

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ЗАХАРОВ В.В.

НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ

НЕВРОЛОГИЯ

НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ И
ПОЛИНЕВРОПАТИИ НА
ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19
Ахмеджанова Л. Т

ISSN 2712-9675



9 772712 967001 >

Выпуск № 2
2021

НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ И ПОЛИНЕВРОПАТИИ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Л.Т. Ахмеджанова, М.С. Качановский
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова

Адрес для переписки:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, luiziana78@mail.ru

Ключевые слова:

аносмия, полиневропатии, SARS-CoV-2, COVID-19, ипидакрин, нейромидин

Для цитирования:

Ахмеджанова Л.Т., Качановский М.С. Нарушения обоняния и полиневропатии на фоне инфекции COVID-19 // Поведенческая неврология. 2021. № 2. С. 34–39.
DOI 10.46393/2712-9675_2021_2_34_39

Аннотация

В течение двух лет мир находится в условиях пандемии, вызванной новой инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), которая приводит к поражению легких и развитию тяжелой дыхательной недостаточности. На сегодняшний день также не вызывает сомнений тот факт, что SARS-CoV-2 является нейротропным и приводит к широкому спектру нарушений как в центральной, так и в периферической нервной системе. Наиболее частым и патогномичным симптомом инфекции COVID-19 является нарушение обонятельной функции. В настоящей статье представлен обзор современных публикаций по нарушению обоняния, а также вариантам поражения периферической нервной системы, обсуждаются механизмы повреждения и возможные варианты лечения нарушений.

SMELL DISORDERS AND POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION

L.T. Akhmedzhanova, M.S. Kachanovsky
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

For correspondence:

Luisa T. Akhmedzhanova, luiziana78@mail.ru

Key words:

anosmia, polyneuropathy, SARS-CoV-2, COVID-19, ipidacrine, neuromidin

For citation:

Akhmedzhanova L.T., Kachanovsky M.S. Smell disorders and polyneuropathy associated with COVID-19 infection // Behavioral Neurology. 2021. № 2. P. 34–39.
DOI 10.46393/2712-9675_2021_2_34_39

Annotation

For two years, the world has been in a pandemic caused by the new infection SARS-CoV-2 (COVID-19), which leads to lung damage and the development of severe respiratory failure. To date, there is also no doubt that SARS-CoV-2 is neurotropic and leads to a wide range of disorders in both the central and peripheral nervous systems. The most common and pathognomonic symptom for COVID-19 infection is a violation of the olfactory function. This article provides an overview of modern publications on the impairment of smell, as well as options for damage to the peripheral nervous system, discusses the mechanisms of damage and possible treatment options for the disorders.

В течение двух лет мир находится в условиях пандемии, вызванной новой инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), которая приводит к поражению легких и развитию тяжелой дыхательной недостаточности. На сегодняшний день также не вызывает сомнений тот факт, что SARS-CoV-2 является нейротропным и приводит к широкому спектру нарушений как в центральной, так и периферической нервной системе [1–4]. Наиболее частым и патогномичным симптомом инфекции COVID-19 является нарушение обонятельной функции.

Нарушения обоняния, вызванные COVID-19

Нарушения обоняния могут наблюдаться при различных заболеваниях и состояниях, таких как острая респираторная вирусная инфекция, черепно-мозговые травмы, заболевания верхних дыхательных путей (ринит, риносинусит) и нейродегенеративные заболевания, внутричерепные опухоли, действие токсичных и наркотических веществ, облучение или ятрогенные факторы [5]. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей служат причиной anosмии в 17–36% случаев [6]. Среди вирусов наиболее частыми «виновниками» гипо- и anosмии являются риновирус, парагрипп, вирус Эпштейна – Барр и коронавирусы [7, 8]. Нарушение обоняния вирусной этиологии может длиться от нескольких недель до одного-двух лет. Принято считать, что после этого периода возможности восстановления обонятельной функции ограничены [9].

