

Особенности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19

Е. Г. Демьяновская^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-2604-3485, gamovaeg@mail.ru

А. С. Васильев², ORCID: 0000-0001-9831-9922, alexvasiliev@mail.ru

В. И. Шмырев², ORCID: 0000-0002-6802-2789, alexvasiliev@mail.ru

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 63

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А

Резюме. С момента выявления первых случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также объявления Всемирной организацией здравоохранения вспышки COVID-19 пандемией продолжается накопление данных о патогенном потенциале возбудителя инфекции SARS-CoV-2. В частности, был выявлен нейротропный потенциал возбудителя, уточнены механизмы микрососудистых осложнений, обнаружена персистенция некоторых симптомов в виде постковидного синдрома. В условиях активной циркуляции и быстрого распространения нового коронавируса среди населения земного шара, высокой заболеваемости, появления новых штаммов особого внимания требуют уязвимые контингенты пациентов, к которым относятся люди с хроническими заболеваниями. В статье обобщены современные данные об особенностях патогенеза и клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями, проведены исторические параллели с неврологическими феноменами, имевшими место после известных пандемий респираторных инфекций, в частности гриппа, а также проанализировано влияние современной эпидемиологической ситуации, модификации системы оказания медицинской помощи с перепрофилированием на работу с COVID-19 и социальных мер ограничения на пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями. Приведены современные обновления рекомендаций Американской академии неврологии (American Academy of Neurology), важные для практикующих врачей: новое руководство по инициальной дофаминергической терапии двигательных симптомов при болезни Паркинсона. Предложен вариант тактики работы с пациентами в период пандемии в аспекте организации взаимодействия «врач – пациент» и назначения фармакотерапии с патогенетически обоснованным механизмом действия. Сделан акцент на коррекции ГАМКергической передачи, отвечающей за целый ряд функций центральной нервной системы (когнициия, исполнительные функции, модуляция двигательной активности), нарушение которой обнаружено как в остром периоде COVID-19, так и после его окончания в рамках постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, хроническая ишемия головного мозга, нейродегенеративные заболевания.

Для цитирования: Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Особенности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга и нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 64-69.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.010

Features of therapy of patients with chronic cerebral ischemia and neurodegenerative diseases during the COVID-19 pandemic

Ekaterina G. Demyanovskaya^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-2604-3485, gamovaeg@mail.ru

Aleksey S. Vasiliev², ORCID: 0000-0001-9831-9922, alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev², ORCID: 0000-0002-6802-2789, alexvasiliev@mail.ru

¹ State Budgetary Health Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department; 63 Volokolamsk sh., Moscow, 125367, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

Abstract. Since first cases of a new coronavirus infection (COVID-19) were detected, as well as World Health Organization named the COVID-19 outbreak as a pandemic, data on the pathogenic potential of the causative agent of SARS-CoV-2 infection has continued to accumulate. In particular, the neurotropic potential of the pathogen was revealed, the mechanisms of microvascular complications were clarified, the persistence of some symptoms within postcovid syndrome was detected. Considering extremely active agent circulation and rapid spread of the new coronavirus among the world's population, high morbidity, the emergence of new strains, vulnerable patient populations, which include people with chronic diseases, require special attention. This article summarizes current data on the pathogenesis and clinical course of the new coronavirus infection in patients with chronic cerebral ischemia and neurodegenerative diseases, draws historical parallels with neurological phenomena that occurred after the well-known pandemics of respiratory infections, in particular, influenza, as well as the impact of the current epidemiological situation, modification of the medical care system with conversion to work with COVID-19, and social restrictions on patients with chronic neurological diseases. The modern updates of the recommendations of the American Academy of Neurology, important for practicing physicians, are given: a new guide to the initial dopaminergic therapy of motor symptoms in Parkinson's disease. A variant of patients managing during a pandemic is proposed in the aspect of organizing doctor – patient interaction and prescribing pharmacotherapy with a pathogenetically justified mechanism of action. Emphasis is placed on the correction of GABA-ergic transmission, which is responsible for a number of functions of the central nervous system (cognition, executive functions, modulation of motor activity), the violation of which is shown both in the acute period of COVID-19 and after its termination in the framework of the postcovid syndrome.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, chronic cerebral ischemia, neurodegenerative diseases.

