол назначен в 38,8% случаев (26 больных), из которых в 88,4% случаев (23) наступило выздоровление, а у 11,6% (3) - церебральные осложнения или летальный исход.

Учитывая, что кандидоз всегда утяжеляет тяжесть течения заболевания, отмечено, что средняя длительность лечения в ОИТ пациентов с кандидозом не имела досто-

верных отличий от длительности лечения больных без кандидоза ($14,8 \pm 1,6$ и $15,3 \pm 0,8$ дней соответственно).

ВЫВОДЫ

В ходе исследования выявлено, что во всех случаях на момент госпитализации у детей с НКИ имела место неврологическая симптоматика. Наибольший удельный вес имели общемозговые симптомы (выраженная головная боль (47,7%), нарушение сознания (23,9%), судорожный синдром (19,4%), при этом очаговые симптомы встречались нечасто (3,0%). В когорте детей с дальнейшим развитием неблагоприятных исходов (церебральные осложнения, летальность) было характерно наличие следующих клиничко-лабораторных закономерностей: низкий индекс оксигенации на момент госпитализации ($133,4 \pm 29,3$ усл.ед), сохраняющиеся к 7м суткам терапии в ОИТ лейкоцитоз (до $17,0 \pm 3,8$ Г/л) с лимфопенией (до $14,0 \pm 4,0$ %) и сниженный индекс Гаркави (до $0,2 \pm 0,06$ усл.ед.). Включение в терапию дексаметазона в дозе 0,2 мг/кг/сутки снижало длительность терапии в ОИТ в среднем на $4,3 \pm 0,2$ дня, а назначение флуконазола способствовало тому, дети с кандидозом не нуждались в более длительной терапии в ОИТ, чем пациенты без вторичной грибковой инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2): 60–80.
2. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов // Бюллетень сибирской медицины. 2019; №1 (18): 84–95.
3. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.
4. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443–1455. doi:

- 10.1161/CIRCRES.AHA.120.317055
5. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J Neurol* 2020;267(10):2810-1.
6. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115–119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145:e20200702.
8. Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2020;102:155-62.
9. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM et al. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a case report and literature review. *Cerebellum* 2020;19(6):911-4.
10. Gandhi S., Srivastava A. K., Ray U., Tripathi P.P. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(10):1379-1381. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00217.
11. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. 25:2000600.
12. García-Salido A de Carlos Vicente JC Belda Hofheinz S et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020; 24: 666
13. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020:e201017.doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
14. Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain Behav Immun*. 2020;87:177–178. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.051.
15. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23):2268-

16. Jarius, S., Pache, F., Körtvelyessy, P. et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation* 19, 19 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02339-0>
17. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 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.
18. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663–5
19. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
20. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology.* 2020; doi: 10.1212/WNL.00000000000009829
21. Tassorelli C, Mojoli F, Baldanti F, et al. COVID-19: What if the brain had a role in causing the deaths? *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14275. doi: 10.1111/ene.14275.
2. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system // *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; №1 (18): 84-95 (in Russian).
3. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;15(4):385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.
4. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRES.AHA.120.317055
5. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J Neurol* 2020;267(10):2810-1.
6. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115–119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702.
8. Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2020;102:155-62.
9. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM et al. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a case report and literature review. *Cerebellum* 2020;19(6):911-4.
10. Gandhi S., Srivastava A. K., Ray U., Tripathi P.P. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neuro- sci.* 2020;11(10):1379-1381. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00217.
11. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *25:2000600.*
12. García-Salido A de Carlos Vicente JC Belda Hofheinz S et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020; 24: 666
13. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020:e201017.doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
14. Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain Behav Immun.* 2020;87:177–178. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.051.
15. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23):2268-70.
16. Jarius, S., Pache, F., Körtvelyessy, P. et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation* 19, 19

REFERENCES

(2022). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02339-0>

17. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 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.
18. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020;382:1663–5
19. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;77:683-90.
20. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. Neurology. 2020; doi: 10.1212/WNL.00000000000009829
21. Tassorelli C, Mojoli F, Baldanti F, et al. COVID-19: What if the brain had a role in causing the deaths? Eur J Neurol. 2020;10.1111/ene.14275. doi: 10.1111/ene.14275.

Сведения об авторах:

Колесников Андрей Николаевич
–ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО,
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии, доктор
медицинских наук, профессор.
- E-mail: Akolesnikov1972@gmail.com
- Телефон: +79493134370.

Коктышев Игорь Витальевич
–ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО,
заведующий кафедрой общественного
здоровья, здравоохранения, экономики
здравоохранения, кандидат медицинских
наук, доцент.
- E-mail: koktishev@gmail.com
- Телефон: +79493275916.

Поляхова Юлия Николаевна
- ГБУЗ «Республиканский медицинский
многопрофильный центр» г. Цхинвал,
врач анестезиолог детского центра
анестезиологии, реаниматологии и
интенсивной терапии
- E-mail: May.Jl@mail.ru
- Телефон (для связи): +9298102598.