Нарушения обоняния являются достаточно частым симптомом инфекции, вызванной COVID-19. Первая статья, в которой упоминалось наличие anosмии у пациентов с COVID-19, была опубликована L. Мао и соавт. 22 февраля 2020 г. [10]. Авторы предположили, что anosмия может быть объяснена поражением центральной нервной системы при ретроградном распространении вируса по обонятельному пути. Позднее было опубликовано многоцентровое европейское исследование, которое включило 417 пациентов с подтвержденным COVID-19 без предшествующей обонятельной дисфункции [8]. Авторы сообщили, что нарушение обоняния встречалось у 85,6% пациентов с COVID-19, из которых anosмия наблюдалась в 68% и гипосмия – в 18% случаев. У 11,8% пациентов обонятельная дисфункция была первым симптомом заболевания. У 72,6% пациентов обоняние восстановилось в течение следующих 8 дней. На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ, согласно которым частота обонятельной дисфункции при новой коронавирусной инфекции составляет от 41 до 62% [11, 12].

Обсуждаются три вероятных механизма, объясняющих обонятельные нарушения, вызванные COVID-19: непроходимость обонятельной щели, повреждение эпителия, а также поддерживающих или стентакулярных клеток и повреждение обонятельной луковицы. Известно, что SARS-CoV-2 имеет на своей поверхности лиганды для связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2) и фермент TMPRSS2, необходимый для проникновения внутрь клетки. У людей данный

тип рецепторов широко представлен не только в эпителии дыхательных путей, клеток почек, поджелудочной железы, эндотелии сосудов, но и в нейронах и глиальных клетках. Плотность данных рецепторов в головном мозге неоднородна: основная часть сосредоточена в черной субстанции, желудочках, средней височной извилине, обонятельных луковицах, что не позволяет исключить и прямое нейротропное воздействие вируса SARS-CoV-2. SARS-CoV-2, как и его предшественник SARS-CoV-1, инфицирует клетки посредством связывания своего спайкового S-белка с белками ACE2 на клетках-мишенях [13]. M. Chen и соавт. показали, что экспрессия ACE2 в стентакулярных клетках обонятельного нейроэпителия была в 200–700 раз выше, чем в назальном или трахеальном эпителии [14]. D.H. Brann и соавт. не только подтвердили высокие уровни экспрессии как ACE2, так и TMPRSS2, но и продемонстрировали отсутствие экспрессии ACE2 на обонятельных сенсорных нейронах [15].

По данным компьютерной томографии головы, у пациентов со стойкой anosмией, ассоциированной с COVID-19, в редких случаях выявляется полная двусторонняя обструкция обонятельной щели. Это позволяет предположить, что она в отдельных случаях является причиной anosмии с тенденцией к раннему разрешению [16].

При посмертном обследовании пациентов с anosмией выявлены очаговая атрофия обонятельного эпителия, лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки и признаки повреждения аксонов в волокнах обонятельного нерва [17]. Исследования на животных продемонстрировали значительное увеличение макрофагов в собственной пластинке после заражения SARS-CoV-2 [18]. Первая опубликованная биопсия *in vivo* пациента с anosмией, сохранившейся спустя три месяца после постановки диагноза, свидетельствовала об обширном разрушении обонятельного эпителия [19].

Жаркие споры вызывают причины продолжительной потери обоняния у отдельных пациентов, изменения в обонятельной луковице по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), идентификация вирусных частиц в обонятельной луковице в посмертных образцах и обратная связь между тяжестью COVID-19 и выраженностью потери обоняния. Недавняя идентификация альтернативного пути проникновения SARS-CoV-2, опосредованного рецептором нейропилина-1 (NRP1), который также может связываться с S-белком, устраняет многие из этих несоответствий [20]. Экспрессия сенсорными нейронами и их клетками-предшественниками может способствовать прямому повреждению и аксональному транспорту вируса к обонятельной луковице, а также является механизмом отсроченного или отсутствующего восстановления. А экспрессия нейропилина-1 регуляторными Т-клетками может играть одну из центральных ролей в цитокиновом шторме. Вариабельность экспрессии в зависимости от возраста, расы или пола может объяснять различную заболеваемость инфекцией и обратную связь между anosмией и тяжестью; в случае более высокой экспрессии может быть более высокий риск обонятельной дисфункции, но боль-

шая активация регуляторных Т-клеток, которые могут подавлять цитокиновый шторм.