For citation: Demyanovskaya E. G., Vasiliev A. S., Shmyrev V. I. Features of therapy of patients with chronic cerebral ischemia and neurodegenerative diseases during the COVID-19 pandemic // *Lechaschi Vrach.* 2022; 3 (25): 64-69. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.010

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 пандемией [1]. В связи с тем что SARS-CoV-2 является относительно новым вирусом, данные о его патогенном потенциале до сих пор нельзя считать полными, однако уже установлено, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями наблюдаются более тяжелые исходы COVID-19 по сравнению с больными без коморбидности [2]. Цереброваскулярная патология является одной из самых частых коморбидных состояний у пациентов с COVID-19, обнаруживаясь приблизительно у 12% инфицированных [3]. Изучение коморбидных заболеваний среди летальных исходов COVID-19 показало, что из 2000 случаев у 228 пациентов имела хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) [4].

Под ХИГМ в отечественной медицинской литературе и практике подразумевается постепенно прогрессирующая дисфункция головного мозга, развивающаяся вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. К основным клиническим признакам прогрессирования ХИГМ относятся полиморфные проявления неврологического дефицита, астенизация, снижение мнестических, психоэмоциональных и когнитивных функций, чаще до уровня умеренных когнитивных расстройств, но иногда и до развития деменции. По мере нарастания тяжести сосудистого поражения компенсаторные механизмы истощаются, пациенты постепенно дезадаптируются, что проявляется в профессиональной, социальной и даже повседневной деятельности. Диагностика ХИГМ базируется на сочетанной оценке данных клинического статуса и нейровизуализации.

Нейродегенеративные заболевания сопровождаются утратой нейронов центральной нервной системы (ЦНС) и могут проявляться схожим неврологическим дефектом, однако

ключевым отличием от ХИГМ в данном случае является так называемая первичная нейродегенерация, т. е. развитие соответствующих нарушений без основополагающего заболевания. Ряд нейродегенераций является генетически обусловленным и манифестирует в молодом или среднем возрасте. Однако у пациентов старших возрастных групп зачастую клиницисты сталкиваются с трудностями дифференциальной диагностики ХИГМ и нейродегенеративных процессов из-за наличия ряда коморбидных заболеваний, затрудняющих постановку точного диагноза.

Пациенты с нейродегенеративными заболеваниями относятся к группе высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции (НКИ) во время пандемии COVID-19 по причине принадлежности к старшим возрастным группам и наличия сопутствующих заболеваний [5]. Кроме того, на пациентов, живущих с нейродегенеративными заболеваниями, могут оказывать влияние ограничительные меры и социальное дистанцирование из-за COVID-19. Приблизительно каждый десятый пациент с болезнью Паркинсона обеспокоен повышенным риском инфицирования COVID-19 в связи с наличием нейродегенеративного заболевания [6].

Патогенез цереброваскулярных и нейродегенеративных нарушений на фоне COVID-19

Нейроваскулярные феномены при COVID-19 обусловлены особенностями патофизиологического процесса, вызываемого вирусом. SARS-CoV-2 связывается с клеткой посредством рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), который присутствует в клетках бронхолегочной системы, а также кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках сосудов [7]. Дисфункция эндотелия сопровождается повышением уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа), хемокинов (моноцитарного хемоаттрактантного

белка-1), фактора Виллебранда и др. [8]. Эндотелиальная дисфункция нарушает работу нейроваскулярных единиц, приводя к разобщению их элементов. Было показано негативное влияние коронавирусного спайк-белка S на перциты — клетки нейроваскулярных единиц, обеспечивающих нейроваскулярную интеграцию, регуляцию микроциркуляции ЦНС и целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [9].

