

# Головная боль и другие неврологические симптомы в структуре клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

*Ю.Е. Нестеровский, Н.Н. Заваденко, А.А. Холин*

В обзоре литературы представлена информация о неврологических проявлениях COVID-19. Одним из начальных неврологических проявлений новой коронавирусной инфекции служит головная боль. Она может быть обусловлена развивающимся менингитом или энцефалитом либо быть проявлением системной вирусной инфекции. Механизмы возникновения головной боли связаны с особенностями проникновения вируса в клетки организма человека посредством взаимодействия с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Функции ACE2 тесно взаимосвязаны с регуляцией ноцицепции. Помимо головной боли у пациентов с SARS-Cov-2 отмечаются выраженная слабость, миалгии, нарушения обоняния и вкуса, возможно развитие воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. Учитывая особенности возникновения неврологических проявлений при SARS-Cov-2, интерес представляет роль N-ацетиласпартата в восстановлении функций нервной системы после перенесенной вирусной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, нервная система, головная боль, синдром Гийена–Барре, синдром Кавасаки, N-ацетиласпартат, калия N-ацетиламиносукцинат.

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) была объявлена Всемирной организацией здравоохранения пандемией 11 марта 2020 г. При всестороннем обзоре неврологических расстройств, сопровождающих это заболевание, было установлено, что инфекция SARS-CoV-2 поражает центральную нервную систему (ЦНС), периферическую нервную систему и мышцы [1]. Первые проявления COVID-19 со стороны ЦНС обычно включают головную боль и снижение общей активности (слабость), которые считаются начальными свидетельствами потенциального неврологического поражения; anosmia, гипосмия, гипогевзия и дисгевзия также являются частыми ранними симптомами новой коронавирусной инфекции.

Цефалгия при коронавирусной инфекции служит наиболее частым общемозговым симптомом, и ее этиология вариабельна. Можно выделить следующие варианты цефалгий в условиях пандемии COVID-19:

1) цефалгии, обусловленные ношением средств противовирусной защиты, как за счет физического дискомфорта, так и на фоне гипоксии при длительном ношении масок и респираторов;

2) цефалгии, обусловленные приемом медикаментозных препаратов, и ятрогенные цефалгии;

3) цефалгии на фоне астенодепрессивного состояния в условиях вынужденных ограничений и самоизоляции, а также обусловленные тревожно-фобическими расстройствами;

4) цефалгии, обусловленные непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2.

По данным метаанализа 60 публикаций, включающих более 3,5 тыс. пациентов, головная боль при COVID-19 отмечалась в 12% случаев (95% доверительный интервал 4–23%) [2]. В отдельных публикациях китайских авторов распространенность головных болей у пациентов с COVID-19 достигала 34% [3]. Но в большинстве работ данные о характере и локализации головной боли отсутствуют.

Интерес представляет исследование, в котором отмечено, что у больных COVID-19 с желудочно-кишечными проявлениями частота головных болей в дебюте заболевания была выше, чем у пациентов без желудочно-кишечных нарушений. Авторы объясняют выявленную особенность более высоким уровнем лихорадки и более выраженными электролитными нарушениями у больных с желудочно-кишечными проявлениями [4]. Еще в одном исследовании, выполненном в Нидерландах, с целью выявления ранних симптомов коронавирусной инфекции было проведено ан-

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

**Юрий Евгеньевич Нестеровский** – канд. мед. наук, доцент.

**Николай Николаевич Заваденко** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой.

**Алексей Александрович Холин** – докт. мед. наук, профессор.

Контактная информация: Нестеровский Юрий Евгеньевич, yenest@bk.ru

кетирование 803 сотрудников медицинской клиники, у которых возникли симптомы, возможно вызванные COVID-19, с последующим проведением лабораторных анализов на выявление инфекции. У 90 сотрудников был подтвержден диагноз коронавирусной инфекции. В группе инфицированных наряду с такими симптомами, как аносмия, миалгии, боль в глазах, общее недомогание, выраженная усталость и лихорадка, одним из ранних симптомов была также головная боль, которая отмечалась у 71,1% больных, при том что в группе с неподтвержденным диагнозом головная боль имела место у 41,5% пациентов [5].

Головная боль при COVID-19 может быть проявлением вирусного менингита или энцефалита. Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), головная боль, ассоциированная с вирусным менингитом или энцефалитом (9.1.2), как правило, сопровождается ригидностью мышц задней поверхности шеи, лихорадкой и может сочетаться, в зависимости от степени выраженности инфекции, с неврологическими симптомами и изменениями психического состояния [6]. Согласно указанной классификации, возникновение головной боли, связанной с вирусным менингитом или энцефалитом, может быть обусловлено различными вирусными агентами, что обычно подтверждается при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): выявляются энтеровирусы (в большинстве случаев), арбовирус, полиовирус, эховирус, вирус Коксаки, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, аденовирус, вирус паротита и др. Однако в ряде исследований было отмечено, что чувствительность ПЦР в ЦСЖ снижается более чем наполовину, если тест проводится через 1 нед после появления симптомов, и могут быть получены ложноотрицательные результаты. Если результаты ПЦР, проведенной через 1 нед, отрицательные, диагноз может быть поставлен на основании измененного соотношения количества антител в ЦСЖ/крови. Как и при внутричерепной бактериальной инфекции, при вирусной инфекции трудно отличить вовлечение исключительно мозговых оболочек от изолированного вовлечения вещества головного мозга. Тем не менее такое различие важно проводить, поскольку эти два состояния различаются прогностически, с повышением риска более серьезных последствий при поражении вещества головного мозга. По этой причине отдельные диагностические критерии даны для головной боли, отнесенной к вирусному менингиту (9.1.2.1), и для головной боли, отнесенной к вирусному энцефалиту (9.1.2.2) [6].

