Селицкий М.М.^{1,4}, Вист Э.В.², Пономарев В.В.^{1,4}, Бойко А.В.^{1,4}, Малков А.Б.³, Мазуренко Е.В.^{1,4}

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Горецкая центральная районная больница, Горки, Беларусь

³ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁴ 5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Sialitski M.^{1,4}, Vist E.², Ponomarev V.^{1,4}, Boika A.^{1,4}, Malkov A.³, Mazurenka K.^{1,4}

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Gorki Central District Hospital, Gorki, Belarus

³ Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ 5th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Болезнь Паркинсона, ассоциированная с COVID-19

Parkinson's Disease Associated with COVID-19

Резюме

Цель. Изучить клиническую картину БП у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 13 пациентов с БП, перенесших COVID-19. Из них 3 пациента отметили первые симптомы БП после перенесенной инфекции (группа 1), а у 10 пациентов на момент заболевания COVID-19 уже был выставлен диагноз БП (группа 2). Для оценки клинических симптомов заболевания использовали следующие клинические шкалы и опросники: UPDRS, HDRS, PSQI, ESS, NMSS, PDQ-39. Для оценки нарушений сна 10 пациентам выполнялось полисомнографическое исследование с анализом гипнограммы и кардиореспираторного мониторинга.

Результаты. Выявлено, что у пациентов с дебютом БП симптомы заболевания начинались после перенесенного COVID-19 в срок до 6 недель. Во всех случаях клиническая картина имела классический вариант по типу гемипаркинсонизма. Установлено, что ухудшение симптомов БП у пациентов группы 2 отмечалось в случаях среднетяжелого и тяжелого течения коронавирусной инфекции. Наблюдалось прогрессирование как моторной, так и немоторной симптоматики БП. Все обследуемые пациенты отметили ухудшение сна после перенесенного COVID-19. При полисомнографическом исследовании выявлены нарушения гипнограммы и показателей кардиореспираторного мониторинга.

Выводы. Учитывая данные мировой литературы и результаты собственного исследования, можно констатировать, что SARS-CoV-2 не только приводит к ухудшению клинической картины уже имеющейся БП, но и в некоторых случаях является триггером развития заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, COVID-19, SARS-CoV-2, патогенетические модели, клинические симптомы, полисомнография.

Abstract

Purpose. To study the clinical picture of PD in patients with COVID-19.

Materials and methods. 13 patients with PD who had COVID-19 were examined. Among them: 3 patients noted the first symptoms of PD after infection (group 1) and 10 patients already had PD at the time of COVID-19 disease (group 2). To assess the PD clinical symptoms, the following clinical scales and questionnaires were used: UPDRS, HDRS, PSQI, ESS, NMSS, PDQ-39. To assess sleep disorders, 10 patients underwent a polysomnographic study with hypnogram analysis and cardio-respiratory monitoring.

Results. It was revealed that in patients with the onset of PD, the symptoms of the disease began after suffering COVID-19 for up to 6 weeks. In all cases, the clinical picture had a classic variant of the type of hemiparkinsonism. It was found that worsening of PD symptoms in patients of the group 2 was observed in cases of moderate and severe course of coronavirus infection. Progression of both motor and non-motor PD symptoms was noted.

All examined patients noted worsening of sleep after COVID-19. Polysomnographic examination revealed violations of hypnogram and cardio-respiratory monitoring parameters.

Conclusions. Taking into account the data of the literature and the results of our own research, it can be stated that SARS-CoV-2 leads not only to deterioration of the clinical picture of the existing PD, but also in some cases, it is a trigger of development of the disease.

Keywords: Parkinson's disease, COVID-19, SARS-CoV-2, pathogenetic models, clinical symptoms, polysomnography.

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейро-дегенеративное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них альфа-синуклеина и формированием специфических включений (тельца Леви), клинически проявляющееся моторными (гипокинезия, ригидность, тремор, постуральные нарушения) и немоторными (гипосмия, вегетативные, когнитивные, психотические и аффективные нарушения) симптомами [1].