Обонятельная дисфункция включает в себя целый спектр расстройств обоняния. С количественной точки зрения, то есть выраженности дисфункции, выделяют *гипосмию* (повышение порога обнаружения запахов) и *аносмию* (полное выпадение обонятельной функции). Качественные изменения обоняния, под которыми подразумевается неспособность правильно определять запахи, называются *дизосмиями*. Также различают *паросмию* (измененное восприятие запаха при наличии стимула) и *фантосмию* (восприятие запаха без какого-либо реального стимула). При обонятельной дисфункции, ассоциированной с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, наблюдается весь спектр качественных и количественных нарушений обоняния [21].

С анатомической точки зрения обонятельные расстройства можно разделить на проводящие (вторичные по отношению к проходимости носовых путей) и нейросенсорные (связанные с повреждением обонятельного пути). Нарушения обоняния часто сопровождаются нарушением вкуса в виде агевзии или дисгевзии, и считается, что эти нарушения, наряду с поражением *n. lingualis*, связаны и с обонятельной дисфункцией, препятствующей развитию субъективного ощущения, которое мы называем вкусом [6].

В среднем нарушения обоняния возникают в течение трех дней от начала COVID-19 [22]. Гипо- и anosmia могут быть единственным симптомом у пациентов с положительным ПЦР-тестом на коронавирус [23]. Такая высокая частота обонятельной дисфункции является основанием для рассмотрения данных нарушений как диагностического критерия инфекции COVID-19 с показателем специфичности 97% и чувствительности 22% [24, 25].

Время разрешения обонятельной дисфункции может варьировать в широких пределах [26]. Средняя продолжительность гипо- и anosmia у пациентов с легкой формой COVID-19 составила всего около 10 дней, полное восстановление обонятельной функции наблюдалось у 89% пациентов через 4 недели после постановки диагноза [27]. Однако некоторые исследования указывают и на более длительные периоды восстановления. Так, в исследовании С.М. Chiesa-Estomba в 30% случаев наблюдалось частичное восстановление через 40 дней после постановки диагноза, а в 5% положительная динамика отсутствовала [28].

Поствирусные нарушения обоняния могут серьезно влиять на качество жизни пациентов [29]. Так, длительное отсутствие обоняния само по себе может привести к психологическим нарушениям. В исследовании COVID-19 Smell and Taste Loss, организованном организацией AbScent, Британским обществом хирургии уха, горла и носа (ENT) и Британским ринологическим обществом, приняли участие около 9000 членов группы социальной сети Facebook [30]. Исследователи не только проанализировали комментарии всех участников группы, но и попросили их письменно изложить личные переживания: трудности с пониманием и интерпретацией запаха и вкуса и отсутствие

понимания и поддержки окружающих, которые считали эти проявления несущественными. Участниками также было отмечено изменение пищевого поведения: как снижение аппетита и похудание, так и избыточное потребление нездоровой пищи и набор веса.

Большое количество публикаций посвящено и возможным отдаленным последствиям новой коронавирусной инфекции, в том числе и в отношении нейродегенеративных заболеваний. Достоверно установлено, что SARS-CoV способен инициировать гибель нейронов [31]. В настоящий момент считается, что одной из ключевых причин долгосрочных неврологических проявлений перенесенной инфекции является цитокиновый шторм. В литературе имеются данные о корреляции высокого уровня цитокинов с атрофией гиппокампа по данным количественной нейровизуализации [32]. Данные клинических наблюдений о возможной связи COVID-19 и нейродегенеративных заболеваний могут быть подкреплены и немногочисленными на сегодняшний день экспериментальными данными. Так, в исследовании на мышах показано, что белковый компонент вируса ORF3a активирует синтез цитозольного белка NLRP3. В свою очередь NLRP3 усиливает накопление фибриллярного амилоидного белка, как при болезни Альцгеймера, а также модулирует действие фосфокиназ и фосфатаз, как при таупатиях [33, 34].

В большинстве случаев специализированного лечения постковидной anosmia не требуется. Однако если нарушение обоняния сохраняется более двух недель, целесообразно рассмотреть вопрос о применении методов, направленных на ускорение восстановления обоняния. Так, обонятельная тренировка предполагает повторную и целенаправленную стимуляцию ароматизаторами (обычно масла розы, мяты, эвкалипта) не реже двух раз в день не менее 20 секунд в течение трех месяцев. Исследования показали улучшение обоняния у пациентов с постинфекционной дисфункцией обоняния после тренировки, в том числе с устойчивой дисфункцией. Преимуществами являются также низкая стоимость немедикаментозной терапии и незначительные побочные эффекты.