Также следует учесть, что цитокиновая атака вследствие проникновения провоспалительных цитокинов с периферии в ЦНС или избыточной локальной продукции цитокинов активированной микроглией снижает уровень γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного нейротрансмиттера в нервной системе человека, который играет ключевую роль в механизмах когнитивной функции. Различные когнитивные способности, в основном исполнительные функции, чувствительны к концентрациям церебральной ГАМК в лобной коре. Предполагается, что именно нарушение ГАМКергической корковой активности может лежать в основе когнитивных нарушений [10] и дизэксективного синдрома в остром периоде COVID-19 и по его завершении [11]. Таким образом, манифестацию или декомпенсацию проявлений ХИГМ на фоне COVID-19 можно считать вполне закономерной и ожидаемой.

В настоящее время в иностранной литературе нет четких доказательств того, что развитие экстрапирамидных нарушений четко связано с предшествующей острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). В ряде публикаций сообщается о развитии неврологических симптомов, соответствующих болезни Паркинсона (тремор, нарушения походки) в течение месяца после гриппа [12]. Авторы проводят историческую параллель с постэнцефалитическим летаргическим паркинсонизмом, имевшим место в 1920-х годах после пандемии гриппа [13]. Аносмия и агевзия, отмечаемые при COVID-19, входят в перечень симптомов болезни Паркинсона. Коронавирус у мышей обладает нейротропным потенциалом и особой склонностью к вовлечению базальных ганглиев, что приводит к внеклеточной и внутриклеточной вакуолизации, потере нейронов, хронической демиелинизации и глиозу. Снижение регуляции рецепторов АПФ-2 может привести к дисбалансу уровней нейромедиаторов, в первую очередь дофамина и норадреналина, приводящему к дефициту дофамина. SARS-CoV-2 способен проникать в ЦНС посредством гематогенной диссеминации или через ретроградные аксональные пути и инфицировать стриарные нейроны во время ранней или более поздней фазы инфекции. Для многих вирусов подтверждено проникновение в ЦНС посредством ретроградного аксонального транспорта по обонятельным путям. Измененное обоняние или гипосмия у пациентов с COVID-19 следует изучить на предмет сигнала вовлечения ЦНС. Таким образом, нельзя исключить, что эпизод а/гипосмии и а/гипогевзии при COVID-19 является предвестником развития симптомов болезни Паркинсона в будущем. Ряд экспертов считают, что практикующим врачам при сборе анамнеза у пациентов с подозрением на болезнь Паркинсона следует уточнять наличие в анамнезе перенесенного COVID-19 и эпизодов гипосмии и/или гипогевзии, которые могли быть единственными проявлениями при субклиническом течении инфекции [14].

Постковидный синдром

В процессе работы с пациентами, перенесшими COVID-19, выяснилось, что морбидный потенциал НКИ выходит за пределы острого периода заболевания. В частности, не только в России, но и за рубежом специалисты стали наблюдать развитие после перенесенной НКИ особого состояния, которое назвали постковидным синдромом. Частота его развития не связана с тяжестью состояния в остром периоде. Интересно, что после перенесенного COVID-19 картина может отличаться от классического поствирусного синдрома. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что 10% пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 не чувствовали себя здоровыми более чем через 3 недели, а некоторые — через несколько месяцев [15]. Клиницисты, работающие в районе Парижа Иль-де-Франс, отмечают, что к ним ежедневно обращаются в среднем 30 пациентов, в основном среднего возраста (около 40 лет), преимущественно женского пола, с персистирующими после перенесенного COVID-19 жалобами на миалгию, повышенную утомляемость, озноб, одышку, чувство стесненности в грудной клетке, тахикардию, головные боли и тревогу [16]. Лишь у небольшой части из них наблюдались отклонения лабораторных показателей (лимфоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка), в редких случаях — остаточные явления на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Поствирусные синдромы хорошо описаны при вирусных инфекциях, таких как Эпштейна — Барр или грипп, но специалисты отмечают, что после COVID-19 картина может отличаться от классического поствирусного синдрома. Ряд авторов демонстрируют разногласия по поводу того, связана ли тяжесть заболевания и вероятность развития постковидного синдрома с выраженностью цитокинового шторма или нарушениями функции иммунитета хозяина. По их мнению, в настоящее время отсутствуют адекватные диагностические методики и инструменты для оценки выраженности системного воспаления при COVID-19. Действительно, в рамках экспериментальных исследований с помощью протеомных технологий было показано, что у пациентов, которые перенесли бессимптомную или легкую инфекцию SARS-CoV-2, через 40 дней после заражения были значительно повышены лабораторные показатели, отражающие наличие воспалительной реакции (програнулин, цистатин С) [17]. Однако эти маркеры не определяют в рутинной клинической практике в нашей стране и за рубежом. Поэтому в настоящее время коррекция постковидного синдрома проводится исходя из клинической картины с учетом современных представлений о патогенезе ковид-ассоциированных поражений нейроваскулярной единицы.