Первым, кто описал характерные симптомы и назвал их «дрожательным параличом», был английский врач Джеймс Паркинсон (11.04.1755–21.12.1824). В 1817 г. в своем «Эссе о дрожательном параличе» Паркинсон описывал 6 пациентов, у которых были обнаружены типичные клинические проявления: тремор покоя, патологическая походка, мышечная ригидность и другие. В XIX в. знания распространялись медленно, поэтому на работу Джеймса Паркинсона обратили внимание лишь через несколько десятков лет, когда первое упоминание об «Эссе о дрожательном параличе» было опубликовано в немецкоязычной литературе по неврологии М. Ромберга лишь в 1846 г. В период с 1868 по 1881 г. по инициативе знаменитого французского невролога Жана-Мартена Шарко (1825–1893) было предложено присвоить заболеванию имя английского врача Джеймса Паркинсона [2, 3].

БП – одно из самых распространенных неврологических заболеваний. В структуре синдрома паркинсонизма на долю БП приходится от 50 до 80% случаев. Показатели распространенности варьируют от 31,4 (Ливия) до 328 (Индия) случаев на 100 тыс. населения. По данным

различных исследований, заболеваемость колеблется в пределах от 5 до 25 на 100 тыс. населения в год. До 50 лет БП встречается значительно реже (около 10–15% от всех выявленных случаев), но в более позднем возрасте показатели неуклонно растут. Среди лиц старше 60 лет распространенность достигает 1%, старше 80 – 4%. Исходя из усредненных показателей распространенности, в настоящее время в мире от БП страдает около 5 млн человек [1, 3].

Эпидемиологические исследования выявили специфические факторы риска возникновения и снижения БП [3]. Они разделены на группы и представлены в табл. 1.

Причины развития БП в настоящее время до конца не изучены. Современные исследователи предполагают участие генетических факторов, влияние факторов внешней среды, в том числе факторов вирусной этиологии, процессов старения организма. В большинстве случаев генетические факторы играют весомую роль, однако в период пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) немаловажное значение придают и внешнему воздействию, а именно возможному нейротоксическому и нейровоспалительному воздействию SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2). Совокупность данных факторов обуславливает полифакторность и гетерогенность БП. Ключевым процессом, приводящим к гибели нейронов черной субстанции при БП, является накопление в клеточных структурах белка альфа-синуклеина, который является нейротоксическим веществом, поражающим нейроны.

Таблица 1
Факторы повышения и снижения риска развития болезни Паркинсона

Группа факторов риска	Факторы, снижающие риск развития БП	Факторы, повышающие риск развития БП
Доказанные	Курение Употребление кофе	Возраст Семейный анамнез Мужской пол
Вероятные	Высокий уровень уратов Высокая физическая активность Высокий уровень холестерина	Гербициды и пестициды
Возможные	Высокое потребление с пищей витамина E Длительный прием НПВС, статинов, антагонистов кальция Алкоголь	Тяжелые металлы Повторные ЧМТ Высокое потребление молочных продуктов Избыточный вес

Table 1
Factors of increase and decrease of the risk of development of Parkinson's disease

Risk factor	Reduction of the risk	Increase of the risk
Proven	Smoking Drinking coffee	Age Family history Male gender
Probable	High level of urates High physical activity High cholesterol	Herbicides and pesticides
Possible	High dietary intake of vitamin E Long-term use of NSAIDs, statins and calcium antagonists Alcohol	Heavy metals Repeated TBI (traumatic brain injury) High consumption of dairy products Overweight

Важными патогенетическими звеньями БП являются: митохондриальная дисфункция, избыточное высвобождение активных форм кислорода (окислительный стресс), механизмы эксайтотоксичности (увеличение возбуждающих аминокислот и повышение уровня внутриклеточного кальция), агрегация белков, воспалительная реакция в нейронах и микроглии [1, 4].