В отдельных случаях при наличии локальных воспалительных изменений использовались пероральные и интраназальные кортикостероиды. Однако в настоящее время назначение локальных кортикостероидов не рекомендуется ввиду отсутствия убедительных доказательств их пользы, а также потенциального риска вреда [35].

К лекарственным средствам, продемонстрировавшим положительный эффект при постинфекционной обонятельной дисфункции, относятся интраназальный цитрат натрия (модулирует каскады трансдукции обонятельных рецепторов), интраназальный витамин А (способствует обонятельному нейрогенезу) и омега-3 жирные кислоты, препараты, содержащие экстракт гинкго билоба [36–38]. Перечисленные средства могут применяться в качестве адъювантной терапии при обонятельной тренировке.

Также на фоне инфекции SARS-CoV-2 возможно поражение и других черепно-мозговых нервов. Так, у 35-летней женщины на фоне пневмонии, вызванной COVID-19,

развился паралич лицевого нерва справа с полной потерей ощущения вкуса справа [39]. Встречаются случаи вовлечения глазодвигательного нерва [40, 41]. В испанский регистр ALBACOVID включен один случай неврита зрительного нерва [42].

Полиневропатии на фоне COVID-19

На фоне вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, может поражаться любой отдел периферической нервной системы, от нервных корешков до периферических нервов. Так, A. Studart-Neto и соавт. одними из первых проанализировали данные 89 пациентов с COVID-19 и обнаружили, что у 6,7% пациентов с тяжелым течением COVID-19 развилась периферическая невропатия [43].

Обсуждаются следующие механизмы, повреждающие периферические нервы:

- 1) цитокиновый шторм, вызванный активацией иммунных клеток в ответ на инфекцию, в том числе избыточной секрецией макрофагами и нейтрофилами цитокинов IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α ;
- 2) аутоиммунные механизмы, приводящие к образованию антител против компонентов периферических нервов;
- 3) эндотелиальная дисфункция, приводящая к повреждению *vasa nervorum* и ишемии нервных структур;
- 4) осложнение лечебных мероприятий, в том числе токсическое воздействие лекарственных препаратов (гидроксихлорохин, противовирусные средства);
- 5) декомпенсация имеющихся сопутствующих заболеваний, например сахарного диабета, и дебют полиневропатий, связанных с соматической патологией.

Дизиммунные нарушения приводят к развитию у пациентов с COVID-19 синдрома Гийена–Барре. Наиболее часто наблюдается классическая острая сенсорно-моторная демиелинизирующая форма заболевания, но также описаны аксональные варианты и синдром Миллера–Фишера [3, 44–48]. Период между появлением первых симптомов COVID-19 и развитием синдрома Гийена–Барре составляет в среднем от 8 до 24 дней. В нахождении в палате интенсивной терапии нуждалось 40,5% пациентов; у 30% пациентов наблюдались симптомы дыхательной недостаточности. Отдельные авторы указывают на более высокую частоту аксональных вариантов: острой моторной аксональной невропатии (ОМАН) и острой сенсорно-моторной аксональной невропатии (ОСМАН), которые характеризуются худшим прогнозом в сравнении с демиелинизирующей формой заболевания [49].

Врачи также должны быть осведомлены о неврологических осложнениях у пациентов с COVID-19, находящихся в палатах интенсивной терапии и на ИВЛ. Широкое использование прон-позиции для улучшения оксигенации крови у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом увеличивает риск неврологических осложнений, таких как повышение внутричерепного давления [50, 51], плексопатии [52], компрессии лучевого, срединного и других перифери-

ческих нервов. Так, G.R. Malik и соавт. проанализировали истории болезни 83 пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом, среди которых в 14,5% случаев было выявлено повреждение периферической нервной системы и почти все пациенты (91,7%) находились в прон-позиции [53].