Особенности тактики ведения профильных пациентов

В период пандемии ресурсы оказания медицинской помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями были перераспределены в пользу работы с пациентами с COVID-19. Многие авторы отмечают, что число пациентов с цереброваскулярными нарушениями, проходящих лечение в больницах, во многих местах значительно сократилось во время пандемии НКИ. Основными причинами этого, как полагают, являются неуверенность пациентов и боязнь инфицирования во время стационарного лечения [18]. Больным хронической

цереброваскулярной патологией целесообразно рекомендовать по возможности воздержаться от посещения медицинских учреждений на весь период пандемии, тщательно оценивая оправданность риска и возможную пользу визита. Начатое ранее обследование целесообразно продолжить лишь в случаях критической необходимости. Врачебные консультации необходимо перевести в телемедицинский формат, а при полном отсутствии такой возможности — сократить объем очных визитов до минимума. Назначенную ранее гипотензивную терапию, в том числе ингибиторами АПФ, следует продолжить в прежнем объеме, без прекращения и лекарственных каникул.

При выборе патогенетической терапии пациентов с ХИГМ нельзя не учитывать риск инфицирования и особенно перенесенное заболевание COVID-19. Необходимо делать выбор в пользу препаратов, которые воздействуют на основные патофизиологические механизмы развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний, протекающих на фоне COVID-19. Пациенты нуждаются в средствах разнопланового действия, влияющих на патогенетические моменты ХИГМ и последствия перенесенной НКИ. Доказанное снижение экспрессии ГАМК при заболевании, вызванном *SARS-CoV-2*, с учетом обширного положительного допандемического опыта применения препаратов ГАМК при ХИГМ [19] указывает на необходимость обратить дополнительное внимание на эту группу препаратов.

В одном из экспериментов было показано, что применение ГАМК предотвращает тяжелые исходы COVID-19 [20]. ГАМК хорошо известна как нейромедиатор, но становится все более очевидным, что многие иммунные клетки экспрессируют рецепторы ГАМК. Появляется все больше доказательств иммунорегуляторного действия активации этих рецепторов. Нейтрофилы экспрессируют рецепторы ГАМК. В экспериментах показано, что ГАМК способствует остановке цикла эффекторных Т-клеток, не вызывая апоптоза, а также что введение ГАМК подавляет прогрессирование сахарного диабета 1 типа, рассеянного склероза и ревматоидного артрита и ограничивает воспаление. Таким образом, есть все основания полагать, что препараты, модулирующие активность ГАМК, имеют большой потенциал при нарушениях когнитивных и моторных проявлениях в период пандемии COVID-19. Лекарственные средства — производные ГАМК непосредственно воздействуют на ГАМКергические рецепторы, облегчая передачу нервных импульсов в ЦНС и тем самым улучшая функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и оптимизации мозгового кровообращения.

В качестве примера можно привести часто назначаемый в отечественной практике препарат Пикамилон (никотиноил гамма-аминомасляная кислота), способный улучшать мозговой кровоток, уменьшая сосудистое сопротивление. Биодоступность Пикамила составляет от 50% до 88%, активное вещество (никотиноил-ГАМК) легко проникает через ГЭБ. По мнению экспертов, сосудистые и психотропные эффекты Пикамила усилены за счет включения в структуру молекулы ГАМК никотиновой кислоты, оказывающей прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов и улучшающей фармакокинетические свойства ГАМК,