Согласно клиническим исследованиям, проводимым в периоды распространения коронавирусной инфекции, можно утверждать, что бетакоронавирусы (MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2) имеют тропность не только к эпителию дыхательной и пищеварительной систем, но и к структурам ЦНС. В литературе рассматривается несколько возможных механизмов поражения нервной системы коронавирусом SARS-CoV-2: непосредственно прямое воздействие вируса на краниальные нервы, активация вирусом нейромедиаторов воспаления, вторичное повреждение структур ЦНС в результате формирования аутоиммунного процесса, выработка вирусом нейротоксинов [5].

Нейроинвазивность, согласно международным литературным данным, обусловлена следующими механизмами. В момент контактного или воздушно-капельного заражения вирусы внедряются в эпителиальные клетки полости носа и/или носоглотки и по аксонам обонятельного (I), тройничного (V) и лицевого (VII) черепных нервов (ЧН) мигрируют в структуры ЦНС. Наибольшая роль в этом процессе отводится обонятельному нерву из-за его непосредственной связи с обонятельным эпителием. Путь проникновения вируса в ЦНС через обонятельные рецепторные клетки, экспрессирующие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), проходящий через решетчатую пластинку решетчатой кости и связанный с нейронами 2-го порядка, был назван транскрибирующим путем [5, 6]. Данный механизм подтверждается экспериментом на мышах, при котором в момент абляции на уровне обонятельной луковицы нарушается инвазия вируса в структуры ЦНС [7].

Но не только эндоневральный транспорт участвует в нейроинвазии вирусных частиц в структуры ЦНС. Немаловажное значение придают и гематогенному пути. В основе гематогенного транспорта участвуют 2 механизма: вирусный транспорт через эндотелиальные клетки сосудов, а также инфицирование и мобилизация лейкоцитов через структуры гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так называемый феномен троянского коня. При отсутствии или недостаточной активности клеточного и/или гуморального ответа мутации в G758R в белке S вирусы и вторичные продукты жизнедеятельности (нейротоксины) могут проникать через ГЭБ в структуры ЦНС (базальные ганглии, ствол головного мозга и др.). О возможном преодолении вирусом ГЭБ свидетельствуют данные аутопсии (обнаружение SARS-CoV-2 в паренхиме мозга) [8].

В случае нарушения активации механизмов защиты тканей, а также нарушения высвобождения интерферонов возникает локальное, а позже и системное усиление продукции хемокинов (ИЛ-8/CXCL8, MCP-1) и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α). Возникший цитокиновый шторм приводит к воспалительному и цитопатическому действию на нейроны, а также способствует активации микроглии. Немаловажное значение имеет и тот факт, что вирусная нейроинвазия и связанная с ней иммунопатологическая активность способствуют обострению и прогрессированию

приобретенных нейродегенеративных заболеваний. Это обусловлено тем, что SARS-CoV-2 действует как триггер нейродегенеративных протеинопатий, отчасти из-за внутриклеточных реакций, возникающих на фоне воспалительного процесса, которые приводят к неправильной укладке и агрегации белков [9–11]. Исследования показали, что данный тип нейровоспаления, активированный SARS-CoV-2, вызывает дисфункцию преимущественно дофаминергических нейронов [12, 13]. Нейродегенеративные протеинопатии при БП включают нарушения аминокислотной последовательности в таких белках, как альфа-синуклеин, паркин, DJ-1, PINK-1 и LRRK2. В связи с этим альфа-синуклеин не способен формировать нативную структуру и откладывается в нейронах черной субстанции в виде телец Леви. Избыточное накопление данного белка приводит к ингибированию убиквитин-протеасомной системы, повышенному накоплению и агрегации белков с последующей гибелью нейронов. Подобным механизмом обладает и белок паркин, который при нарушении аминокислотной последовательности угнетает связь убиквитина с аномальными белками и способствует их агрегации в нейронах черной субстанции. В 2002 г. Винченцо Бонифати выявил нарушение структуры белка DJ-1 у лиц, страдающих БП. DJ-1 – белок, обладающий антиоксидантной активностью, регулирует формирование правильной аминокислотной последовательности в белках, в частности паркина и альфа-синуклеина, участвует в регуляции апоптоза, функции митохондрий, а также предупреждает развитие оксидантного стресса. Индукция нейровоспалительных реакций способна вызывать расстройство регуляции данного белка. Открытый в 2005 г. белок PINK-1 участвует в регуляции активности митохондрий и метаболических процессов. При нарушении функционирования данного вида белка происходит повышение агрегации белков и возникновение митохондриальной дисфункции в клетках черной субстанции. Еще одним триггером в активации БП является нарушение аминокислотной последовательности в белке LRRK2, который связывается с паркином и способствует повышению агрегации белков и убиквинизации в клеточных структурах, что приводит к гибели нейронов черной субстанции [11, 14]. Из приведенных данных можно сделать вывод, что нейровоспалительная реакция, вызванная бетаковирусом SARS-CoV-2, возможно, способствует активации нейродегенеративных протеинопатий с вовлечением в патологический процесс белков, которые воздействуют на всю патогенетическую модель развития БП.

