

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Меркулов Ю.А.^{1,2}, Костенко Е.В.^{1,3}, Меркулова Д.М.⁴, Лямина Н.П.¹

COVID-19: ОТ НЕЙРОТРОПИЗМА К НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

¹ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», 105120, Москва;

²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва;

³ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва;

⁴ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, 119991, Москва

♦ В представленном обзоре на основании актуальных литературных данных зарубежных специалистов рассмотрены механизмы нейротропного действия вируса SARS-CoV-2 и последствия его нейротропности в виде задокументированных неврологических проявлений в период пандемии COVID-19. Приведен анализ рисков неврологических заболеваний и методов их лечения, которые в свою очередь могут воздействовать на восприимчивость к COVID-19. Систематизирован спектр реабилитационных синдромов и освещены актуальные аспекты медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с акцентом на его неврологические проявления.

Ключевые слова: обзор; коронавирус; COVID-19; нейротропизм; неврологические проявления; нейрореабилитация.

Для цитирования: Меркулов Ю.А., Костенко Е.В., Меркулова Д.М., Лямина Н.П. Covid-19: от нейротропизма к нейрореабилитации в условиях пандемии. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(3):179-187.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-3-179-187>

Для корреспонденции: Меркулов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», 105120, Москва, E-mail: 4181220@gmail.com

Merkulov Yu. A.^{1,2}, Kostenko E. V.^{1,3}, Merkulova D. M.⁴, Lyamina N. P.¹

COVID-19: FROM NEUROTROPISM TO NEUROREHABILITATION UNDER A PANDEMIC CONDITION

¹Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, 105120, Moscow, Russian Federation;

²Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Russian Federation;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

♦ In the review presented, based on the relevant literature data from foreign experts, the mechanisms of the neurotropic action of the SARS-CoV-2 virus are considered, as well as the consequences of its neuroinvasion in the form of documented neurological manifestations during the COVID-19 pandemic. The risks of neurological diseases and methods of their treatment are analyzed, which in turn can affect the susceptibility to COVID-19. The range of rehabilitation syndromes is systematized, and relevant aspects of medical rehabilitation of patients after COVID-19 with an emphasis on its neurological manifestations are highlighted.

Keywords: review; coronavirus; COVID-19; neurotropism; neurological manifestations; neurorehabilitation.

For citation: Merkulov Yu. A., Kostenko E. V., Merkulova D. M., Lyamina N. P. Covid-19: from neurotropism to neurorehabilitation under a pandemic condition. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2020;26(3):179-187 (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-3-179-187>

For correspondence: Yuriy A. Merkulov, doctor of medical sciences, Principal researcher "Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine", 105120, Moscow, Russian Federation, E-mail: 4181220@gmail.com

Information about authors:

Merkulov Yu. A., <http://orcid.org/0000-0001-7684-9834>

Kostenko E. V., <http://orcid.org/0000-0003-0902-348X>

Merkulova D. M., <http://orcid.org/0000-0003-0368-683X>

Lyamina N. P., <http://orcid.org/0000-0001-6939-3234>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.05.20
Accepted 23.05.20

Актуальность

В настоящее время установлено, что наряду с респираторной системой проникновение коронавируса (КВ) наблюдается также и в центральную нервную систему (ЦНС). Подобный нейротропизм был подтвержден поч-

ти для всех КВ, включая SARS-CoV [1], MERS-CoV [2], HCoV-229E [3], HCoV-OC43 [4], гемагглютинирующего вируса свиного энцефалита (HEV) [5] и вируса гепатита мышей (MHV) [6]. Ввиду высокого сходства между SARS-CoV и SARS-CoV-2, весьма вероятно, что по-

тенциальная способность этого вируса к нейроинвазии также играет роль в формировании острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19.

В остром периоде заболевания, вызванном SARS-CoV, было выявлено наличие вируса и в спинномозговой жидкости (СМЖ), что требует дальнейшего изучения роли гематоэнцефалического барьера в сдерживании доступа вируса к ЦНС у пациентов с COVID-19. В исследовании Мао L. с соавт. [7] сообщалось о неврологических проявлениях инфекции COVID-19, поразившей 214 человек, из которых 78(36,4%) человек имели неврологические симптомы, что позволяет предположить наличие нейротропного потенциала вируса COVID-19.

Мультифокальное симметричное поражение ствола головного мозга, рассматриваемое рядом авторов, как один из симптомов энцефалопатии, вызванной SARS-CoV-2, также может являться потенциальной причиной нарушения центральной регуляции дыхания [8]. Сообщения о клинических случаях потери контроля над дыханием должны побудить клиницистов разделять пациентов с COVID-19 на больных с неврологическими заболеваниями и тех, у кого нет неврологического дефицита, что имеет особую важность при разработке плана дальнейшей патогенетической терапии и нейрореабилитации [9].