и именно положительный опыт применения Пикамила послужил основанием для дальнейшей разработки группы препаратов — модуляторов ГАМК [21]. По сравнению с другими производными ГАМК и никотиновой кислотой пикамилон оказывает более сильное и длительное влияние на мозговой кровоток [22]. Среди фармакологических эффектов Пикамила выделяют антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие. Препарат восстанавливает физическую и умственную трудоспособность при переутомлении, уменьшает подавляющее влияние этанола на центральную нервную систему, оказывает умеренное психостимулирующее действие [23]. В эксперименте была показана способность Пикамила увеличивать мозговой кровоток на 25-30% за счет снижения тонуса артерий каротидного и вертебробазиллярного бассейна, угнетения нейроваскулярных спазмов за счет ослабления тонических влияний и рефлекторных импульсов симпатических нервов; кроме того, в этом же эксперименте при моделировании серотонин-индуцированных нарушений церебральной гемодинамики Пикамилон с успехом восстанавливал исходное состояние мозгового кровотока [24]. В другом эксперименте было показано расширение под действием Пикамила пиллярных артериол при периферическом введении, что с одной стороны подтверждает хорошую биодоступность препарата, и с другой — показывает его положительное влияние на микроциркуляцию в мозговой ткани [25]. Недавно опубликованное исследование также подтвердило наличие механизма ГАМКергической регуляции аксонального высвобождения дофамина в стриатуме. Авторы предполагают, что ГАМКергическая модуляция имеет большой терапевтический потенциал при нейродегенеративных заболеваниях, связанных с нарушением дофаминергической синаптической передачи [26].

В описаниях клинических случаев в доступной литературе приводятся примеры, подтверждающие, что курсовое назначение Пикамила обеспечивает повышение физической и умственной работоспособности, способствует улучшению памяти. Пикамилон назначается по 200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней внутривенно на 200 мл физиологического раствора, затем по 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес. После курса лечения наблюдается снижение или полное купирование чувства напряжения, тревоги, страха [27]. Кроме того, применение Пикамила оправдано при развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения, особенно при полушарной локализации ишемии и средней тяжести состояния больных, в случаях преобладания в клинической картине очаговых симптомов. В частности, Пикамилон оказывает особенно благоприятное действие на течение ишемического инсульта и его исход при ограниченных корковых очагах ишемии [22].

Тематические гайдлайны периода пандемии

В период пандемии были обновлены некоторые рекомендательные документы, касающиеся нейродегенеративных заболеваний. Так, инициальная терапия болезни Паркинсона до недавнего времени оставалась предметом дискуссии. Золотым стандартом лечения данного заболевания являются препараты леводопы, однако в нашей стране принята тактика отсроченного их назначения. На начальных этапах болезни Паркинсона (1-2 стадии по Хен-Яру) назначаются

препараты других групп: агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) и др. Однако эксперты Американской академии неврологии (ААН), обобщив существующие доказательства, пришли к выводу, что в большинстве случаев оптимальным вариантом для начала терапии болезни Паркинсона все же являются препараты леводопы.

Дебют болезни Паркинсона происходит как в старших возрастных группах, так и в относительно молодом возрасте, нередко в 45–55 лет. На сегодняшний день ни один из препаратов не показал способности модифицировать течение заболевания — таким образом, можно считать, что терапия носит симптоматический характер. Основой терапии являются препараты леводопы, однако они обладают известными ограничениями, перечень которых увеличивается по мере увеличения длительности приема. Это заставляет клиницистов на начальных этапах терапии, особенно у более молодых пациентов, отдавать предпочтение препаратам иных групп. Но насколько такая тактика действительно оправдана?

В ноябре 2021 г. ААН выпустила новое руководство по дофаминергической терапии двигательных симптомов болезни Паркинсона [28]. Проанализировав имеющиеся данные по эффективности и безопасности, эксперты пришли к выводу, что для купирования моторных проявлений болезни Паркинсона в большинстве случаев целесообразно сразу назначать препараты леводопы. Это способствует более эффективному купированию двигательных расстройств у пациентов в течение последующих 5 лет по сравнению с назначением агонистов дофаминовых рецепторов, уменьшению потребности в дуотерапии на протяжении ближайших 2–3 лет (по сравнению с ингибиторами МАО-В). Начинать лечение болезни Паркинсона с агонистов дофамина целесообразно только отдельным пациентам. В частности, это люди младше 60 лет с факторами риска развития дискинезий (низкая масса тела, женский пол, тяжесть болезни Паркинсона в дебюте).