Не стоит забывать о том, что иммунопатологическая реакция с повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α) и хемокинов (ИЛ-8/CXCL8, MCP-1), активированная вирусом SARS-CoV-2, способствует повышенному высвобождению активных форм кислорода (АФК) и развитию оксидантного (окислительного) стресса. Особенностью нигростриарных дофаминергических нейронов является то, что они испытывают повышенную потребность в энергии для обеспечения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Учитывая данный факт, снижение образования энергии на фоне окислительного стресса, вызванного SARS-CoV-2, может способствовать усугублению течения нейродегенеративного процесса, а также раннему началу и/или быстрому прогрессированию заболевания [15, 16].

В период пандемии коронавирусной инфекции пристальное внимание уделяется механизмам повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 на эпителий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Характерной особенностью COVID-19 является высокая частота гастроинтестинальных проявлений (в 1/3 случаев). Связывание вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 в ЖКТ вызывает снижение уровня доступных рецепторов и приводит к нарушению формирования устойчивого состояния кишечной микробиоты, что обуславливает воспалительные реакции в эпителии кишечника. В результате развивается синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), или синдром повышенной кишечной проницаемости, который приводит к увеличению циркуляции липополисахаридов и активации микроглии и нейровоспаления [15]. В последнее десятилетие при изучении механизмов формирования БП стали уделять внимание цепи кишечник – мозг и ее роли в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Фибриллы альфа-синуклеина присутствуют в нейронах блуждающего нерва, который непосредственно участвует в иннервации кишечника. Существует мнение, что белковые структуры мигрируют ретроградно через аксоны блуждающего нерва в структуры ЦНС. Этот процесс возможен только при возникновении СПЭП. Исследования подтвердили наличие скоплений альфа-синуклеина в кишечнике пациентов, страдающих БП. Удалось установить, что фекальные маркеры воспаления (повышение кальпротектина) и нарушения барьерной функции кишечника (повышение альфа-1-антитрипсина и зонулина) могут быть полезными неинвазивными маркерами воспаления кишечника. В свою очередь, воспаление кишечника имеет прямую связь с последующим развитием СПЭП, который является одним из факторов развития БП. Данные факторы служат прямыми доказательствами того, что СПЭП, вызванный непосредственным повреждающим действием SARS-CoV-2, может рассматриваться как один из факторов формирования БП [17].

Стадийный, последовательный переход обратимых (нейровоспалительных) в необратимые (нейродегенеративные) патоморфологические изменения при БП позволяет нам предложить для использования термин «нейровоспалительная пенумбра». Первоначально определение «пенумбра», или «полутень», относилось к участкам мозга, которые были повреждены, но еще не погибли безвозвратно, что дает возможность их восстановления с помощью соответствующих методов лечения, т. е. говорит о потенциальной обратимости имеющихся в тканях патоморфологических изменений [18]. Термин «пенумбра» в настоящее время широко применяется в сосудистой неврологии для определения зоны ишемической полутени, которая окружает зону некроза при инфаркте мозга. С нашей точки зрения, термин «нейровоспалительная пенумбра» позволяет лучше понимать/отражать патофизиологические механизмы различных типов нейромедиаторного дефицита: а) дегенеративный, или истинный, связанный с гибелью нейронов, поддающийся терапевтической компенсации только при заместительной терапии, б) воспалительный, или вторичный, связанный с нарушением нейромедиаторной функции нейрона из-за воспалительной реакции микроглии. Стоит особо подчеркнуть, что классические симптомы БП у пациентов начинают появляться только после потери 50% всех дофаминовых нейронов и 75–80% дофамина стриатума [19].