Потенциальные нейротропные механизмы COVID-19

Тропизм вирусов, как правило, соответствует распределению тканевых рецепторов хозяина [9]. Механизм внедрения вируса SARS-CoV в клетки организма человека связан с клеточным рецептором ангиотензин-конвертирующего фермента 2 (ACE2), который экспрессируется не только в эпителии дыхательных путей и паренхиме легких, но также в капиллярном эндотелии и других органах [10, 11]. Как было отмечено группой авторов, поражение ЦНС у пациентов, страдающих от SARS-CoV, может развиваться вследствие распространения COVID-19 в системе кровообращения или через крибриформную пластинку решетчатой кости [8]. Присутствие вируса SARS-CoV-2 в кровотоке позволяет ему перейти в мозговое кровообращение, где медленное движение крови в микроциркуляторной системе может быть одним из факторов, облегчающих взаимодействие поверхностного шиповидного белка вируса SARS-CoV-2 с ACE2, экспрессируемым в капиллярном эндотелии. Вирусные частицы, высвобождаваясь из капиллярного эндотелия, повреждают эндотелиальную выстилку, что облегчает доступ вируса к мозгу. В нейронных тканях его взаимодействие с рецепторами ACE2 нейронов может инициировать цикл вирусного размножения с последующим повреждением нейронов без существенного воспаления, как это наблюдалось в случаях с атипичной пневмонией (SARS-CoV). Важно отметить, что до предполагаемого повреждения нейронов возможные разрывы эндотелия в мозговых капиллярах, сопровождающиеся паренхиматозным кровотечением, могут иметь фатальные последствия для пациентов. Движе-

ние вируса SARS-CoV-2 в мозг через крибриформную пластинку вблизи обонятельной луковицы может стать дополнительным путем внедрения вируса в мозг. Нарушение обоняния у пациента с COVID-19 должно быть тщательно исследовано на предмет вовлечения ЦНС [8].

В отличие от SARS-CoV, MERS-CoV поступает в клетки человека-хозяина главным образом через дипептидилпептидазу 4 (DPP4), которая присутствует в нижних дыхательных путях, почках, тонком кишечнике, печени и клетках иммунной системы [12]. Однако наличие только ACE2 или DPP4 недостаточно для инфицирования клеток хозяина. Так, некоторые эндотелиальные клетки, экспрессирующие ACE2, не подвержены заражению SARS-CoV [13], в то время как клетки без определяемого уровня экспрессии ACE2 (гепатоциты) могут быть инфицированы SARS-CoV [9]. Аналогичным образом, SARS-CoV или MERS-CoV были выявлены в ЦНС, где уровень экспрессии ACE2 [14] или DPP4 [15] весьма низкий при нормальных условиях.

В начале 2002 и 2003 гг. исследования образцов пациентов с ОПВИ продемонстрировали присутствие частиц SARS-CoV в нейронах головного мозга [16, 17]. Дальнейшие экспериментальные исследования показали, что SARS-CoV [14] или MERS-CoV [2] при интраназальном введении могут проникать в мозг, возможно, через обонятельные нервы, а затем быстро распространяться на определенные отделы мозга, включая таламус и ствол мозга. Было отмечено, что у мышей, зараженных низкими дозами посевных культур, частицы вируса MERS-CoV обнаруживались только в головном мозге [2].

По данным китайских и итальянских коллег, более чем у трети пациентов с COVID-19 выявлялись различные неврологические симптомы, связанные с поражением ЦНС (головокружение, головная боль, нарушение сознания, острые цереброваскулярные заболевания, атаксия и эпилептический синдром), периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния, зрения, невралгии, полинейромиопатия и полинейропатия) и повреждение скелетной мускулатуры [19–22]. Несмотря на убедительность приведенного выше теоретического обоснования нейротропизма вируса SARS-CoV-2 и согласно опубликованным наблюдениям, клиническая симптоматика была представлена общими проявлениями без анализа неврологического статуса и без нейровизуализации, что может быть предметом дальнейших исследований.

Согласно наблюдениям Wang и соавт. [19] у пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 в 6 из 36 реанимационных случаев отмечались острые цереброваскулярные расстройства. Диагностика этих нарушений была подтверждена клинической симптоматикой и результатами компьютерной томографии (КТ) головного мозга, однако отсутствие их подробного описания не позволяет полностью исключить влияния гипоксических и интоксикационных факторов на развитие выявленных нарушений.

Возникновению фатального цитокинового шторма вследствие чрезмерной активации воспалительных фак-

торов отводится ведущая патофизиологическая роль в развитии клинического ухудшения. Риск развития цереброваскулярных заболеваний связан также с повреждением системы коагуляции, что сопровождается патологическими изменениями D-димера и тромбоцитов. Указанные сведения могут рассматриваться как дифференциально-диагностические критерии инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и ОНМК, с целью исключения ошибочного диагноза и предотвращения заражения других пациентов.

В апреле 2020 г. в Журнале неврологических наук (*Journal of the neurological sciences*) был опубликован «Систематический обзор проявлений центральной нервной системы при COVID-19», в котором авторы из иранского и американского университетов предприняли попытку мета-анализа релевантных данных из международных баз данных Medline и Scopus с декабря 2019 г. по март 2020 г. [23]. В своем обзоре авторы также отметили, что информация о вовлечении ЦНС и неврологических проявлениях COVID-19 еще скудна и имеет невысокое качество. Тем не менее, Мао и соавт. [7], которые изучали этот вопрос, документально зафиксировали, что четверть госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом тяжелого острого респираторного синдрома от инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, имели симптомы поражения ЦНС. При этом пациенты с тяжелой инфекцией были старше, имели больше сопутствующих расстройств (наиболее часто – гипертоническая болезнь) и меньше типичных симптомов COVID-19, таких как лихорадка и кашель, по сравнению с пациентами с нетяжелой инфекцией. Соответствующие показатели неврологических проявлений у пациентов с более тяжелой инфекцией и у пациентов с нетяжелой инфекцией составили 5,7 и 0,8% при острых цереброваскулярных заболеваниях, 14,8 и 2,4% при нарушении сознания и 19,3 и 4,8% при повреждении скелетных мышц. Более драматические неврологические симптомы, такие как инсульт, атаксия, судороги и сниженный уровень сознания, чаще встречались у тяжелобольных пациентов [7]. Однако эти ассоциации следует рассматривать в свете понимания того, что пациенты с тяжелыми осложнениями SARS-CoV-2 чаще имеют сопутствующие заболевания, особенно сосудистые факторы риска, и таким образом, возникновение острых цереброваскулярных событий у тяжелобольных пациентов с высоким артериальным давлением и сердечно-сосудистыми заболеваниями потенциально не связано с прямым воздействием самой инфекции.