Поражение нервной системы, ассоциированное с вакцинацией

На сегодняшний день ВОЗ одобрено шесть вакцин от вируса COVID-19. В некоторых странах также зарегистрированы собственные вакцины (например, Спутник-V в России, который показал высокую эффективность). Частота серьезных нежелательных явлений на фоне вакцинации остается низкой. В литературе описаны единичные случаи поражения краниальных и периферических нервов. Так, в клиническом испытании Pfizer-BioNTech, в котором участвовало 44 000 вакцинированных, только у 4 (0,0091%) наблюдался паралич Белла. О случаях паралича Белла в группе плацебо не сообщалось [54]. В исследовании Moderna из 30 400 участников паралич Белла развился у 3 (0,0099%). Один испытуемый с параличом Белла был и в группе плацебо [55]. В 2021 г. был описан единственный случай ОВДП с двусторонним параличом Белла у 47-летнего мужчины, развившийся через 18 дней после вакцинации Спутником-V [56]. Стоит отметить, что выраженной слабости скелетных или дыхательных мышц у пациента не наблюдалось и на фоне стандартной терапии произошел регресс неврологических симптомов.

При развитии двигательных нарушений, связанных с повреждением краниальных и периферических нервов, следует проводить патогенетическую терапию, например, назначение глюкокортикоидов при невропатии лицевого нерва, внутривенного иммуноглобулина G при синдроме Гийена–Барре. Целесообразным представляется назначение препаратов, обратимо ингибирующих ацетилхолинэстеразу, например ипидакрина. Ипидакрин действует на все четыре этапа передачи нервных импульсов: 1) стимулирует пресинаптическое нервное волокно; 2) увеличивает выброс нейромедиатора в синаптическую щель; 3) уменьшает разрушение медиатора ацетилхолина ферментом; 4) повышает активность постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием [57]. Была показана эффективность назначения ипидакрина при невропатии лицевого нерва и комплексной терапии синдрома Гийена–Барре [58, 59].

Оригинальным препаратом ипидакрина является Нейромидин® (Олайнфарм). Нейромидин® – полиметиленовое производное 4-аминопиридина, особый представитель антихолинэстеразных препаратов – обладает как периферическим, так и центральным эффектом. В основе сочетанного действия Нейромидина лежит комбинация двух молекулярных механизмов – обратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы и блокады калиевых каналов. Благодаря влиянию Нейромидина на ионные каналы удлиняется возбуждение в пресинаптическом волокне и соответствен-

но увеличивается время выброса ацетилхолина в синаптическую щель во время проведения нервного импульса. При назначении препарата следует придерживаться ступенчатой терапии: первый этап – 5–15 мг в/м или подкожно один-два раза в день в течение 10–15 дней, затем прием препарата внутрь по 20 мг три раза в день в течение полутора месяцев.

Заключение

Нарушение обоняния является частым неврологическим проявлением инфекции, вызванной COVID-19, и может рассматриваться как один из диагностических критериев заболевания. На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения гипо- и аносмии является обонятельная тренировка. Полиневропатии также часто встречаются на фоне инфекции COVID-19. У врачей должна быть настороженность в отношении возможного развития синдрома Гийена–Барре у пациентов через две-три недели от начала болезни. Для улучшения нервно-мышечной передачи и восстановления двигательных функций в комплексное лечение заболеваний целесообразно добавление ингибитора ацетилхолинэстеразы Нейромидина.