К настоящему времени в литературе представлены отдельные публикации с описанием клинической картины энцефалита и менингита у больных COVID-19, и в большинстве случаев такой тип течения вирусной инфекции сопровождается выраженными общемозговыми, менингеальными и очаговыми симптомами, выявляются специфические изменения по данным магнитно-резонансной томографии

[7]. Подтвердить диагноз асептического (вирусного) менингита и энцефалита, вызванного SARS-CoV-2, у больных COVID-19 возможно путем исследования ЦСЖ, но часто оно не дает положительных результатов [8]. В литературе также описана острая некротизирующая энцефалопатия, являющаяся редким осложнением гриппа и других вирусных инфекций, но, по-видимому, более частым осложнением COVID-19 [1]. Острая энцефалопатия при вирусной инфекции может развиваться не непосредственно из-за вирусной инвазии, а вследствие непрямого поражения мозга при воспалительном иммунном ответе. Это связано с резким повышением в крови содержания ряда провоспалительных цитокинов (гиперцитокинемия, или цитокиновый шторм). Гиперцитокинемия запускает неконтролируемое воспаление, приводящее к повреждению тканей, включая ЦНС, разрушение гематоэнцефалического барьера без прямой вирусной инвазии или параинфекционной демиелинизации.

Большинство авторов склоняются к мнению, что головная боль при COVID-19 может быть и проявлением системной вирусной инфекции. Обычно головная боль при системных инфекциях является неспецифическим симптомом, так как в основном преобладают лихорадка, общее недомогание и т.д. Тем не менее некоторые инфекции, особенно грипп, а также коронавирусная инфекция, характеризуются головной болью в качестве значимого симптома наряду с лихорадкой и другими проявлениями заболевания. Определение такого типа головной боли по МКГБ-3: головная боль, вызванная и возникающая в сочетании с другими симптомами и/или клиническими признаками системной вирусной инфекции при отсутствии менингита или энцефалита. Ниже приведены диагностические критерии головной боли, связанной с системной вирусной инфекцией (9.2.2).

A. Головная боль любой длительности, удовлетворяющая критерию C.

B. Оба критерия из нижеперечисленных:

- 1) диагностирована системная вирусная инфекция;
- 2) отсутствуют признаки наличия менингита или энцефалита.

C. Наличие причинно-следственной связи, подтвержденной по крайней мере двумя из следующих фактов:

- 1) головная боль развилась во временной связи с началом системной вирусной инфекции;
- 2) головная боль значительно усилилась одновременно с обострением системной вирусной инфекции;
- 3) головная боль значительно уменьшилась или исчезла одновременно с улучшением состояния или разрешением системной вирусной инфекции;
- 4) головная боль имеет одну или обе из следующих характеристик:
  - a) диффузный характер;
  - b) умеренная или сильная интенсивность.

D. Головная боль не может быть лучше объяснена другим диагнозом по МКГБ-3.

При инфекционном заболевании головная боль обычно сосуществует с лихорадкой и может зависеть от нее, но цефалгия может также возникать и в отсутствие повышения температуры тела или предшествовать ее повышению. Такая вариабельность клинических симптомов при системной инфекции может указывать на то, что в возникновении головной боли принимают участие различные механизмы, а не только повышение температуры тела, обусловленное экзогенными и эндогенными пирогенами. Механизмы, вызывающие головную боль, включают в себя как прямое воздействие возбудителя на клеточные структуры, так и запуск патологических процессов, обусловленных выбросом иммуновоспалительных медиаторов [6].

В большинстве публикаций отсутствуют подробные описания характеристик головной боли при COVID-19. В единичных статьях отмечаются следующие особенности цефалгии при инфекции, вызванной SARS-CoV-2: головная боль возникала внезапно или нарастала постепенно, была двусторонней, имела умеренную или высокую интенсивность, могла быть пульсирующей или давящей, усиливалась при наклонах головы, локализовалась преимущественно в височно-теменной или лобной областях, а также в перiorбитальной области и в проекции придаточных пазух носа. Многие пациенты отмечали устойчивость боли к обычным анальгетикам или высокую частоту рецидивов головной боли на фоне активной фазы COVID-19. У части пациентов высокая интенсивность головной боли на фоне других симптомов инфекции послужила поводом для обращения к врачу и могла вызывать суицидальные мысли. У большинства из этих пациентов в анамнезе не было указаний на наличие мигрени или головных болей напряжения, других неврологических нарушений. Пациенты же, страдавшие мигренью до развития COVID-19, описывали иной, отличающийся от мигрени характер головной боли при инфекционном поражении, но так же, как при мигрени, отмечали наличие выраженных симптомов фоно- и фотофобии [9].

В литературе представлено несколько возможных факторов, влияющих на возникновение головной боли при COVID-19 и связанных с непосредственным воздействием SARS-CoV-2. Прежде чем приступить к их рассмотрению, необходимо понять, как вирус проникает в организм человека и к чему это приводит.

Установлено, что проникновение вируса в клетки человека происходит при помощи рецептора трансмембранной металлопротеиназы – ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Белок ACE2 экспрессируется в большинстве тканей, но главным образом – на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, а также гладкомышечных клеток различных органов. Кроме того, матричная РНК для

ACE2 обнаружена в клетках коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга [10]. Таким образом, наличие рецептора ACE2 на нейронах головного мозга и глии делает эти клетки чувствительными к инфицированию вирусом SARS-CoV-2.