Позже в литературе появились единичные описания случаев сопутствующего развития менингоэнцефалита/энцефалопатии, синдрома Миллера–Фишера, а также синдрома Гийена–Барре у пациентов с доказанной вирусемией SARS-CoV-2 [24–27].

Baig и соавт. [8] энцефалопатию идентифицировали как один из репрезентативных симптомов COVID-19. В публикации Rouiadji и соавт. [25] сообщается о неврологических проявлениях SARS-CoV-2 в виде острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии

(НГЭ), распознанной по данным КТ и МРТ головного мозга пациента с COVID-19. НГЭ приводит к дисфункции головного мозга и клинически проявляется судорогами и психической дезориентацией. КТ характеризуется мультифокальными симметричными поражениями ствола головного мозга, зрительных бугров, мозжечка и белого вещества головного мозга. НГЭ вызывается нейровоспалением, возникающем в результате цитокинового шторма, характеризующегося главным образом выработкой интерлейкина-6 (ИЛ-6), секретируемого макрофагами, которые, в свою очередь, активируются гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). Цитокиновый шторм может также способствовать всплеску ИЛ-2, ИЛ-7, интерферона- γ , индуцибельного белка 10, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, макрофагального воспалительного белка 1- α и фактора некроза опухоли- α . Системное воспаление, вызывающее тяжелую энцефалопатию, может быть также причиной инсульта. У описанного Rouiadji и соавт. [25] пациента с НГЭ, инфицированного SARS-CoV-2, на МРТ были видны четкие признаки кровоизлияния.

Кроме того, при тяжелых формах COVID-19 возможна гипоксия, полиорганная недостаточность, нарушение обмена веществ и электролитов, и пациенты могут нуждаться в сложных схемах медикаментозного лечения и терапевтических вмешательствах. У этих пациентов можно ожидать развития судорожных приступов или эпилептический статус. При консультации пациента, находящегося в критическом состоянии необходимо убедиться, что неконвульсивный эпилептический статус (НЭС) не является частью клинической картины. Для своевременной диагностики НЭС необходимо проводить непрерывный ЭЭГ-мониторинг у любого пациента в критическом состоянии, имеющего изменения в психическом статусе [23].

Сообщалось об ухудшении психического состояния у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [7, 28], но это явление ранее никогда не изучалось должным образом [23]. Talan [29] и Xiang и соавт. [30] сообщают о широком спектре зарегистрированных когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств у пациентов с подтвержденным COVID-19: депрессивные и тревожные расстройства различной степени тяжести составляют 60% всех выявленных эмоциональных нарушений; органический галлюциноз в виде зрительных и слуховых галлюцинаций; делириозные состояния; пространственно-временная дезориентация; гипоманиакальные состояния и мания преследования; когнитивные нарушения, достигающие степени деменции; поведенческие расстройства преимущественно в виде нарушения эмоционального реагирования и волевых процессов. Однако при оценке взаимосвязи вышеперечисленных нарушений с COVID-19 следует принимать во внимание преморбидный статус пациентов в отношении данных расстройств и вероятность развития декомпенсации уже имеющихся нарушений в связи с течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Вскрытие пациентов с COVID-19, детальное неврологическое исследование и попытки выделения SARS-CoV-2 из эндотелия сосудов головного мозга, СМЖ, глиальных клеток и тканей нейронов могут прояснить роль, которую играет новое заболевание COVID-19 в сообщениях о летальности, которые продолжают поступать из разных эпидемических очагов болезни в мире. Важно отметить, что хотя повреждение ЦНС может осложнить инфекцию COVID-19, вероятно, что именно дисрегуляция гомеостаза, вызванная повреждением легких, почек, сердца и системы кровообращения, приводит к летальному исходу у пациентов с COVID-19. При этом доминирующее участие мозга, возможность развития его отека может стать причиной смерти задолго до того, как наступят системные гомеостатические нарушения [11].

Оценка риска COVID-19 для пациентов с неврологическими заболеваниями

Пандемия COVID-19 обозначила необходимость понимания нейротропного потенциала вируса SARS-CoV-2 для определения приоритетов и индивидуализации протоколов лечения, формирования преемственности системы лечения и этапной медицинской реабилитации в зависимости от тяжести заболевания и преобладающего нарушения структуры и функций органов.

В конце марта 2020 г. Британская Ассоциация Неврологов (БАН) выпустила «Рекомендации по COVID-19 для людей с неврологическими заболеваниями, их врачей и ухаживающих лиц» [31]. В документе приводится экспертная оценка риска, связанного с COVID-19, для большинства неврологических заболеваний и применяемых методов их лечения. Градации риска поделены на категории: низкий, средний и высокий. При этом социальное дистанцирование рекомендуется для пациентов с любыми неврологическими заболеваниями, ухаживающих лиц и членов их семей. Самоизоляция рекомендуется только для пациентов, находящихся в группе высокого риска, а лица с неврологическими заболеваниями, отнесенными к низкому либо среднему риску, могут быть перемещены в группу высокого риска в случае наличия таких сопутствующих заболеваний, как болезни легких, сердца, почек и т.п.