Литература

1. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features // *Radiology*. 2020. Vol. 296. № 2. P. E119–E120.
2. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 94. P. 55–58.
3. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 26. P. 2574–2576.
4. Sharifian-Dorche M., Huot P., Oshero M. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic // *J. Neurol. Sci.* 2020. Vol. 417. P. 117085.
5. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P. et al. Position paper on olfactory dysfunction // *Rhinol. Suppl.* 2017. Vol. 54. № 26. P. 1–30.
6. Holbrook E.H., Leopold D.A. Anosmia: diagnosis and management // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003. Vol. 11. № 1. P. 54–60.
7. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71. № 15. P. 889–890.
8. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. Vol. 277. № 8. P. 2251–2261.
9. Lee D.Y., Lee W.H., Wee J.H., Kim J.W. Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year // *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2014. Vol. 28. № 5. P. 419–422.
10. Mao L., Wang M., Chen S. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // *medRxiv*. 2020.
11. Agyeman A.A., Chin K.L., Landersdorfer C.B. et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and metaanalysis // *Mayo Clin. Proc.* 2020. Vol. 95. № 8. P. 1621–1631.
12. Rocke J., Hopkins C., Philpott C., Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Otolaryngol.* 2020. Vol. 45. № 6. P. 914–922.
13. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181. № 2. P. 271–280e8.
14. Chen M., Shen W., Rowan N.R. et al. Elevated ACE2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication // *bioRxiv*. 2020.
15. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia // *Sci. Adv.* 2020. Vol. 6. № 31. P. eabc5801.
16. Lechien J.R., Michel J., Radulesco T. et al. Clinical and radiological evaluations of COVID-19 patients with anosmia: preliminary report // *Laryngoscope*. 2020. Vol. 130. № 11. P. 2526–2531.
17. Kirschenbaum D., Imbach L.L., Ulrich S. et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 396. № 10245. P. 166.
18. Bryce B., St Albin A., Murri S. et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 89. P. 579–586.
19. Vaira L.A., Hopkins C., Sandison A. et al. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term COVID-19 related anosmia // *J. Laryngol. Otol.* 2020. Vol. 134. № 12. P. 1123–1127.
20. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // *Science*. 2020. Vol. 370. № 6518. P. 856–860.
21. Parma V., Ohla K., Veldhuizen M.G. et al. More than Smell-COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis // *Chem. Senses*. 2020. Vol. 45. № 7. P. 609–622.
22. Kaye R., Chang C.W.D., Kazahaya K. et al. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020. Vol. 163. № 1. P. 132–134.
23. Villalba N.L., Maouche Y., Ortiz M.B. et al. Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered? // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020. Vol. 7. № 4. P. 001641.
24. Villerabel C., Makinson A., Jaussent A. et al. Diagnostic value of patient-reported and clinically tested olfactory dysfunction in a population screened for COVID-19 // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2021. Vol. 147. № 3. P. 271–279.
25. Wee L.E., Chan Y.F.Z., Teo N.W.Y. et al. The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19 // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. Vol. 277. P. 2389–2390.