Сам по себе ангиотензинпревращающий фермент (ACE) является циркулирующим во внеклеточном пространстве ферментом, катализирующим расщепление декапептида ангиотензина I (Ang I) до октапептида ангиотензина II (Ang II). Обе формы ангиотензина играют важнейшую роль в ренин-ангиотензиновой системе, регулирующей артериальное давление. Причем Ang II принимает участие в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, сужении сосудов, воспалительных реакциях и окислительном стрессе через воздействие на рецептор к ангиотензину (AT<sub>1</sub>R). Особая форма фермента, ACE2, – мембранный белок, экзопептидаза, катализирующая превращение Ang I в Ang-(1–9) и Ang II в Ang-(1–7). Гептапептид Ang-(1–7) противодействует оси рецептора ACE/Ang II/AT<sub>1</sub> (AT<sub>1</sub>R) и имеет противоположные Ang II функции, включая сердечно-сосудистую защиту, вазодилатацию, антиоксидантный стресс, защиту тканей и антиноцицепцию. Таким образом, ACE2 не только прекращает действие Ang II, но и генерирует пептид, который оказывает противоположное воздействие на ось Ang II/AT<sub>1</sub>R.

Связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 снижает его функциональные возможности, приводит к дисбалансу регуляции Ang II/AT<sub>1</sub>R и развитию острого респираторного дистресс-синдрома, отека легких и миокардита [11].

Таким образом, первым фактором, приводящим к возникновению головных болей при COVID-19, может быть прямое внедрение вируса в окончания тройничного нерва в носовой полости и непосредственное их повреждение. Хотя в настоящее время не доказано присутствие трансмембранного ACE2 в качестве необходимого компонента для связывания вируса в периферических окончаниях тройничного нерва, но обнаружена экспрессия ACE2 в других черепных нервах, связанных с обонянием и вкусом [12]. Механизм проникновения вируса в эти структуры определяет прямое повреждение нейронов и возникновение таких симптомов, как anosmia и дисгевзия, даже в ранней фазе инфекционного процесса при заболевании COVID-19 [13].

Как уже было указано, ACE через химические реакции, в которых он принимает участие, тесно связан с ноцицептивной системой. Так, нарушение регуляции оси ACE2/Ang-(1–7)/MasR (рецептор митохондриальной сборки) было установлено в патогенезе таких заболеваний, как инсульт, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, а также в возникновении боли [14, 15]. Продуцирование Ang II локально в нейронах спинномозговых ганглиев крыс и человека и его совместная локализация с веществом P и CGRP (кальцитонин-ген-связанный пептид) могут указывать на участие Ang II в регуляции ноцицепции [16]. Нали-

чие ангиотензиновой системы в тройничных ганглиях человека и крыс дополнительно подтверждает эту теорию [17]. Кроме того, доказано, что Ang II повышает уровень циркулирующего в крови CGRP, который является ключевым нейрорепептидом при мигрени, провоцирующим возникновение головной боли, а его антагонисты эффективны при лечении мигрени [18].

Следующим механизмом, приводящим к возникновению головной боли, может являться сосудистый фактор – через вовлечение эндотелиальных клеток с высокой экспрессией ACE2, которые играют важную роль в активации тригеминоваскулярной системы. Известно, что ACE2 в большом количестве экспрессируется на респираторных эпителиальных клетках, а также на эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, эндотелиальных клетках и тканях сердца. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 является в эндотелиальных клетках наряду с обнаружением диффузного эндотелиального воспаления [19]. Кроме того, роль сосудистого фактора заключается в склонности к повышенному тромбообразованию, выявленному у больных COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания и полиорганной недостаточности [20, 21].

Известно, что вирусные инфекции могут способствовать дисфункции эндотелиальных клеток, приводящей к избыточному накоплению тромбина и нарушению процессов фибринолиза [22–24]. Гиперкоагуляция у больных COVID-19 является одним из ведущих факторов развития нарушений мозгового кровообращения как в артериальном, так и в венозном русле [25]. Нарушения кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла (микротромбозы) также могут приводить к повреждению и раздражению чувствительных нервных окончаний и возникновению болевого синдрома. Несбалансированная вазоконстрикция, окислительный стресс и образование свободных радикалов, обусловленные воздействием вируса на функции трансмембранного ACE2, могут спровоцировать развитие васкулопатии. Воспаление приводит к раздражению периваскулярных волокон тройничного нерва, расположенных как вне полости черепа (в носовой и ротовой полостях, придаточных пазухах носа, поверхностных сосудах головы), так и внутри полости черепа (сосуды твердой мозговой оболочки). Пока нет четких подтверждений наличия васкулопатии, вызванной SARS-CoV-2, но подобная модель возникновения головной боли имеет место при таком заболевании, как гигантоклеточный артериит (ГКА). Причины развития ГКА остаются до конца не выясненными, но предполагается вирусная этиология заболевания, например роль вирусов гриппа, ветряной оспы, гепатита. Также существует наследственная (генетическая) предрасположенность (описаны семейные случаи заболевания): установлена роль определенных полиморфизмов генов HLA (система человеческих лейкоцитарных антигенов) В14, В8, А10, принимающих участие в

функционировании эндотелия, врожденной иммунной системы, цитокинов и цитокиновых рецепторов [26].