В рекомендациях указывается, что пациенты с заболеваниями, которые не поражают мышцы, ответственные за глотание или дыхание, и отсутствием патологии иммунной системы, не находятся в группе повышенного риска заражения COVID-19. При этом, легкие и умеренные формы многих неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и эпилепсия, на текущий момент не находятся в группах риска в случае, если нет нарушения дыхательной функции и сохранена функция мышц, ответственных за глотание [31].

Неврологические заболевания, а также их лечение, в свою очередь, могут воздействовать на восприимчивость к COVID-19. Аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз и некоторые болезни периферической нервной системы) могут страдать пациенты по-

жилого возраста с другими сопутствующими заболеваниями. Неврологические заболевания могут быть частью мультисистемных заболеваний (нейросаркоидоз, системный васкулит), которые увеличивают риск более тяжелого течения при COVID-19. Общий риск считается повышенным, если у пациента присутствует более одного фактора [31].

Некоторые виды иммунотерапии, которую получают пациенты с аутоиммунными заболеваниями, могут повысить тяжесть инфекции COVID-19. Дополнительный риск от этих методов лечения неизвестен, но в рекомендациях подчеркивается, что риск прекращения терапии для ряда пациентов высок, и последствия могут быть катастрофическими. Авторы рекомендаций не заявляют, что большинство пациентов, находящихся в группе высокого риска, обязательно будут иметь тяжелые осложнения, вызванные COVID-19, однако, лучшим советом для них считают необходимость уменьшить или избежать ситуаций, при которых можно заразиться COVID-19 [31].

В России с начала апреля 2020 г. введены и действуют «Временные методические рекомендации по ведению пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Версия 1» [32]. Документ содержит общие принципы защиты персонала от инфицирования, аспекты медицинской сортировки, алгоритм проведения опроса и обследования больных с признаками ОНМК и подозрением на COVID-19 в приемно-диагностическом отделении, а также особенности выполнения отдельных требований «Порядка оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК» (Приказ МЗ РФ № 928н от 2012) с коррекцией на тяжесть вирусной инфекции и спектр принимаемых антивирусных препаратов.

Несколько позже Европейская академия неврологии (European Academy of Neurology: EAN) опубликовала наиболее полный китайский «Консенсус по профилактике и лечению коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) для неврологов» [33]. В документе отражен систематизированный опыт, направленный на помощь практикующим неврологам в понимании особенностей возникновения, развития и исходов данного заболевания, а также особенностей процесса диагностики и лечения с акцентом на его неврологические проявления.

Аспекты нейрореабилитации пациентов в условиях пандемии COVID-19

Пандемия SARS-CoV-2/COVID-19 оказала существенное влияние на состояние системы здравоохранения как прямо, так и косвенно. В некоторых странах отделения нейрореабилитации были вынуждены сократить количество коек, чтобы позволить врачам и медсестрам работать в отделениях реанимации и интенсивной терапии или в специальных палатах для изоляции и ухода за пациентами с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Домашняя и амбулаторная реабилитация оказалась ограниченной отдельными случаями, хотелось бы надеяться, временно. Аналогичным образом,

стационарная нейрореабилитация в настоящее время ограничивается пациентами с тяжелыми последствиями острых заболеваний, а реабилитация пациентов, страдающих хроническими дегенеративными заболеваниями, должна быть перенесена на более поздний срок. Эти трудные решения зависят от того, насколько продолжительным будет интервал между перерывами в нормальной деятельности, в противном случае следует рассмотреть альтернативные стратегии, такие как телереабилитация.

Специалисты по реабилитации вынуждены делать выбор между приемом пациентов с часто нестабильными жизненно важными функциями и низким реабилитационным потенциалом и выпиской пациентов с тяжелыми формами инвалидности, нуждающихся в использовании узкоспециализированных направлений реабилитации. При этом ухаживающие лица не в состоянии обеспечить адекватную помощь своим близким на дому, и в то же время предпочитают отказаться от их перевода в учреждения долгосрочного ухода, в которых могут находиться пациенты с положительным результатом на COVID-19. Дистанционная помощь и/или телереабилитация в качестве удаленного домашнего наблюдения за пациентами, не имеющими доступа к реабилитационным больницам, могут быть неоптимальными. Кроме того, специалисты по реабилитации перегружены такими противоречивыми задачами, как обеспечение безопасности персонала и пациентов, с одной стороны, и просьбами о снятии нагрузки с отделений реанимации и интенсивной терапии в отношении пациентов с положительным статусом COVID-19, с другой.

В настоящее время на государственном уровне прорабатываются вопросы технологии мониторинга людей, инфицированных SARS-CoV-2, в целях защиты их потенциальных контактов. При этом, по мнению сопредседателей Научного совета по нейрореабилитации EAN, опубликованном в апреле 2020 г., на медицинском уровне следует активно продвигать использование технологий, позволяющих осуществлять клинический мониторинг пациентов, т.е. не только проводить дистанционные консультации, но и предоставлять объективные показатели их работы (например, критерии мобильности), а также собирать данные о результатах лечения, о которых сообщают пациенты в формате обратной связи. Вместе с тем, хотя дистанционное наблюдение за пациентами и может быть облегчено с использованием цифровых данных или телемедицины, в настоящее время этот вид услуг все еще недостаточно развит для того, чтобы в полной мере заменить регулярные неврологические осмотры. Возможным итогом может стать рост числа неустановленных нежелательных явлений, связанных как с прогрессированием заболеваний, так и с лечением [34].

Другим печальным отголоском текущей эпидемии является то, что ухаживающим лицам не разрешается посещать госпитализированных пациентов, что имеет множество негативных последствий, включая отсутствие эмоциональной мотивации пациентов со стороны ухаживающих – аспект, который удаленные инфор-

мационные технологии не могут полностью компенсировать [35].