26. Hopkins C., Surda P., Whitehead E., Kumar B.N. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020. Vol. 49. P. 26.
27. Boscolo-Rizzo P., Borsetto D., Fabbris C. et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19 // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020. Vol. 146. № 8. P. 729–732.
28. Chiesa-Estomba C.M., Lechien J.R., Radulesco T. et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak // *Eur. J. Neurol.* 2020. Vol. 27. № 11. P. 2318–2321.
29. Croy I., Nordin S., Hummel T. Olfactory disorders and quality of life – an updated review // *Chem. Senses.* 2014. Vol. 39. № 3. P. 185–194.
30. Watson D.L.B., Campbell M., Hopkins C. et al. Altered smell and taste: anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19 // *PLoS One.* 2021. Vol. 16. № 9. P. e0256998.
31. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // *J. Virol.* 2008. Vol. 82. № 15. P. 7264–7275.
32. Widmann C.N., Heneka M.T. Long-term cerebral consequences of sepsis // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13. № 6. P. 630–636.
33. Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice // *Nature.* 2013. Vol. 493. № 7434. P. 674–678.
34. Ising C., Venegas C., Zhang S. et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology // *Nature.* 2019. Vol. 575. № 7784. P. 669–673.
35. Whitcroft K.L., Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019. Vol. 145. № 9. P. 846–853.
36. Yan C.H., Rathor A., Krook K. et al. Effect of omega-3 supplementation in patients with smell dysfunction following endoscopic sellar and parasellar tumor resection: a multicenter prospective randomized controlled trial // *Neurosurgery.* 2020. Vol. 87. № 2. P. E91–E98.
37. Lee G.S., Cho J.H., Park C.S. et al. The effect of Ginkgo biloba on the expression of intermediate-early antigen (c-fos) in the experimentally induced anosmic mouse // *Auris Nasus Larynx.* 2009. Vol. 36. № 3. P. 287–291.
38. Lee C.H., Mo J.H., Shim S.H. et al. Effect of Ginkgo biloba and dexamethasone in the treatment of 3-methylindole-induced anosmia mouse model // *Am. J. Rhinol.* 2008. Vol. 22. № 3. P. 292–296.
39. Homma Y., Watanabe M., Inoue K., Moritaka T. Coronavirus disease-19 pneumonia with facial nerve palsy and olfactory disturbance // *Intern. Med.* 2020. Vol. 59. № 14. P. 1773–1775.
40. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy // *Neurology.* 2020. Vol. 95. № 5. P. 221–223.
41. Belghmaidi S., Nassih H., Boutgayout S. et al. Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24-year-old woman with COVID-19 // *Am. J. Case Rep.* 2020. Vol. 21. P. e925897.
42. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry // *Neurology.* 2020. Vol. 95. № 8. P. e1060–e1070.
43. Studart-Neto A., Guedes B.F., Tuma R.L.E. et al. Neurological consultations and diagnoses in a large, dedicated COVID-19 university hospital // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2020. Vol. 78. № 8. P. 494–500.
44. Alberti P., Beretta S., Piatti M. et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. Vol. 7. № 4. P. e741.
45. Willison H.J., Jacobs B.C., van Doorn P.A. Guillain-Barré syndrome // *Lancet.* 2016. Vol. 388. № 10045. P. 717–727.
46. Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M. et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases // *J. Neurol.* 2020. Vol. 268. № 4. P. 1133–1170.
47. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19. № 5. P. 383–384.
48. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z. et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience // *Muscle Nerve.* 2020. Vol. 62. № 4. P. 485–491.
49. Gupta A., Paliwal V.K., Garg R.K. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 87. P. 177–178.
50. Moghadam V.D., Shafiee H., Ghorbani M., Heidarifard R. Prone positioning in management of COVID-19 hospitalized patients // *Braz. J. Anesthesiol.* 2020. Vol. 70. № 2. P. 188–190.
51. Roth C., Ferbert A., Deinsberger W. et al. Does prone positioning increase intracranial pressure? A retrospective analysis of patients with acute brain injury and acute respiratory failure // *Neurocrit. Care.* 2014. Vol. 21. № 2. P. 186–191.
52. Goettler C.E., Pryor J.P., Reilly P.M. Brachial plexopathy after prone positioning // *Crit. Care.* 2002. Vol. 6. № 6. P. 540–542.
53. Malik G.R., Wolfe A.R., Soriano R. et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome // *Br. J. Anaesth.* 2020. Vol. 125. № 6. P. e478–e480.
54. FDA. Vaccines and related biological products Advisory Committee meeting December 10, 2020. FDA briefing document: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. 2020. <https://www.fda.gov/media/144245/download>. Accessed Jan 3 2021.
55. FDA. Vaccines and related biological products Advisory Committee meeting December 17, 2020. FDA briefing document Moderna COVID-19 vaccine. December 17, 2020. 2020. <https://www.fda.gov/media/144434/download>. Accessed Jan 3 2021.
56. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Кондратова Н.В., Чудинская Г.Н. Клиническое наблюдение пациента с синдромом Гийена-Барре после вакцинации от COVID-19 // *Терапия.* 2021. № 2. С. 131–137.
57. Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С. и др. Нейромидин в клинической практике. М.: МИА, 2016. 64 с.
58. Блохина Е.В., Козлова К.А., Кузнецова В.В. Клинический случай острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии // *Медицинский алфавит.* 2018. № 1. С. 32–35.
59. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Костенко Е.В. Комплексное лечение невропатии лицевого нерва с применением Нейромидина и антиоксидантной терапии // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2005. № 4. С. 199–202.

ИСКУССТВО

ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



НЕЙРОМИДИН®
ИПИДАКРИН

ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей
в центральной и периферической нервной системе¹

Нейромидин®. МНН: Ипидакрин. **Регистрационный номер:** П N014238/01. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор холинэстеразы. **Код АТХ:** N07AA. **Показания к применению:** Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, эпилепсия, экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия и выраженная брадикардия, бронхиальная астма, механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность (препарат повышает тонус матки) и период лактации. **С осторожностью:** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей. **С осторожностью** принимать при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, так как в состав препарата входит лактоза. **Особые указания.** Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 месяца. Для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости кратковременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 таблетки) 5 раз в день. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной системы (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют. Лечение и профилактика атонии кишечника: 20 мг (одна таблетка) 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают. Максимальная суточная доза 200 мг. **Побочное действие:** вызванные возбуждения м-холинорецепторов: слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота; диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Повышение тонуса матки. Кожные аллергические реакции. Редко, головокружения, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции. **Передозировка:** симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холинорецепторы: атропин, циклодол, метацин и др. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Побочные эффекты усиливаются с ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинергическими средствами. Возрастает риск развития брадикардии, если б-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®. Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами. Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **СИП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

¹Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Строчков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. №6. с.91-98.

RUNEU0024 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com



Отсканируйте
на смартфон
и перейдите по ссылке



OlainFarm

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников