

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 578.834.1:616.8-07-053.71

## ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, АССОЦИИРОВАННОЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Любимова Н. А.<sup>1</sup>, Первунина Т. М.<sup>1</sup>, Сеель К. А.<sup>1</sup>, Костик М. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Любимова Наталья Андреевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: lyubimova\_na@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 28.02.2023  
и принята к печати 17.03.2023.

### РЕЗЮМЕ

В последнее время увеличилось число сообщений и клинических наблюдений различных иммуноопосредованных заболеваний у детей, возникающих после COVID-19, в том числе с поражением центральной нервной системы. Настоящий обзор кратко освещает современные знания о возникающих неврологических заболеваниях у детей после перенесенной инфекции, вызванной COVID-19, с описанием редкого постковидного явления по типу PANS-синдрома у ребенка, получавшего лечение в нашем центре.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания, двигательные нарушения у детей, длительный COVID-19 у детей, тики, COVID-19, PANS-синдром.

*Для цитирования:* Любимова Н.А., Первунина Т.М., Сеель К.А., Костик М.М. Поражение ЦНС, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией у детей: обзор литературы и описание клинического случая. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(2):46-56. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-46-56.

# A NEW CORONAVIRUS INFECTION ASSOCIATED CNS INVOLVEMENT IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DESCRIPTION

Lyubimova N. A.<sup>1</sup>, Pervunina T. M.<sup>1</sup>, Ciel K. A.<sup>1</sup>, Kostik M. M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

## Corresponding author:

Lyubimova Natalia A.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: lyubimova\_na@almazovcentre.ru

Received 28 February 2023; accepted  
17 March 2023.

## ABSTRACT

Recently, the number of reports and clinical observations of various immune-mediated diseases in children that occur after COVID-19, including those with central nervous system involvement, has increased. This review briefly highlights the current knowledge about neurological diseases in children after COVID-19 with a description of a rare post-covid-19 case of the PANS syndrome in our center.

**Key words:** autoimmune diseases, COVID-19, COVID-19 in children, long-term, motor disorders in children, tics.

*For citation: Lyubimova NA, Pervunina TM, Ciel KA, Kostik MM. A new coronavirus infection associated CNS involvement in children: literature review and clinical case description. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):46-56. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-46-56.*

**Список сокращений:** АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, МРТ — магнитно-резонансная томография, нРИФ — реакция иммунофлюоресценции (непрямая), пМВС — педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, РС — рассеянный склероз, СМЖ — спинномозговая жидкость, ФДР — функциональные двигательные нарушения, ЦНС — центральная нервная система, ACE2 — ангиотензин-1-конвертирующий фермент 2, CANS — острый нейропсихиатрический симптом, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019, DDC — допа-декарбоксилаза, GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок, GlyR — рецептор глицина, IgG — иммуноглобулины G, IL-1 — интерлейкин-1, MOG — миелиновые олигодендроцитарные гликопротеины, nFL — нейрофиламент, NMDAR — рецептор N -метил-d-аспартата, PANDAS — аутоиммунное нервно-психическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией, PANS — педиатрический нейропсихиатрический синдром с острым началом, PITAND — педиатрическое инфекционное аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, TNF — фактор некроза опухоли, VGKC — внеклеточные потенциал-зависимые калиевые каналы.

COVID-19 (сокр. от англ.: COronaVirus Disease 2019) — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Заболевание может протекать, как в форме острой респираторной вирусной инфекции с легким течением, так и в тяжелой форме [1]. В настоящее время акцент в изучении инфекции стал смещаться в сторону ее долгосрочных осложнений [2]. Имеются многочисленные сообщения о случаях развития у пациентов целого ряда иммуновоспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит и диабет 1 типа одновременно с инфекцией SARS-CoV-2 или сразу после нее [3–11].

Некоторые клинические признаки COVID-19 напоминают симптомы аутоиммунных заболеваний, таких как антифосфолипидный синдром, воспалительный артрит, системная красная волчанка и синдром дерматомиозита с анти-MDA5 антителами [12–15].

Большой клинический интерес представляет чрезвычайно широкий и разнообразный спектр нейропсихических нарушений, возникший в эпоху инфекции SARS-CoV-2 как у взрослых, так и у

детей, у которых не отмечалось картины мульти-системного воспалительного синдрома либо тяжелого течения COVID-19.

Патогенетические аспекты поражения нервной системы после заражения SARS-CoV-2 в настоящее время до конца не известны. Обонятельный путь рассматривается как ворота для входа в ЦНС с периферии для ряда семейств вирусов, в том числе для коронавирусов [16]. Обонятельные нервы имеют биполярную нейронную структуру, соединяющую носовой эпителий с областями ЦНС, такими как кора, базальные ганглии и средний мозг, которые могут быть поражены при COVID-19 [17]. Нейроны обонятельных рецепторов и обонятельный эндотелий, по-видимому, являются точкой входа вируса по anterogradному везикулярному аксональному пути [18]. Возникновение гипосмии/аносмии у пациентов с COVID-19 подчеркивает этот факт [19, 20].