Что касается конкретных медицинских ситуаций, таких как, например, лечение комы, то первой задачей должно быть определение прогноза во время острого этапа с тем, чтобы привести нужного пациента в нужное место и в нужное время. На сегодняшний день клинические инструменты наблюдения за двигательным поведением в сочетании с нейрофизиологическими исследованиями (стандартная ЭЭГ и кодирование периперсонального пространства) помогают избежать ошибочной диагностики и обеспечить адекватный путь реабилитации пациентов. А строгий протокол отлучения от ИВЛ, применяемый мультидисциплинарной бригадой (МДБ), позволяет быстрее переводить пациентов с трахеостомией из специализированного госпиталя, освобождая койко-места для новых пациентов с COVID-19 [35].

Важно, чтобы весь персонал, занимающийся непосредственным ведением пациентов (врачи, физиотерапевты, психотерапевты, медсестры, техники и санитары), носил маски FFP2-3, защитные халаты и средства защиты глаз, чтобы избежать заражения, в частности, при обслуживании пациентов с трахеостомией. Также важно совершенствовать и развивать диагностические инструменты и процедуры, направленные на выявление бессимптомно инфицированных лиц, как с точки зрения медицинских работников, так и с точки зрения пациентов, чтобы ограничить распространение инфекции.

Возможно нам еще предстоит столкнуться с неврологическими осложнениями, связанными с COVID-19, и мы, вероятно, все чаще будем видеть необходимость реабилитации пациентов с нозологиями, варьирующими от инсульта до синдрома Гийена-Барре, полиневропатий или миопатий критических состояний после выписки из отделений по лечению COVID-19, не говоря уже о респираторной и двигательной реабилитации для противодействия последствиям длительной иммобилизации, с необходимостью открытия отделений, предназначенных не только для «нейроковидных» пациентов, как их образно окрестили наши зарубежные коллеги [34], но и для медицинской реабилитации больных COVID-19 в более общем плане.

По вышеуказанным причинам Итальянское общество физической и реабилитационной медицины (SIMFER) уже в марте 2020 г. приняло решение подготовить документ, озаглавленный «Эпидемия COVID-19, реабилитационные услуги и действия специалистов ФРМ в Италии» с целью предоставления рекомендаций, соответствующих национальным и региональным положениям, но сфокусированных конкретно на реабилитационном секторе, для поддержки врачей физической и реабилитационной медицины, других медицинских специалистов и лиц, ответственных за принятие решений в таких необычных и, в значительной степени, малоизученных обстоятельствах [36]. Исходя из основных положений данного документа, в возможной адаптации к системе организации отечественной реабилитационной службы, основными приоритетами для трехэтапной

системы реабилитации пациентов, имеющих заболевания центральной и периферической нервной системы, и инфицированных COVID-19, на данный момент являются следующие.

На I этапе – обеспечить все необходимые действия и вмешательства для предотвращения развития инвалидизирующих осложнений острых состояний и сопутствующих заболеваний, поддержать достижение клинической стабильности и спланировать последующий реабилитационный маршрут; реабилитация в отделении интенсивной терапии, помимо уменьшения дефицита, непосредственно обусловленного повреждениями, вызванными вирусом, должна предотвратить вторичные нарушения, вызванные синдромом иммобилизации и развитие полиневро/миопатии критических состояний.

На II этапе – обеспечить адекватное проведение вмешательств и разработку индивидуальных реабилитационных программ для пациентов, поступающих напрямую из отделений неотложной помощи, в том числе для пациентов, восстанавливающихся после COVID-19 с инвалидизирующими последствиями. Увеличить возможности приема в реабилитационные учреждения для обеспечения ранней выписки из отделений неотложной помощи, а также способствовать ранней последующей безопасной выписке в амбулаторные и реабилитационные службы, когда это возможно.

На III этапе (амбулаторная и домашняя реабилитация) – обеспечить уход и необходимые вмешательства с возможностью использования дистанционных консультаций и телереабилитации для восстановления уровня функционирования пациентов до исходного (до развития острого события) или сведения к минимуму функционального дефицита у пациентов, который, если его не лечить, может привести к длительной или постоянной инвалидности и/или к дальнейшему ухудшению состояния здоровья.

Для выздоравливающих пациентов в домашних условиях должны быть разработаны реабилитационные программы постоянного наблюдения для быстрого восстановления функций. Для пациентов, находящихся в принудительной или самостоятельной изоляции, реабилитационный контроль может обеспечить особенности функционирования различных систем с помощью простых, субъективных тестов, когда пациент сам может проверить свой статус. Эта тактика должна поддерживаться системами телереабилитации, основанными на электронных приложениях, способными обеспечить эффективную связь между пациентами, ухаживающими лицами и медицинскими работниками без непосредственного контакта с ними.

Следовательно, в условиях настоящей пандемии, реабилитация расширяет свое обычное поле деятельности, представляя собой также и модель вторичной и третичной профилактики [37].

С целью повышения эффективности медицинской реабилитации Levy и соавт. [38] считают целесообразным для пациентов, перенесших COVID-19, открытие специализированных отделений II и III этапов меди-

цинской реабилитации в структуре стационара, оказывающего помощь пациентам с COVID-19. А также, по мнению этих авторов, реабилитационная МДБ II этапа медицинской реабилитации должна пройти тренинги по отлучению пациентов от ИВЛ, по респираторной терапии и ведению пациентов с последствиями интенсивной терапии (ПИТ-синдром).