Обзор литературных данных случаев БП, ассоциированной с COVID-19

Angelo Antonini и соавт. в своем наблюдении за пациентами, страдающими БП и перенесшими COVID-19, описывают следующие данные. Под наблюдением было 10 пациентов, средний возраст которых составил 78,3 года (± 10 лет), по гендерному распределению: 6 мужчин и 4 женщины. Средняя длительность анамнеза БП составила 12,7 года. Все пациенты в 100% случаев получали базовую противопаркинсоническую терапию препаратами леводопы в терапевтической дозе ≈ 700 мг/сут. В 4 случаях (40%) пациенты нуждались в интенсивной терапии (CRAP-therapy), итогом которой стал летальный исход, что обусловлено развившимся тяжелым острым респираторным синдромом (ОРДС), а также длительным стажем течения БП (в среднем 12,7 года). В остальных случаях при легких и умеренных формах COVID-19 и низком стаже БП пациенты не испытывали серьезных осложнений и на момент выздоровления были переведены в отделение реабилитации [20].

В другом обзоре Valentino Leta, Mayela Rodriguez-Violante с соавт. рассматривают 27 случаев с последствиями тяжелого ОРДС у лиц, страдающих БП. Авторы описывают 16 мужчин и 11 женщин, средний возраст которых составляет 59 лет ($\pm 12,7$). Средняя длительность течения БП – 9,2 года ($\pm 7,8$). Стадия заболевания – 2.0 (± 1.0) по Хен и Яру. Средняя доза леводопосодержащих средств – 1053,5 мг/сут ($\pm 842,4$). В своем наблюдении авторы фиксируют появление дополнительных (ранее не зарегистрированных) симптомов у 23 пациентов на фоне перенесенной инфекции COVID-19. Также авторы отмечают, что на фоне COVID-19 в 51,9% случаев усилились моторные симптомы, в 48,2% случаев потребовалось увеличить дозу леводопосодержащих средств, в 44,4% случаев появились немоторные симптомы в виде когнитивных нарушений и расстройства сна (22,2%) [21].

Qiang Zhang и соавт. в своем обзоре поднимают серьезную тему летальности пациентов, страдающих БП в сочетании с COVID-19. Сообщается, что показатели смертности от COVID-19 колеблются в пределах от 0 до 40% среди пациентов с БП. В своем исследовании они сравнили показатели летальности у лиц, не страдавших БП, и лиц, имеющих БП на фоне инфицирования COVID-19 (5,5% у лиц без БП против 21,3% у лиц с БП). Кроме того, распределив показатели по гендерным группам, исследователи пришли к выводу, что смертность у мужчин выше, чем у женщин [22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клиническую картину БП у пациентов, перенесших COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 13 пациентов с БП, перенесших COVID-19. Из них у 10 пациентов на момент заболевания COVID-19 уже был выставлен диагноз БП. 3 пациента отметили первые симптомы БП после перенесенной инфекции. Таким образом, пациенты были разбиты на 2 группы: группа 1 – дебют БП после COVID-19 и группа 2 – прогрессирование БП после COVID-19.

Для оценки клинических симптомов заболевания у пациентов с БП использовали следующие клинические шкалы: 1) UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) – наиболее часто используемую шкалу в клинических исследованиях БП. Отражает оценку двигательных и когнитивных нарушений; 2) шкалу Гамильтона для оценки депрессии HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) – для количественной оценки состояния пациентов с депрессивными расстройствами; 3) индекс качества сна Питтсбурга PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) – оценивает качество сна за месячный интервал времени; 4) шкалу сонливости Эпворта ESS (Epworth Sleepiness Scale) – оценивает сонливость и вероятность наличия нарколепсии; 5) шкалу немоторных симптомов NMSS (Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease); 6) опросник PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire 39-item) – оценивает состояние качества жизни пациентов с БП.