Гематогенное проникновение SARS-CoV-2, вероятно, происходит через взаимодействие вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), которые присутствуют в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов головного мозга, нарушая ГЭБ и повышая его проницаемость [21]. Накоплено множество данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 способствует активации врожденного и/или приобретенного иммунитета, что приводит к поражению тех или иных органов и систем, а также обладает эндотелиотропным эффектом [22]. Идентифицирован широкий спектр аутоантител в плазме пациентов с COVID-19, нацеленных на антигены, связанные с иммунитетом, такие как цитокины и хемокины [23].

В частности, известно, что вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает дыхательные пути, но исследования органоидов головного мозга человека показали, что воздействие SARS-CoV-2 связано с изменением распределения тау-белка от аксонов к телу клетки, гиперфосфорилированием и гибелью нейронов [24, 25]. Тау-белок, ассоциированный с микротрубочками центральной нервной системы (ЦНС), представляет собой белок цитоскелета, регулирующий развитие нейронов и способствующий сборке и стабильности микротрубочек, которые являются важными для транспорта везикул в ЦНС. Патогенез нейродегенеративных заболеваний — таупатий включает накопление тау-белка в головном мозге и прогрессирующее нарушение работы синапсов, сопровождающаяся различными когнитивными и двигательными синдромами [26]. Косвенные доказательства нейротропизма вируса SARS-CoV-2 и повреждения астроцитов и нейронов связаны с повышением

уровней в сыворотке таких биомаркеров, как глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), который является маркером активации глии [27–29]. Антинейрональная направленность иммуноглобулина G спинномозговой жидкости (IgG) указывает на нарушения аутоиммунитета в патогенезе неврологических проявлений [30]. Является ли неврологическая симптоматика, ассоциированная с COVID-19, следствием прямого действия вируса и/или запускаемым им иммуноопосредованным процессом, остается неизвестным.

### НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ЭПОХУ COVID-19: LONG-COVID (ДЛИТЕЛЬНЫЙ COVID)

Большая часть опубликованных исследований длительно существующего COVID сосредоточена на взрослых, информация о детях ограничена. На основании консенсусного мнения пост-COVID-19 изменения определены как состояние, возникающее у людей с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после инфекции, продолжительностью более 2 месяцев, которое невозможно объяснить альтернативными причинами у взрослых. Аналогичного определения для детей или подростков нет [31]. Диагноз «пост-COVID-19» внесен в классификацию МКБ-10 с сентября 2020 года [31].

Установлено, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, отмечаются когнитивные расстройства: снижение памяти, умственной работоспособности по сравнению с исходным уровнем или индивидуальной нормой. Пациенты указывают на быструю утомляемость, бессонницу, изменение вкуса и/или запаха, нарушение терморегуляции, в виде субфебрилитета или фебрилитета, по типу дизавтономии, головную боль, мышечную слабость, миалгии, артралгии, парестезии. Эти симптомы нарушают качество жизни пациентов, требуют дорогостоящего обследования с целью исключения иных причин [32–41].

### НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Спектр неврологических проявлений, возникающих у детей в эпоху COVID-19, невероятно разнообразен. В проспективном когортном исследовании Великобритании выявлены 52 из 1 334 пациентов детского возраста (3,8 (95 % CI 2,9–5,0)

случая на 100 педиатрических пациентов; средний возраст — 9 лет) с неврологическими проявлениями, связанными с последствиями педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома — пМВС (25 пациентов) или инфекции COVID-19 (27 пациентов). Десять (19 %) детей имели неврологическую симптоматику или нарушения развития до пандемии SARS-CoV2. Иммуноопосредованные поражения ЦНС были установлены у 13 (48 %) пациентов, не имевших пМВС: у пяти — синдром Гийенна-Барре, у четырех — острый диссеминированный энцефаломиелит (у трех из них найдены антитела к миелиновым олигодендроцитарным гликопротеинам — MOG, у трех — другие острые демиелинизирующие синдромы и у одного имел место аутоиммунный лимбический энцефалит). У двух (7 %) пациентов развился острый психоз и у двоих (7 %) зафиксирована хорей. В группе лиц без пМВС только у 11 (44 %) из 25 пациентов обнаружены аномалии при проведении нейровизуализации. Иммуномодулирующие препараты получали 12 пациентов без пМВС. Большинство детей поступали после выздоровления от острого заболевания COVID-19; у восьми (15 %) пациентов, без признаков острого респираторного заболевания, но с неврологическими или психиатрическими симптомами, SARS-CoV-2 обнаружен с помощью ПЦР [42.]