Предложенные Carda и соавт. [39] критерии для перевода пациентов с COVID-19 на II и III этапы медицинской реабилитации представляют большой практический интерес, но возможно будут нуждаться в дальнейшем уточнении и детализации:

- ◆ ≥ 7 дней с момента постановки диагноза COVID-19;
- ◆ не менее 72 часов без лихорадки и жаропонижающих средств;
- ◆ стабильные показатели интервала RR и сатурации артериальной крови кислородом;
- ◆ клинические и/или рентгенологические доказательства стабильности состояния (по данным КТ или УЗИ легких).

На II этап реабилитации могут быть направлены пациенты с COVID-19:

- ◆ имеющие реабилитационный потенциал (пациент может быть безопасно отлучен от ИВЛ, стабилен по витальным показателям);
- ◆ с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale: mRS) – 4 и 5 баллов;
- ◆ пациенты, нуждающиеся в реабилитации и подходящие по критериям для III этапа, но нежелающие или неспособные посещать амбулаторное учреждение, в том числе по социальным и эпидемическим причинам;
- ◆ подписавшие информированное добровольное согласие на стационарное лечение.

На III этап реабилитации (амбулаторную или дистанционную реабилитацию) могут быть направлены пациенты с COVID-19:

- ◆ с оценкой по mRS 2-3 балла;
- ◆ пациенты, нуждающиеся в реабилитации и подходящие по критериям для II этапа, но имеющие возможность безопасно получать дистанционную реабилитацию;
- ◆ пациенты, имеющие реабилитационный потенциал;
- ◆ подписавшие информированное добровольное согласие на амбулаторное лечение.

Основные подходы, направленные на успешное решение приоритетных целей реабилитации у пациентов с COVID-19, должны основываться на ряде скоординированных клинических, организационных, технических и информационных мер:

- ◆ раннее и профилактическое выявление симптоматических случаев, возможно, с помощью дистанционных методов оценки (например, шкалы и анкеты для пациентов, предварительная беседа, выделенные специальные территории для оценки состояния здоровья...);
- ◆ меры по социальному дистанцированию в соответствии с рекомендуемыми правилами;

- ♦ использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) в соответствии с указанным санитарным режимом;
- ♦ принятие, по возможности, альтернативных способов оказания помощи (дистанционное консультирование, телереабилитация, учебные и образовательные материалы, доступные в дистанционном режиме...).

Важно, чтобы реабилитационный подход в условиях эпидемии COVID-19, сохранил свои основополагающие принципы независимо от этапа и места проведения медицинской реабилитации: в отделении реанимации и интенсивной терапии, в специализированном стационаре или дома, с персонализацией конкретных реабилитационных программ и сохранением комфортной реабилитационной среды для пациентов.

Заключение

COVID-19 – высококонтагиозное заболевание, ставшее всемирной пандемией. Несмотря на то, что неврологические проявления COVID-19 еще не изучены должным образом, литературные данные указывают, что у некоторых из пациентов, особенно с тяжелыми формами болезни, имеются симптомы поражения центральной нервной системы. Целенаправленное документирование таких симптомов, как головная боль, головокружение, аносмия и прочие, наряду с особенностями психического статуса, наличия менингеальных знаков и других клинических нарушений, данных ЭЭГ (особенно, при изменении психического состояния), а также КТ и МРТ головного мозга, попытки выделения вируса из СМЖ пациентов, а также результаты аутопсий жертв COVID-19 могут прояснить роль, которую играет SARS-CoV-2 в возникновении неврологических проявлений. Раннее распознавание этих симптомов и высокая степень настороженности в эндемической зоне может помочь практикующим неврологам начать лечение и изоляцию на начальной стадии, с тем, чтобы предотвратить ухудшение состояния пациентов и распространение вируса. Нейрореабилитация в условиях пандемии COVID-19 должна адаптироваться под изменившуюся модель организации здравоохранения, сохраняя основополагающие принципы на всех этапах ее проведения. Исходя из описанных нейротропных механизмов нового вируса и рисков развития неврологических осложнений, очевидна целесообразность прицельного поиска значимых нарушений структур и функций нервной системы, ограничивающих активность и участие у больных COVID-19, а также роли средовых и личностных факторов при составлении их индивидуальных программ медицинской реабилитации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glass W.G., Subbarao K., Murphy B., Murphy P.M. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol.* 2004; 173(6):4030-9. Doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4030.

2. Dubé M., Le Coupanec A., Wong A.H., Rini J.M., Desforjes M., Talbot P.J. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol.* 2018;92(17):e00404-18. Doi: 10.1128/JVI.00404-18.
3. Talbot P.J., Ekandé S., Cashman N.R., Mounir S., Stewart J.N. Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv Exp Med Biol.* 1993; 342:339-46. Doi: 10.1007/978-1-4615-2996-5_52.
4. Khan S., Ali A., Siddique R., Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):252-3. Doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.019.
5. Li Y.C., Bai W.Z., Hirano N., Hayashida T., Taniguchi T., Sugita Y. et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521(1):203-12. Doi: 10.1002/cne.23171.
6. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712-22. Doi: 10.1093/infdis/jiv499.
7. Mao L., Wang M., Chen S., He Q., Chang J., Hong C. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.* 2020; e201127. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
8. Baig A.M., 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):995-8. Doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
9. To K.F., Lo A.W. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004;203(3):740-3. Doi: 10.1002/path.1597.
10. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. Doi: 10.1002/path.1570.
11. 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;1-4. Doi: 10.1002/jmv.25728.
12. Boonacker E., Van Noorden C.J. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol.* 2003;82(2):53-73. Doi: 10.1078/0171-9335-00302.
13. Chan P.K., To K.F., Lo A.W., Cheung J.L., Chu I., Au F.W. et al. Persistent infection of SARS coronavirus in colonic cells in vitro. *J Med Virol.* 2004;74(1):1-7. Doi: 10.1002/jmv.20138.
14. Netland J., Meyerholz D.K., 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):7264-75. Doi: 10.1128/JVI.00737-08.
15. Bernstein H.G., Dobrowolny H., Keilhoff G., Steiner J. Dipeptidyl peptidase IV, which probably plays important roles in Alzheimer disease (AD) pathology, is upregulated in AD brain neurons and associates with amyloid plaques. *Neurochem. Int.* 2018;114:55-7. Doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.005.
16. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2): 622-30. Doi: 10.1002/path.1560.
17. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 202(3):415-24. Doi: 10.1084/jem.20050828.
18. McCray P.B. Jr., Pewe L., Wohlford-Lenane C., Hickey M., Manzel L., Shi L. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007; 81(2):813-21. Doi: 10.1128/JVI.02012-06.
19. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. Doi: 10.1001/jama.2020.1585.
20. Hadziefendic S., Haxhiu M.A. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal label-