Для оценки нарушений сна 10 пациентам выполнялось полисомнографическое исследование на протяжении 8 ч по стандартной методике с анализом гипнограммы и кардиореспираторного мониторинга.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении анамнеза пациентов группы 1 установлено, что все 3 случая начинались после перенесенного COVID-19 в срок до 6 недель. Первыми моторными симптомами заболевания во всех случаях были двигательные нарушения в виде тремора одной конечности. Анализ данных табл. 2 демонстрирует, что пациенты, у которых дебютировала БП, имели легкие моторные и немоторные проявления заболевания (среднее значение UPDRS – 16, NMSS – 5,3). Из моторных симптомов наиболее часто отмечались тремор и замедление движений. Нарушение обоняния, как немоторный симптом, было у всех пациентов этой группы. Нарушений когнитивных функций, согласно шкале МОСА, выявлено не было. Однако пациенты группы 2, у которых наблюдалось ухудшение течения БП, отмечали распространение симптомов на другую половину тела (при гемипаркинсонизме), а также значимое увеличение скованности. Кроме этого, из немоторных симптомов наиболее часто указывали на снижение когнитивных функций, усиление депрессивности и нарушения сна.

Клиническая характеристика пациентов с БП, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19), отражена в табл. 2.

Анализ взаимосвязи степени тяжести перенесенного COVID-19 и тяжести симптомов БП определил, что декомпенсация заболевания происходила на фоне протекания COVID-19 в средней и тяжелой степени (большой объем поражения легочной ткани, по данным компьютерной томографии, факт нахождения пациента на кислородотерапии, высокие уровни провоспалительных цитокинов и Д-димеров). Таким образом, вероятно, ухудшение симптомов БП на фоне COVID-19 связано с гипоксией головного мозга, наличием метаболических и воспалительных изменений в ЦНС. С другой стороны, все пациенты из группы 1 имели легкое или средней степени тяжести течение COVID-19, что свидетельствует о непрямых механизмах повреждения мозговой ткани с последующим дебютом БП.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с БП

Группа	Возраст	UPDRS (норма 0)	HDRS (норма 0)	PSQI (норма 0)	ESS (норма 0)	NMSS (норма 0)	PDQ-39 (абс./%)	МОСА (норма ≥ 26)
№ 1 – дебют БП (n=3), среднее значение	61,9	16	10	9	4,0	5,3	28,75	28
№ 2 – прогрессир. БП (n=10), Me	67,3 [61,0; 74,6]	31,6 [24,2; 35,9]	17 [13,0; 19,0]	16 [13; 19]	6,4 [6,0; 8,0]	12,1 [4,33; 4,33]	48,14 [24,5; 59,7]	22 [19; 26]

Table 2

Clinical characteristics of patients with Parkinson's disease (PD)

Group	Age	UPDRS (normal 0)	HDRS (normal 0)	PSQI (normal 0)	ESS (normal 0)	NMSS (normal 0)	PDQ-39 (abs/%)	MOCA (normal ≥ 26)
No. 1 – Onset of PD (n=3), Mean	61.9	16	10	9	4.0	5.3	28.75	28
No. 2 – Progression of PD (n=10), Median	67.3 [61.0; 74.6]	31.6 [24.2; 35.9]	17 [13.0; 19.0]	16 [13; 19]	6.4 [6.0; 8.0]	12.1 [4.33; 4.33]	48.14 [24.5; 59.7]	22 [19; 26]

Все обследуемые пациенты отметили ухудшение сна после перенесенного COVID-19. При полисомнографическом исследовании выявлено снижение продолжительности общего времени сна в среднем до 5,3 ч с нарушением инициации сна в 40% случаев. Увеличение количества пробуждений было до $50,0 \pm 10,0$, снижение продолжительности REM-сна до $10,0 \pm 3,0\%$ от общей продолжительности сна (норма 20–25%), частичная редукция глубоких фаз NREM-сна (S4-фазы в 70%). Дыхательные нарушения во сне характеризовались снижением сатурации в ночное время ниже 91% (50% пациентов) и наличием обструктивных апноэ у 30% пациентов. Нарушение вариабельности сердечного ритма у данной группы пациентов не выявлено. У 7 пациентов усилились перманентная дневная сонливость и внезапные короткие засыпания днем. 4 пациента отмечали яркие сновидения, ночные кошмары. Усиление крапми отметили 7 из 10 пациентов, у 5 пациентов отмечались акатизия и никтурия.