Еще один фактор, определяющий развитие головной боли, следующий: воздействие вируса SARS-CoV-2 приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов и цитокинов, которые служат триггером раздражения периваскулярных нервных окончаний тройничного нерва. Хорошо известно, что различные медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), NF- $\kappa$ B (ядерный фактор  $\kappa$ B), PGE<sub>2</sub> (простагландин E<sub>2</sub>) и NO (оксид азота), играют важную роль в активации тригеминоваскулярной системы и повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли, которыми являются гистамин и брадикинин [27, 28]. Недавно было установлено, что у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 и у больных, прошедших лечение в отделении интенсивной терапии, имели место более высокие уровни различных факторов и медиаторов воспаления (IL-2, IL-7, IL-10, GCSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), IP-10 (интерферон- $\gamma$ -индуцируемый белок 10), MCP1 (моноцитарный хемотаксический белок 1), MIP1A (макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$ ) и TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ )) в плазме крови, чем у пациентов с более легким течением заболевания [29]. В свою очередь, в исследовании, проведенном среди пациентов с COVID-19 в Ухане, было отмечено, что пациенты с тяжело протекающим заболеванием чаще предъявляли жалобы на интенсивную головную боль (17%), чем пациенты с более легким его течением (10%) [13]. Таким образом, можно предположить, что степень выраженности воспаления и гипоксии, коррелирующая с тяжестью заболевания, тоже играет важную роль в интенсивности головной боли. Существует вероятность того, что COVID-19 в качестве триггера головной боли может вызывать возникновение хронического болевого расстройства, такого как ежедневная персистирующая головная боль. Поэтому важным является тщательное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19.

Относительно частым неврологическим симптомом при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, также является повышенная утомляемость и слабость. Так, по данным наблюдений китайских врачей в Ухане, жалобы на общую слабость предъявляли от 26 до 51% пациентов с COVID-19, а жалобы на миалгии – 36% [29]. У многих пациентов, перенесших заболевание в тяжелой и среднетяжелой форме, даже после полного выздоровления сохраняются жалобы на повышенную утомляемость и снижение общей физической выносливости, симптомы вегетативных нарушений. Такие симптомы могут расцениваться как проявления синдрома утомляемости после вирусной болезни (G93.3) или доброкачественного миалгического энцефаломиелимита (синдрома хронической усталости). Согласно определению, доброкачественный миалгический энцефаломиелит – это длительное изнуряющее заболевание, характеризующее-

ся тяжелой и инвалидизирующей усталостью (не имеющей адекватного клинического объяснения), которая сохраняется по крайней мере 6 мес и не облегчается отдыхом, сопровождаясь недомоганием после физической нагрузки и нарушениями сна [30]. Это состояние, как предполагается, является сложным, полисистемным нейроиммунным заболеванием [31]. По-видимому, требуются длительные ка-тамнестические наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19, которые позволили бы точно установить такой диагноз.

Следует обратить внимание на то, что выраженная утомляемость наряду со снижением мышечной силы также может быть симптомом еще одного неврологического осложнения новой коронавирусной инфекции – синдрома Гийена–Барре [32, 33]. Кроме того, в литературе описано развитие синдрома Миллера Фишера у пациентов с COVID-19 [34, 35]. Синдромы Гийена–Барре и Миллера Фишера являются вариантами воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, связанной с поражением и/или прогрессирующей дегенерацией нервных волокон. В основе демиелинизирующей полиневропатии лежит, как предполагается, аутоиммунный процесс, возникающий вследствие перенесенной инфекции либо в результате применения противогриппозной вакцины. Наиболее частыми инфекционными агентами, связанными с синдромом Миллера Фишера, являются *Staphylococcus aureus*, вирус иммунодефицита человека, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы (*varicella zoster virus*), *Coxiella burnetii*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae* [36, 37].

Таким образом, SARS-CoV-2 имеет тропизм к нервной ткани и, как и другие разновидности коронавируса, может запускать аутоиммунные демиелинизирующие процессы, а также служить причиной развития других нарушений со стороны ЦНС.

Основной особенностью протекания COVID-19 у детей старше 1 года является более легкое ее течение в сравнении со взрослыми. По данным опубликованного обзора литературы, посвященного COVID-19 у детей и включающего 280 случаев, основными симптомами были кашель (49%), лихорадка (47%), боль в горле (36%), рвота/диарея (17%), ринорея (9%). Пневмония была выявлена у 60% пациентов, но у большинства протекала в легкой форме. Только 4% больных потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Авторы статьи предполагают, что такое течение инфекции связано с рядом возможных причин: ACE2-рецепторы у детей отличаются от таковых у взрослых (например, низкой связывающей способностью в силу своей незрелости); дети чаще подвергаются воздействию других респираторных вирусов, таких как респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А и В, которые повышают уровень антител в сыворотке крови и могут обеспечить перекрестную защиту; регенеративные возможности легких у

детей выше, чем у взрослых; у детей реже развивается цитокиновый шторм. Из-за легких симптомов или бессимптомного течения инфекция COVID-19 у детей может быть вообще не диагностирована [38]. В других публикациях авторы отмечают преобладание у детей симптомов нарушения желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, вздутие живота) либо симптомов, связанных с поражением верхних дыхательных путей (заложенность носа, реже боль в горле, ринорея и кашель), в сочетании с небольшим повышением температуры тела или без такового [39, 40].

При анализе симптомов у 291 ребенка с подтвержденным диагнозом COVID-19 были выявлены следующие признаки вовлечения нервной системы: головная боль – в 28% случаев, миалгии – в 23%, тошнота и рвота – в 11% [41]. Еще в одном исследовании, проведенном среди 133 детей и молодых взрослых (средний возраст 9,6 года), инфицированных COVID-19, но не имевших показаний для госпитализации, головная боль была выявлена у 18% пациентов, миалгии – у 16%, потеря/ухудшение вкуса и/или обоняния – у 10% [42]. Следует отметить, что дети младшего возраста реже указывают возникновение anosмии или дисгевзии в качестве симптома заболевания, возможно не умея объяснить свои ощущения. Помимо перечисленных симптомов у детей встречаются повышенная утомляемость (слабость) и головокружения [43].