- ing study using pseudorabies virus. *J Auton Nerv Syst.* 1999;76(2-3): 135-45. Doi: 10.1016/S0165-1838(99)00020-X.
21. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Tettamanti A., Houdayer E. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med.* 2020;25(7):439-41. Doi: 10.1016/j.jrcped.2018.08.001.
 22. McNeary L., Maltzer S., Verduzco-Gutierrez M. Navigating Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in psychiatry: a CAN report for inpatient rehabilitation facilities. *PMR.* 2020;12(5):512-5. Doi: 10.1002/pmrj.12369.
 23. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. Doi: 10.1016/j.jns.2020.116832.
 24. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
 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. Doi: 10.1148/radiol.2020201187.
 26. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A., Rodrigo-Rey S. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020; 10.1212/WNL.00000000000009619. Doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
 27. 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;19(5):383-4. Doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
 28. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-13. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 29. Talan J. Neurologists in Italy to colleagues in US: Look for poorly-defined neurologic conditions in patients with COVID-19. *Neurology Today.* 2020;20(8):11. Doi: 10.1097/01.nt.0000662096.35724.1f.
 30. Xiang Y.T., Zhao Y.J., Liu Z.H., Li X.H., Zhao N., Cheung T. et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *Int J Bio Sci.* 2020;16:1741-4. Doi: 10.7150/ijbs.45072.
 31. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Version 4, 25 March 2020. Available at: https://www.neural.org.uk/resource_library/association-of-british-neurologists-guidance-on-covid-19/ (accessed 12 April 2020).
 32. Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Вознюк И.А., Алашеев А.М., Харитонов Т.В. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1. 06.04.2020. Available at: [http://www.evidence-neurology.ru/evidentiary-medicine/klinicheskie-rekomendatsii/vedenie-patsientov-s-ostrimi-na/](http://www.evidence-neurology.ru/evidentiary-medicine/klinicheskie-rekomendatsii/vedenie-patsientov-s-ostrimi-narusheniami-mozgovogo-krovoobrashcheniya-v-kontekste-pandemii-covid-19/) (дата обращения 12.04.2020).
 33. Jin H., Hong C., Chen S., Zhou Y., Wang Y., Mao L. et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; svn-2020-000382. Doi: 10.1136/svn-2020-000382.
 34. Leocani L., Diserens K. Neurorehabilitation facing the COVID-19 pandemic. EAN pages. Published online April 15, 2020. Available at: <https://www.eanpages.org/2020/04/15/neurorehabilitation-facing-the-covid-19-pandemic/> (accessed 20 April 2020).
 35. EAN Scientific Panel Coma and Chronic Disorders of Consciousness. Neurorehabilitation of patients with severe brain injury during the Covid-19 epidemic. EAN pages. Published online April 9, 2020. Available at: <https://www.eanpages.org/2020/04/09/neurorehabilitation-of-patients-with-severe-brain-injury-during-the-covid-19-epidemic/> (accessed 12 April 2020).
 36. Boldrini P., Bernetti A., Fiore P. Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Mar 16. Doi: 10.23736/S1973-9087.20.06256-5.
 37. Coraci D., Fusco A., Frizziero A., Giovannini S., Biscotti L., Padua L. Global approaches for global challenges: the possible support of rehabilitation in the management of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Apr 3. Doi: 10.1002/jmv.25829.
 38. Levy J., Léotard A., Lawrence C., Paquereau J., Bensmail D., Annane D. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020; S1877-0657(20)30077-4. Doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.
 39. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G., Bensmail D., Bianchi F., Deltombe T. et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020; S1877-0657(20)30076-2. Doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.00.