■ ВЫВОДЫ

1. Прогрессирование симптомов БП на фоне и после перенесенного COVID-19, вероятно, связано с несколькими патогенетическими механизмами: 1) гипоксией головного мозга, 2) иммунопатологической активностью (цитокиновый шторм), которая приводит к воспалительному и цитопатическому действию на нейроны и вызывает активацию микроглии, 3) прямым вирулентным действием SARS-CoV-2. Патогенетическую модель БП, ассоциированной с COVID-19, стоит рассматривать в большей степени как модель иммуноопосредованного запуска нейродегенеративных протеинопатий, а также нарушения в работе оси кишечник – мозг.
2. Инфекция COVID-19 способствует усугублению течения БП, в частности усилению как моторных, так и немоторных проявлений заболевания. Так, у пациентов чаще отмечалось не только усиление

имеющихся моторных симптомов (скованность и тремор), но и распространение их на контрлатеральную половину тела (при гемипаркинсонизме). Из немоторных симптомов наиболее часто пациенты обращали внимание на ухудшение кратковременной памяти, угнетение депрессии и нарушения сна, которые объективно проявлялись расстройством инициации сна и снижением продолжительности REM-сна. Прогрессирование симптомов заболевания во всех случаях требовало коррекции дозировки противопаркинсонических препаратов.

3. Случаи дебюта БП у пациентов, перенесших COVID-19, характеризовались первыми моторными симптомами в виде тремора одной конечности (во всех случаях руки) и последующим повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу в конечностях одной стороны тела. Вышеописанные случаи аргументируют вывод о том, что SARS-CoV-2 может являться триггером развития заболевания.
4. С учетом международных данных, степень тяжести COVID-19 напрямую связана с возрастом пациента и стажем БП, что обуславливает частоту летальных исходов после возникшего острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Высокий показатель летальности у лиц, страдающих БП при COVID-19, требует усиленного контроля за состоянием пациента и своевременного обследования.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Пономарев В.В.; сбор и обработка материалов – Селицкий М.М., Малков А.Б.; анализ полученных данных – Селицкий М.М.; литературный обзор, написание текста – Селицкий М.М., Вист Э.В.; критические замечания – Бойко А.В., Мазуренко Е.В.

Authors' contribution: concept and design of the study, text editing – Ponomarev V.; collection and processing of materials – Sialitski M., Malkov A.; analysis of the obtained data – Sialitski M.; literature review, writing the text – Sialitski M., Vist E.; critical remarks – Boika A., Mazurenka K.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Levin O.S. (2018) *Algoritmy diagnostiki i lecheniya bolezni Parkinsona* [Algorithms for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease]. 2-e izdaniye. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 200 p.
2. Lees A.J. (2007) Unresolved issues relating to the palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov. Disord.*, vol. 22, no suppl. 17, pp. 327–334. doi: 10.1002/mds.21684
3. Levin O.S. (2015) *Ekstrapiramidnyye rasstroystva vchera, segodnya, zavtra* [Extrapyramidal disorders yesterday, today, tomorrow]. Izd. 2-e. Moscow, 408 p.
4. Gorelick P.B., Testai F.D., Hankey G.J., Wardlaw J.M. (2021) *Hankey's Clinical Neurology* (third edition published). CRC Press, 953 p.
5. Belopasov V.V., Yashu Y.A., Samoylova Y.M., Baklaushchev V.P. (2020) Porazheniye nervnoy sistemy pri COVID-19 [Damage to the nervous system in COVID-19]. *Klinicheskaya praktika*, vol. 11, no 2, pp. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851
6. Reza-Zaldivar E.E., Hernandez-Sapiens M.A., Minjarez B. (2021) Infection mechanism of SARS-CoV-2 and its implication on the nervous system. *Front. Immunol.*, vol. 11 (621735). doi: 10.3389/fimmu.2020.621735
7. Perlman S., Evans G., Afifi A. (1990) Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med.*, vol. 172, no 4, pp. 112–1132. doi: 10.1084/jem.172.4.1127
8. Wu Y., Xu X., Chen Z. (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other Coronaviruses. *Brain Behav Immun.*, vol. 87, pp. 18–22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031