В плане влияния на моторные проявления, риска развития галлюцинаций, дискинезий различий между формами препаратов леводопы выявлено не было. Однако, по мнению экспертов ААН, леводопа немедленного высвобождения все же лучше подходит для инициальной терапии болезни Паркинсона из-за более высокой биодоступности, предсказуемого действия на двигательную сферу и низкой стоимости по сравнению с препаратами леводопы замедленного высвобождения.

Заключение

На текущий момент пандемии COVID-19 пациентов с ХИГМ и нейродегенеративными заболеваниями следует рассматривать как группы высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода НКИ. Декомпенсация или манифестация неврологических нарушений обусловлены особенностями патогенеза COVID-19 с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением ГАМК-модулированных процессов. Патологический процесс не ограничивается острым периодом и продолжается в рамках постковидного синдрома.

Новые реалии требуют от клиницистов повышенного внимания к пациентам с уже имеющейся коморбидной патологией, среди которых значимую часть составляют больные

ХИГМ и нейродегенеративными заболеваниями. При выборе терапии целесообразно ориентироваться на препараты, направленные на основные механизмы развития и прогрессирования соответствующих заболеваний с учетом риска инфицирования SARS-CoV-2 и/или уже перенесенной НКИ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. WHO. Coronavirus Disease 2019 Situation Report 51–11th March 2020 // WHO Bull. 2020; 2019: 2633.
2. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19 // SN Compr Clin Med. 2020; 2: 1069–1076.
3. Paudel S. S. A meta-analysis of 2019 novel coronavirus patient clinical characteristics and comorbidities // Research Square. 2020. 10.21203/rs.3.rs-21831/v1.
4. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Под общей ред. О. В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с., ил.
[Zayrat'yants O. V., Camsonova M. V., Mikhaleva L. M., Chernyayev A. L., Mishnev O. D., Krupnov N. M., Kalinin D. V. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas / Pod obshchey red. O. V. Zayrat'yantsa. M.: GBU «NIIOZMM DZM», 2020. 140 s., il.]
5. Hu Y., Yang H., Hou C., et al. COVID-19 related outcomes among individuals with neurodegenerative diseases: a cohort analysis in the UK biobank // BMC Neurol. 2022; 22 (1): 15. Published 2022 Jan 7.
6. Prasad S., Holla V. V., Neeraja K., et al. Parkinson's Disease and COVID-19: Perceptions and Implications in Patients and Caregivers // Mov Disord. 2020; 35 (6): 912–914.
7. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review // Clin Immunol. 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.
8. Zhang J., Tecson K. M., McCullough P. A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy // Reviews in Cardiovascular Medicine. 2020; 21 (3): 315–319.
9. Khaddaj-Mallat R., Aldib N., Bernard M., et al. SARS-CoV-2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via Spike protein // Neurobiol Dis. 2021; 161: 105561.
10. Porges E. C., Woods A. J., Edden R. A., Puts N. A., Harris A. D., Chen H. et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults // Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2017; 2 (1): 38–44.
11. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19 // Clin Neurophysiol. 2021; 132 (5): 1138–1143.
12. Toovey S., Jick S., Meier C. Parkinson's disease or Parkinson symptoms following seasonal influenza // Influenza Other Respir Viruses. 2011; 5: 328–333.
13. Stryker B. Encephalitis lethargica: the behavior residuals // Training School Bulletin, 1925; 22: 152–157.
14. Boika A. V. A Post-COVID-19 Parkinsonism in the Future? // Mov Disord. 2020; 35 (7): 1094. DOI: 10.1002/mds.28117.

15. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care // *BMJ*. 2020; 370: m3026.
16. Davido B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? // *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (11): 1448-1449. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.028.
17. Doykov I., Hällqvist J., Gilmour K. C., Grandjean L., Mills K., Heywood W. E. 'The long tail of Covid-19' – The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients // *F1000Res*. 2020; 9: 1349. DOI: 10.12688/f1000research.27287.2. PMID: 33391730; PMCID: PMC7745182.
18. Berlitz P., Bösel J., Gahn G. et al. «Neurological manifestations of COVID-19» – guideline of the German society of neurology // *Neurol. Res. Pract.* 2020; 2: 51.
19. Ковалев Г. В., Лебедева Н. В. Применение ноотропов в невропатологии. Волгоград, 1990.
[Kovalev G. V., Lebedeva N. V. The use of nootropics in neuropathology. Volgograd, 1990.]
20. Tian J., Milddleton B., Kaufman D. L. GABA administration prevents severe illness and death following coronavirus infection in mice // *bioRxiv*. 2020:2020.10.04.325423.
21. Перфилова В. Н., Бородкина Л. Е. Участие гамма-аминомаслянокислотноергической системы в регуляции мозгового кровообращения. Российский вестник Военно-медицинской академии. 2014; 1 (45): 203-211.
[Perfilova V. N., Borodkina L. Ye. Participation of the gamma-aminobutyric acid system in the regulation of cerebral circulation. Rossiyskiy vestnik Voenno-meditsinskoj akademii. 2014; 1 (45): 203-211.]
22. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // *Нервные болезни*. 2002. № 1. С. 3-7.
[Gusev Ye. I., Skvortsova V. I. Neuroprotective therapy of ischemic stroke // *Nervnyye bolezni*. 2002. № 1. p. 3-7.]
23. Великопольская М. В., Никитина А. М., Сучков Е. А., Смирнова Л. А. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства лекарственных средств, производных ГАМК, разработанных в ВолгГМУ // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016; 2: 22-25.
[Velikopol'skaya M. V., Nikitina A. M., Suchkov Ye. A., Smirnova L. A. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of drugs, GABA derivatives, developed in Volgograd State Medical University // *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2: 22-25.]
24. Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С. Новый цереброваскулярный препарат пикамилон. Фармакология и токсикология 1989; 52 (1): 23-26.
[Mirzoyan P. C., Gan'shina T. S. New cerebrovascular drug picamilon. *Farmakologiya i toksikologiya* 1989; 52 (1): 23-26.]
25. Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Косой М. Ю. и др. Влияние пикамилон на кровоснабжение коры и микроциркуляцию в системе пияльных артериол. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1989; 107 (5): 581-582.
[Mirzoyan R. S., Gan'shina T. S., Kosoy M. Yu. i dr. Influence of picamilon on cortical blood supply and microcirculation in the system of pial arterioles. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1989; 107 (5): 581-582.]
26. Roberts B. M., Lopes E. F., Cragg S. J. Axonal Modulation of Striatal Dopamine Release by Local γ -Aminobutyric Acid (GABA) Signalling // *Cells*. 2021; 10 (3): 709. Published 2021 Mar 23.
27. Чугунов А. В., Кабанов А. А., Казаков А. Ю. Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга // *Нервные болезни*. 2021. № 3. С. 25-30.
[Chugunov A. V., Kabanov A. A., Kazakov A. Yu. Complex therapy of a patient with chronic cerebral ischemia. // *Nervnyye bolezni*. 2021. № 3. p. 25-30.]
28. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline. A Report of the AAN Guideline Subcommittee. Approved by the Guideline Subcommittee on January 30, 2021; by the AAN Quality Committee on June 21, 2021; and by the AAN Institute Board of Directors on October 7, 2021.

Сведения об авторах:

Демьяновская Екатерина Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; врач-невролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 63; gamovaeg@mail.ru

Васильев Алексей Сергеевич, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; alexvasiliev@mail.ru

Шмырев Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; alexvasiliev@mail.ru

Information about the authors:

Ekatereina G. Demyanovskaya, MD, Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; Neurologist at the State Budgetary Health Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department; 63 Volokolamsk sh., Moscow, 125367, Russia; gamovaeg@mail.ru

Aleksey S. Vasiliev, MD, Head of Education, Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Поступила/Received 31.01.2022

Принята в печать/Accepted 10.02.2022