На ранних этапах наблюдения за проявлениями COVID-19 указывалось, что новый коронавирус поражает преимущественно престарелых и пожилых лиц, значительно реже – молодых взрослых, и лишь казуистические случаи отмечались у детей. Однако на фоне распространения пандемии встречалось всё больше педиатрических случаев, включая тяжелые и летальные исходы.

Наиболее грозное проявление COVID-19 у детей – мультисистемный воспалительный синдром, включающий также клинические признаки болезни Kawasaki и синдром токсического шока [44]. Клинические признаки включают лихорадку в течение  $\geq 24$  ч, тяжелую мультисистемную воспалительную реакцию с повышенными уровнями маркеров воспаления. У детей может развиваться полиорганная недостаточность, затрагивающая желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, ЦНС, почки и другие органы и системы, в дополнение к тяжелому поражению легких. У ряда детей тяжелая воспалительная реакция в сочетании с цитопенией, коагулопатией и гиперферритинемией сходна с синдромом активации макрофагов или токсическим шоком. У других пациентов возникают кожно-слизистые симптомы, характерные для синдрома Kawasaki. В некоторых случаях может развиваться дилатация коронарной артерии и даже образование гигантских коронарных аневризм [45, 46].

Синдром Kawasaki впервые был выявлен японским доктором Томисаку Kawasaki в 1961 г. у мальчика в возрасте 4 лет 3 мес, госпитализированного с необычным сочетани-

ем симптомов: лихорадка, геморрагическая сыпь и шелушение на коже, воспаленные глаза, распухшие лимфоузлы на шее и ярко-красный (“клубничный”) язык. Клинический случай был описан в японском журнале в 1967 г., а публикация на английском языке вышла в свет в 1974 г. [47–49]. Синдром Кавасаки представляет собой системный некротический васкулит. Ведущими симптомами являются лихорадка 38–40°C, ярко-красная геморрагическая сыпь на руках и ногах, конъюнктивит, язык ярко-малинового цвета с геморрагическими высыпаниями, трещины и покраснение губ и слизистой полости рта, язвенный гингивит, увеличение лимфоузлов. Осложнениями являются поражение сердечно-сосудистой системы (вплоть до инфаркта), легких (пневмонит, плеврит), желудочно-кишечного тракта (язвенно-некротический энтероколит с диареей, холецистит, панкреатит), мочевыделительной системы (нефрит, уретрит) и нервной системы (асептический менингит, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость). Синдром Кавасаки поражает в основном детей от 1,5 до 5 лет, при этом мальчики заболевают чаще, чем девочки.

Синдром Кавасаки считался редким, практически казуистическим заболеванием у детей до тех пор, пока в итальянской провинции Бергамо с 18 февраля по 20 апреля 2020 г. не доставили в больницу 10 детей с признаками этого синдрома, при этом у 8 из 10 был положительный тест на коронавирус. В последующем итальянские медики установили 30-кратное возрастание числа пациентов с синдромом Кавасаки на фоне пандемии COVID-19 [46]. Случаи синдрома Кавасаки при COVID-19 были зафиксированы в Великобритании, Испании, Швейцарии, Франции и Индии [50–54].

Необходимо отметить, что у детей с разного рода хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями нервной системы (детский церебральный паралич, эпилепсия, последствия черепно-мозговых и спинальных травм), наблюдалось более тяжелое течение инфекции COVID-19.

Физиологические механизмы восстановления поврежденных функций лежат в основе такого явления, как нейропластичность, когда нервная система после перенесенных повреждений способна адаптироваться к возникшим условиям и максимально восстановить свою функциональную состоятельность. Процесс восстановления является генетически детерминированным, с участием большого количества биохимических субстратов, регулирующих оптимальное взаимодействие всех клеточных структур нервной ткани, а также оптимизирующих метаболические процессы, необходимые для полноценного восстановления. Одним из таких биохимических субстратов является N-ацетиласпартат (NAA), представляющий собой производное аспарагиновой кислоты, синтез которого осуществляется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетилкофермента А (ацетил-КоА) при помощи аспартат-N-ацетилтрансферазы. N-ацетиласпартат также является предшественником важ-

ного нейротрансмиттера – N-ацетиласпартилглутамата [55]. По концентрации в мозге NAA находится на 2-м месте, уступая лишь глутамату. В ЦНС NAA локализуется в нейронах, встречается в зрительных нервах, в наибольшей степени сконцентрирован в сером веществе головного мозга, причем его внутриклеточная концентрация выше внеклеточной. Было установлено, что он является одним из основных регуляторов осмотических процессов в головном мозге. N-ацетиласпартат рассматривается как сигнальная молекула в системе взаимодействия нейроны–глия. Считается, что NAA синтезируется в нейронах, а расщепляющий его фермент находится только в олигодендроцитах. Поэтому высвобождение NAA служит сигналом олигодендроцитам для высвобождения аспартоацилазы II. Следует отметить, что ацетат и аспартат, образующиеся при реакции распада NAA, не используются в его ресинтезе, что может лежать в основе невозможности быстрой компенсации дефицита NAA в случае патологических состояний. N-ацетиласпартат участвует в синтезе липидов мозга, может служить источником аспартата, ацильных групп в синтезе миелина. Из нейронов в олигодендроциты он поступает как ключевой метаболит для синтеза миелина [56].

Появление возможности определять концентрацию NAA методом магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) заметно повысило интерес исследователей к NAA как маркеру поражения ЦНС [57]. Последующие исследования привели к открытию связи между катаболизмом NAA и метаболизмом липидов миелина, а также к установлению обратимого снижения уровня NAA в мозге при различных повреждениях ЦНС (гипоксия, рассеянный склероз и др.). Снижение уровня NAA в тканях головного мозга свидетельствует о повреждении нервной ткани или о нарушении функции нейронов [58]. Было выявлено, что в случае ишемического инсульта в зоне повреждения отмечается отчетливое снижение концентрации NAA с медленным постепенным ее восстановлением в случае небольшого объема изменений [59]. Определена корреляционная связь между степенью снижения уровня NAA в коре лобных долей и выраженностью когнитивных расстройств у больных рассеянным склерозом [60]. При болезни Альцгеймера выявлена прямая зависимость между уменьшением объема гиппокампа и снижением содержания NAA, что повышало достоверность постановки диагноза до 90% [61]. В нескольких исследованиях с использованием МРС у лиц с черепно-мозговой травмой было продемонстрировано снижение уровня NAA в зоне повреждения, а также его нормализация по мере клинического улучшения [62]. Интересные данные были получены еще в одном исследовании, в котором было отмечено, что более низкие концентрации NAA в областях мозга, участвующих в восприятии и модуляции боли, коррелируют с большей тяжестью симптомов невропатической боли у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму [63].

При метаболическом стрессе дефицит ацетил-КоА может привести к снижению синтеза NAA и увеличению гидролиза NAA для получения ацетата с целью восстановления миелина [64]. Если первичная травма не слишком серьезна или не усугубляется дальнейшим метаболическим стрессом, таким как гипоксия или гипоперфузия, функции митохондрий и уровень NAA могут восстановиться в течение нескольких недель или месяцев с сохранением популяции нейронов. Если травма более тяжелая, то существует вероятность необратимого физического и метаболического повреждения нейронов, что приводит к значительному снижению популяции нейронов и, следовательно, к отсутствию восстановления NAA по данным МРС [65].

Приведенные данные доказывают важную роль NAA в восстановлении функций ЦНС после нарушений различного генеза. Большой интерес представляет исследование NAA при инфекционных поражениях ЦНС, в том числе при новой коронавирусной инфекции.

В отечественной литературе имеются публикации о применении калия N-ацетиламиносукцината (препарат Когитум) у пациентов с астеноневротическими расстройствами, перенесших бактериальный менингит или сотрясение головного мозга. Было обследовано 24 пациента: в 1-ю группу вошло 14 пациентов, перенесших бактериальный менингит (средний возраст  $9,9 \pm 1,7$  года), во 2-ю группу – 10 пациентов, перенесших сотрясение мозга (средний возраст  $10,4 \pm 2,4$  года). Все пациенты на протяжении 8 нед получали калия N-ацетиламиносукцинат (Когитум) по 500 мг/сут. В 1-й группе доминировали жалобы на диффузную головную боль, снижение настроения, плаксивость. Головная боль усиливалась при умственной и/или физической нагрузке. Среди других жалоб чаще отмечались повышенная утомляемость (64,2%), снижение способности к сосредоточению и запоминанию (64,2%), эмоциональная лабильность (57,1%), неустойчивость внимания (57,1%), расстройства сна (35,7%), их сочетание. У пациентов 2-й группы наблюдались нарушение способности к запоминанию (70%), неустойчивость внимания (60%), повышенная утомляемость (60%), головная боль (40%), раздражительность (30%). Положительные результаты применения калия N-ацетиламиносукцината (Когитум) были отмечены к концу 6-й недели у большинства пациентов и заключались в улучшении способности к запоминанию учебного материала, повышении концентрации внимания, улучшении кратковременной и долговременной памяти, повышении школьной успеваемости в целом. Обычно восстановительная динамика у таких категорий пациентов без включения препарата является более продолжительной и занимает до 4–6 мес. У наблюдавшихся в исследовании пациентов имело место достоверное возрастание точности и скорости выполнения пробы Бурдона ( $p < 0,01$ ), улучшение запоминания по тесту Лурия ( $p < 0,001$ ). Только у 2 пациентов 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы не было

достигнуто выраженного клинического эффекта на фоне длительного курса терапии. Среди побочных эффектов у небольшого количества пациентов отмечались усиление раздражительности, эмоциональная лабильность, появились жалобы на трудности засыпания [66].

В обзорной статье А.В. Горюновой и соавт. описан положительный опыт применения калия N-ацетиламиносукцината (Когитум) у детей при последствиях черепно-мозговой травмы, задержке психоречевого развития, гиперкинетическом расстройстве и в комплексной терапии шизотипического расстройства. Оценено его влияние на когнитивный дефицит, астению. Отмечен нейротрофический эффект калия N-ацетиламиносукцината (Когитум), который прицельно воздействует на когнитивные и астенические нарушения при указанных заболеваниях [67].

Учитывая положительное терапевтическое действие калия N-ацетиламиносукцината (Когитум) при астенических расстройствах, обусловленных перенесенными нейроинфекциями, а также роль NAA как метаболита для синтеза миелина в восстановлении межнейронного взаимодействия, представляется целесообразным продолжить исследование клинической эффективности калия N-ацетиламиносукцината (Когитум) у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, как препарата, способствующего усилению восстановительных процессов в нервной системе и положительно влияющего на когнитивные функции.

В заключение следует отметить, что неврологические проявления новой коронавирусной инфекции изучены не до конца и требуют тщательного анализа. Неизвестно, будут ли они носить краткосрочный характер или могут трансформироваться в хронические заболевания. Не ясно также, как быстро возможно восстановление поврежденного вещества мозга, какие последствия может таить в себе иммунная система человека после перенесенной новой вирусной инфекции. Необходимо осуществлять динамическое наблюдение за выздоровевшими пациентами и учитывать информацию о перенесенной инфекции COVID-19 при анкетировании больных с неврологической патологией.

### Список литературы

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(6):7-16.
2. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekera I, Esfahani MA, Civile VT, Marusic A, Jeroncic A, Carvas N Jr, Pericic TP, Zakarija-Grkovic I, Guimarães SM, Bragazzi NL, Bjorklund M, Sofi-Mahmudi A, Altujjar M, Tian M, Arcani DMC, O'Mathúna DP, Marcolino MS. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. Journal of Clinical Medicine 2020 Mar;9(4):941.
3. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Sheng JF, Gao HN, Cai HL, Qui JQ, Li LJ. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ 2020 Feb 27;368:m792.

4. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020 Jun;69(6):1002-9.
5. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Teun B, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, ten Oever J, Meijer C, Rahamat-Langendoen J, Hopman J, van der Geest-Blankert N, Wertheim H. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Eurosurveillance* 2020 Apr;25(16):2000508.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International classification of headache disorders. 3rd ed. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
7. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 May;94:55-8.
8. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020 Apr;S0889-1591(20)30465-7.
9. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache. *Headache* 2020 May 15;10.1111/head.13856. doi: 10.1111/head.13856. Online ahead of print.
10. Kabbani N, Olds JL. Does COVID-19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology* 2020 May;97(5):351-3.
11. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology* 2020 Jul;92(7):726-30.
12. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 2007 Jan;292(1):R373-81.
13. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA. Neurology* 2020 Apr;77(6):1-9.
14. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the brain: the renin angiotensin system. *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Mar;19(3):876.
15. Bali A, Singh N, Jaggi AS. Renin-angiotensin system in pain: existing in a double life? *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2014 Dec;15(4):329-40.
16. Patil J, Schwab A, Nussberger J, Schaffner T, Saavedra JM, Imboden H. Intraneuronal angiotensinergic system in rat and human dorsal root ganglia. *Regulatory Peptides* 2010 Jun;162(1-3):90-8.
17. Imboden H, Patil J, Nussberger J, Nicoud F, Hess B, Ahmed N, Schaffner T, Wellner M, Müller D, Inagami T, Senbonmatsu T, Pavel J, Saavedra JM. Endogenous angiotensinergic system in neurons of rat and human trigeminal ganglia. *Regulatory Peptides* 2009 Apr;154(1-3):23-31.
18. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological Reviews* 2017 Apr;97(2):553-622.
19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Mochs H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020 May;395(10234):1417-8.
20. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *The Lancet* 2020 Mar 03. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3550025> Accessed 20 Jun 30.
21. Wang W, Sun Q, Bao Y, Liang M, Meng Q, Chen H, Li J, Wang X, Zhao S, Wang H, Xiao J, Chen L, Zheng J, Wang D, Jiao J, Han K. Analysis of risk factors for the thromboembolic events from 88 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a retrospective report. *The Lancet* 2020 Apr 06. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3559633> Accessed 20 Jun 30.
22. Bibas M, Biava G, Antinori A. HIV-associated venous thromboembolism. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2011;3(1):e2011030.
23. Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. *Thrombosis and Haemostasis* 2005 Mar;93(3):403-10.
24. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2002 Feb;31(4):256-63.
25. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 May;18(5):1023-6.
26. Ciccica F, Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Croci S, Cavazza A, Salvarani C, Triolo G. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis. *Autoimmunity Reviews* 2017 Jul;16(7):675-83.
27. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002 Feb;8(2):136-42.
28. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews. Neurology* 2019 Aug;15(8):483-90.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020 Feb;395(10223):497-506.
30. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*. Washington, DC: National Academies Press; 2015. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.
31. Basted AC, Marshall LM. Review of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Reviews on Environmental Health* 2015;30(4):223-49.
32. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet* 2020 May;19(5):383-4.
33. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni G, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *The New English Journal of Medicine* 2020 Jun;382(26):2574-6.
34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Manas R, de Aragon-Gomez F, Benito-Leon J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020 Apr 17. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619S. Online ahead of print.
35. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *The New English Journal of Medicine* 1956 Jul;255(2):57-65.
36. Rodríguez Uranga JJ, Delgado López F, Franco Macías E, Sánchez Arjona MB, Martínez Quesada C, Palomino García A. Síndrome de Miller-Fisher: hallazgos clínicos, infecciones asociadas y evolución en 8 pacientes [Miller-Fisher syndrome: clinical features, associated infections and clinical course in 8 cases]. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2004 Feb;122(6):223-6.
37. Blanco-Marchite CI, Buznego-Suárez L, Fagúndez-Vargas MA, Méndez-Llatas M, Pozo-Martos P. Síndrome de Miller Fisher, oftalmoplejía interna y externa tras vacunación antigripal [Miller Fisher syndrome, internal and external ophthalmoplegia after flu vaccination]. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2008 Aug;83(7):433-5.
38. Mustafa NM, Selim LA. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology* 2020 Jul;128:104395.
39. Cai J, Xu J, Lin D, Xu L, Qu Z, Zhang Y, Zhang H, Jia R, Liu P, Wang X, Ge Y, Xia A, Tian H, Chang H, Wang C, Li J, Wang J, Zeng M. A case