9. Lippi A., Domingues R., Setz C. (2020) SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov Disord*, vol. 32, no 5, pp. 716–720. doi: 10.1002/mds.28084
10. Sulzer D., Antonini A., Leta V. (2020) COVID-19 and possible links with Parkinson's disease and parkinsonism: from bench to bedside. *NPJ Parkinson's Dis*, vol. 6, 18 p.
11. Lema Tome C.M., Tyson T., Rey N.L. (2013) Inflammation and synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease – is there a link? *Mol Neurobiol*, vol. 47, pp. 561–574.
12. Gatto E.M., Boccazzi Fernandez J. (2020) COVID-19 and neurodegeneration: what can we learn from the past? *J Neurol*, pp. 1–11. doi: 10.1111/ene.14311
13. Pavel A., Murray D.K., Stroessl A.J. (2020) COVID-19 and selective vulnerability to Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, vol. 19, p. 719. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30269-6
14. Tiganovich A.D., Odetskiy E.I., Kotovich I.L. (2013) *Patologicheskaya biokhimiya* [Pathological biochemistry] (ed. Prof. Tiganovich A. D., Izdatel'stvo Binom), 448 p.
15. Dr. Cristian Follmer (2020) *Gut Microbiome imbalance and Neuroinflammation: Impact of COVID-19 on Parkinson's Disease*. Published online, Wiley Online Library. doi: 10. 1002/mds.28231
16. Zarbafian M., Dayan S., Fabi S.G. (2020) Teachings from COVID-19 and aging-An oxidative process. *J Cosmet Dermatol*, vol. 19, pp. 3171–3176. doi: 10.1111/jocd.13751
17. Simanenkova V.I., Mayev I.V. (2021) Sindrom povyshennoy epiteliyal'noy pronitsayemosti v klinicheskoy praktike. Mul'tidistsiplinarnyy natsional'nyy consensus [Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary National Consensus]. Natsional'naya meditsinskaya Assotsiatsiya po izcheniyu Sochetannykh Zabolevaniy (NASZ), Professional'nyy fond sodeystviya razvitiya meditsiny «PROFMEDFORUM». Moscow, 158 p.
18. Eng H.Lo. (2008). A New Penumbr: Transitioning from injury into repair after stroke. *Nature Medicine*, vol. 14, no 5, pp. 497–500. doi:10.1038/nm1735
19. Dutta G., Zhang P., Liu B. (2008) The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 22, pp. 453–464. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00616.x
20. Antonini A., Leta V., Teo J., Chaudhuri K.R. (2020) Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Movement Disorders*, vol. 35, no 6, pp. 905–908. doi: 10.1002/mds.28104
21. Leta V., Rodriguez-Violante M., Abundes A. (2021) Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID Spectrum. *Movement Disorders*, vol. 36, no 6, pp. 1287–1289. doi: 10.1002/mds.28622
22. Zhang Q., Schultz J.L., Aldridge G.M. (2020) Coronavirus Disease 2019 Case Fatality and Parkinson's Disease. *Movement Disorder*, vol. 35, no 11, pp. 1914–1915. doi: 10.1002/mds.28325

Подана/Submitted: 30.06.2021

Принята/Accepted: 23.09.2021

Контакты/Contacts: m_sialitski@tut.by, professor.ponomarev@gmail.com, edgar.vist@mail.ru, evmazurenko@mail.ru, alexmalkov84@yandex.ru