REFERENCES

1. Glass W.G., Subbarao K., Murphy B., Murphy P.M. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol.* 2004;173(6):4030-9. Doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4030.
2. Dubé M., Le Coupanec A., Wong A.H., Rini J.M., Desforges M., Talbot P.J. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol.* 2018;92(17):e00404-18. Doi: 10.1128/JVI.00404-18.
3. Talbot P.J., Ekandé S., Cashman N.R., Mounir S., Stewart J.N. Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv Exp Med Biol.* 1993; 342:339-46. Doi: 10.1007/978-1-4615-2996-5_52.
4. Khan S., Ali A., Siddique R., Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):252-3. Doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.019.
5. Li Y.C., Bai W.Z., Hirano N., Hayashida T., Taniguchi T., Sugita Y. et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521(1):203-12. Doi: 10.1002/cne.23171.
6. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712-22. Doi: 10.1093/infdis/jiv499.
7. Mao L., Wang M., Chen S., He Q., Chang J., Hong C. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.* 2020; e201127. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
8. Baig A.M., 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):995-8. Doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
9. To K.F., Lo A.W. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004;203(3):740-3. Doi: 10.1002/path.1597.
10. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. Doi: 10.1002/path.1570.
11. 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;1-4. Doi: 10.1002/jmv.25728.
12. Boonacker E., Van Noorden C.J. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPP4. *Eur J Cell Biol.* 2003;82(2):53-73. Doi: 10.1078/0171-9335-00302.
13. Chan P.K., To K.F., Lo A.W., Cheung J.L., Chu I., Au F.W. et al. Persistent infection of SARS coronavirus in colonic cells in vitro. *J Med Virol.* 2004;74(1):1-7. Doi: 10.1002/jmv.20138.
14. Netland J., Meyerholz D.K., 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):7264-75. Doi: 10.1128/JVI.00737-08.
15. Bernstein H.G., Dobrowolny H., Keilhoff G., Steiner J. Dipeptidyl peptidase IV, which probably plays important roles in Alzheimer disease (AD) pathology, is upregulated in AD brain neurons and associates with amyloid plaques. *Neurochem. Int.* 2018;114:55-7. Doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.005.
16. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; 203(2):622-30. Doi: 10.1002/path.1560.

Обзоры

17. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 202(3):415-24. Doi: 10.1084/jem.20050828.
18. McCray P.B. Jr., Pewe L., Wohlford-Lenane C., Hickey M., Manzel L., Shi L. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007; 81(2):813-21. Doi: 10.1128/JVI.02012-06.
19. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-9. Doi: 10.1001/jama.2020.1585.
20. Hadziefendic S., Haxhiu M.A. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. *J Auton Nerv Syst.* 1999;76(2-3): 135-45. Doi: 10.1016/S0165-1838(99)00020-X.
21. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Tettamanti A., Houdayer E. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med.* 2020;25(7):439-41. Doi: 10.1016/j.arpmed.2018.08.001.
22. McNeary L., Maltser S., Verduzco-Gutierrez M. Navigating Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in psychiatry: a CAN report for inpatient rehabilitation facilities. *PMR.* 2020;12(5):512-5. Doi: 10.1002/pmrj.12369.
23. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. Doi: 10.1016/j.jns.2020.116832.
24. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
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. Doi: 10.1148/radiol.2020201187.
26. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A., Rodrigo-Rey S. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.00000000000009619. Doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
27. 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;19(5):383-4. Doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
28. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
29. Talan J. Neurologists in Italy to colleagues in US: Look for poorly-defined neurologic conditions in patients with COVID-19. *Neurology Today.* 2020;20(8):11. Doi: 10.1097/01.nt.0000662096.35724.1f.
30. Xiang Y.T., Zhao Y.J., Liu Z.H., Li X.H., Zhao N., Cheung T. et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *Int J Bio Sci.* 2020;16:1741-4. Doi: 10.7150/ijbs.45072.
31. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Version 4, 25 March 2020. Available at: https://www.neural.org.uk/resource_library/association-of-british-neurologists-guidance-on-covid-19/ (accessed 12 April 2020).
32. Martynov M.Yu., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Voznyuk I.A., Alashev A.M., Kharitonova T.V. Management of patients with acute cerebrovascular accident in the context of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 1. 06.04.2020. Available at: <http://www.evidence-neurology.ru/evidentiary-medicine/klinicheskirekomendatsii/vedenie-patsientov-s-ostrimi-na/> (accessed 12 April 2020). (In Russian)
33. Jin H., Hong C., Chen S., Zhou Y., Wang Y., Mao L. et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; svn-2020-000382. Doi: 10.1136/svn-2020-000382.
34. Leocani L., Diserens K. Neurorehabilitation facing the COVID-19 pandemic. EAN pages. Published online April 15, 2020. Available at: <https://www.eanpages.org/2020/04/15/neurorehabilitation-facing-the-covid-19-pandemic/> (accessed 20 April 2020).
35. EAN Scientific Panel Coma and Chronic Disorders of Consciousness. Neurorehabilitation of patients with severe brain injury during the Covid-19 epidemic. EAN pages. Published online April 9, 2020. Available at: <https://www.eanpages.org/2020/04/09/neurorehabilitation-of-patients-with-severe-brain-injury-during-the-covid-19-epidemic/> (accessed 12 April 2020).
36. Boldrini P., Bernetti A., Fiore P. Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Mar 16. Doi: 10.23736/S1973-9087.20.06256-5.
37. Coraci D., Fusco A., Frizziero A., Giovannini S., Biscotti L., Padua L. Global approaches for global challenges: the possible support of rehabilitation in the management of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Apr 3. Doi: 10.1002/jmv.25829.
38. Levy J., Léotard A., Lawrence C., Paquereau J., Bensmail D., Annane D. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;S1877-0657(20)30077-4. Doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.002.
39. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G., Bensmail D., Bianchi F., Deltombe T. et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;S1877-0657(20)30076-2. Doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.00.

Поступила 16.05.20

Принята к печати 23.05.20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Меркулов Юрий Александрович, д.м.н. [Yury A. Merkulov, MD, PhD, DSc]; адрес: 105120, Москва, Россия; [address: 105120, Moscow, Russian Federation]; E-mail: 4181220@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7684-9834>

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., профессор [Elena V. Kostenko, MD, PhD, DSC, Professor]; E-mail: Ekostenko58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0629-9659>

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор [Dina M. Merkulova, MD, PhD, DSc, Professor]; E-mail: dinamerk@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0368-683X>

Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор [Nadezhda P. Lyamina, MD, PhD, DSc, Professor]; E-mail: lyana_n@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6939-3234>