- series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases* 2020 Feb 28;ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198. Online ahead of print.
40. Ji LN, Chao S, Wang YJ, Li XL, Mu XD, Lin MG, Jiang RM. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World Journal of Pediatrics* 2020 Jun;16(3):267-70.
  41. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children – United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4> Accessed 2020 Jun 30.
  42. DeBiasi RL, Song S, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, Anusunha E, Hahn A, Hamdy R, Haric N, Hanisch B, Jantausch B, Koay A, Steinhorn R, Newman K, Wessel D. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan region. *The Journal of Pediatrics* 2020 May 13. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007. Epub ahead of print.
  43. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *Journal of Medical Virology* 2020 Jul;92(7):747-54.
  44. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet* 2020 May;395(10237):1607-8.
  45. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatrics* 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467. Online ahead of print.
  46. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet* 2020 Jun;395(10239):1771-8.
  47. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi* 1967 Mar;16(3):178-222.
  48. Kawasaki T. [Recognition of KD]. *Nihon Rinsho* 2008 Feb;66(2):225-8. Japanese. PMID: 18265454.
  49. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974 Sep;54(3):271-6.
  50. Alizargar J. The novel coronavirus (COVID-19) and the risk of Kawasaki disease in children. *Journal of the Formosan Medical Association* 2020 May 23. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.030. Online ahead of print.
  51. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, McCrindle BW, de Ferranti SD, Cimaz R, Truong DT, Burns JC. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *The Journal of Pediatrics* 2020 Jul;222:261-2.
  52. Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki disease in a child with COVID-19. *Indian Pediatrics* 2020 May 09;S097475591600179. Online ahead of print.
  53. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2005 Feb;191(4):499-502.
  54. Moreira A. Kawasaki disease linked to COVID-19 in children. *Nature Reviews Immunology* 2020 May 27;1. doi: 10.1038/s41577-020-0350-1. Online ahead of print.
  55. Tsai G, Coyle JT. N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Progress in Neurobiology* 1995 Aug;46(5):531-40.
  56. Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. N-ацетиласпартат – биомаркер психических и неврологических нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(8):54-8.
  57. Bárányi M, Spigos DG, Mok E, Venkatasubramanian PN, Wilbur AC, Langer BG. High resolution proton magnetic resonance spectroscopy of human brain and liver. *Magnetic Resonance Imaging* 1987;5(5):393-8.
  58. Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomedicine* 2000 May;13(3):129-53.
  59. Walker PM, Ben Salem D, Lalande A, Giroud M, Brunotte F. Time course of NAA T2 and ADC(w) in ischaemic stroke patients: 1H MRS imaging and diffusion-weighted MRI. *Journal of the Neurological Sciences* 2004 May;220(1-2):23-8.
  60. Staffen W, Zauner H, Mair A, Kutzelnigg A, Kapeller P, Stangl H, Raffner E, Niederhofer H, Ladurner G. Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2005 Summer;17(3):357-63.
  61. Schuff N, Meyerhoff DJ, Mueller S, Chao L, Sacrey DT, Laxer K, Weiner MW. N-acetylaspartate as a marker of neuronal injury in neurodegenerative disease. In: N-acetylaspartate: a unique neuronal molecule in the central nervous system. Moffett JR, Tieman SB, Weinberger DR, Coyle JT, Nambodiri MA, editors. NY: Springer Science+Business Media; 2006: 241-62.
  62. Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, Alessandrini F, Floris R, Isgro E, Ria A, Marziali S, Zoccatelli G, Tavazzi B, Del Bolgia F, Sorge R, Broglio SP, McIntosh TK, Lazzarino G. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain* 2010 Nov;133(11):3232-42.
  63. Widerström-Noga E, Govind V, Adcock JP, Levin BE, Maudsley AA. Subacute pain after traumatic brain injury is associated with lower insular N-acetylaspartate concentrations. *Journal of Neurotrauma* 2016 Jul;33(14):1380-9.
  64. Moffett JR, Arun P, Ariyannur PS, Nambodiri AMA. N-Acetylaspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation. *Frontiers in Neuroenergetics* 2013 Dec;5:11.
  65. Signoretti S, Marmarou A, Tavazzi B, Lazzarino G, Beaumont A, Vagnozzi R. N-Acetylaspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial dysfunction following diffuse traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2001 Oct;18(10):977-91.
  66. Милованова О.А., Астанина С.Ю. Коррекция астеноневротических расстройств у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;116(12):112-3.
  67. Горюнова А.В., Шевченко Ю.С., Горюнов А.В. Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(7-2):58-66. ●

## Headache and Other Neurological Symptoms as Clinical Manifestations of Novel Coronavirus Infection (COVID-19)

*Yu.E. Nesterovsky, N.N. Zavadenko, and A.A. Kholin*

This review provides information on the neurological manifestations of COVID-19. Headache is one of the initial neurological manifestations of the novel coronavirus infection. It can be either a symptom of developing meningitis/encephalitis, or a manifestation of systemic viral infection. Mechanisms of headache development are associated with specific patterns of virus entry into the human body cells through interaction with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor. ACE2 functions are closely related to regulation of nociception. In addition to headache, patients with SARS-Cov-2 also experience marked fatigue, muscle pain, disturbed senses of smell and taste, and may develop inflammatory demyelinating polyneuropathy. Taking into account the specifics of neurological SARS-Cov-2 manifestations, the role of N-acetylaspartate in restoring functions of the nervous system after the viral infection is a matter of interest.

**Key words:** COVID-19, nervous system, headache, Guillain-Barré syndrome, Kawasaki syndrome, N-acetylaspartate, potassium N-acetylaminosuccinate.