Развитие острого диссеминированного энцефаломиелита, вероятно связанного с COVID-19, описано коллегами из Сан-Паулу у ранее здорового ребенка 9 лет, с нарушениями походки, глазодвигательной функции и речи, правосторонним гемипарезом и положительными серологическими тестами на SARS-CoV-2. У пациента выявлены множественные крупные гиперинтенсивные овалы поражения (T2-ВИ), преимущественно в белом веществе полушарий головного мозга, задней части правой внутренней капсулы, инфратенториальной ямки, особенно в средних ножках мозжечка с усилением накопления гадолиния (T1) [43]. Описана 12-летняя пациентка с обширной миелопатией шейного отдела спинного мозга, с развившимся респираторным дистресс-синдромом с сопутствующей текущей инфекцией COVID-19, подтвержденной ПЦР. Лабораторно в спинномозговой жидкости (СМЖ): SARS-CoV-2 не выявлен. МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника выявила обширную двустороннюю симметричную ограниченную диффузию с вовлечением подкоркового и глубокого белого вещества, фокальное гиперинтенсивное поражение в валике мозолистого тела с ограниченной диффузией и обширную цервикальную миелопатию с вовлечением как белого, так и серого веществ (T2/FLAIR). В динамике

после проведенной терапии метилпреднизолоном по МРТ спинного мозга отмечалось практически полное восстановление [44]. McLendon L. A. с коллегами описали пациентку 17 мес., поступившую в стационар со сглаженностью носогубной складки, ригидностью шеи, парезом правой верхней конечности, двусторонней гиперрефлексией нижних конечностей и атаксией туловища, с положительным ПЦР на SARS-CoV-2. АНА (антинуклеарные антитела), антитела к аквапорину-4 и MOG не выявлены. Лабораторно в СМЖ: минимальный плеоцитоз. МРТ спинного мозга: без патологических изменений. МРТ головного мозга выявила диффузную гиперинтенсивность в корковом и подкорковом белом веществе. Девочке выставлен диагноз «острый диссеминированный энцефалит». Ребенку проведена терапия высокими дозами метилпреднизолона, внутривенным иммуноглобулином, с улучшением неврологического статуса [45]. Каур Н. с коллегами описали ранее здоровую девочку 3 лет с прогрессирующей слабостью в конечностях с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией методом ПЦР. В спинномозговой жидкости: минимальный плеоцитоз. Антитела к аквапорину-4 и MOG отрицательны. МРТ орбит без патологических изменений. МРТ спинного и головного мозга — выявлены признаки поперечного миелита от продолговатого мозга до среднегрудного уровня. Ребенок получил пульс-терапию метилпреднизолоном, ВВИГ в дозе 2 г/кг, плазмаферез. В динамике пациентке инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом в связи с упорным сохранением неврологической симптоматики [46]. de Ruijter N. S. и соавторы сообщили о 15-летнем мальчике с подострой потерей зрения и головной болью и МР-признаками двустороннего оптического неврита с положительными результатами ПЦР на SARS-CoV-2, отрицательным тестом на анти-AQP4-IgG в сыворотке, но положительным на антитела к MOG-IgG. Ребенку выставлен диагноз оптиконеуромиелита. Проведено лечение пульс-терапией метилпреднизолоном внутривенно. Через две недели после лечения симптомы практически полностью купировались [47]. Khan A. с коллегами описали похожий случай у 11-летнего ребенка с МР-признаками двустороннего асимметричного неврита зрительного нерва с антителами к MOG и инфекцией COVID-19. При проведении МРТ головного и спинного мозга патологии не выявлено. Ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в динамике с переводом на пероральный прием с выраженным клиническим улучшением [48]. Коллеги из США описали пять детей с различными демиелинизирующими расстройствами центральной нервной си-

стемы в контексте острой или недавней инфекции COVID-19: 16-летняя девочка с антителами к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG), 8-летний мальчик с острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОЭМ), 13-летняя девочка с расстройством спектра оптикомиелита и две девочки 14 и 13 лет с впервые выявленным рассеянным склерозом (РС) [49].

## ТИКИ

С момента начала пандемии COVID-19 по данным литературы отмечено заметное увеличение случаев внезапного возникновения тяжелых тиков и тикоподобных приступов у детей [50]. Патофизиология тиковых расстройств включает нарушение функции корково-стриа-таламо-кортикальных цепей с нарушением функции нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)) [51–53]. Этиология тикоидных расстройств многофакторная и включает в себя, в том числе, и иммуноопосредованный механизм [54]. Взаимосвязь между иммунной и нервной системами создается за счет связывания классических нейротрансмиттеров (серотонин, катехоламины, ацетилхолин), гормонов (окситоцин), цитокинов: интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF) с рецепторами иммунной, нервной и эндокринной систем. Иммунные клетки способны продуцировать нейропептиды и нейротрансмиттеры, такие как серотонин, ацетилхолин и эндорфины. Изменения в путях синтеза дофамина и серотонина могут быть вовлечены в патофизиологию COVID-19 и обуславливать развитие тиковых гиперкинезов [55–63].

Нарушенная экспрессия ACE2, вызванная SARS-CoV-2, может сопровождаться дисфункцией допа-декарбоксилазы с последующим, потенциально измененным уровнем нейротрансмиттеров у пациентов с COVID-19 [63, 64].

Известно, что детские тики начинаются примерно в возрасте 5–7 лет и проявляются преимущественно моторными тиками, чаще поражая мальчиков в соотношении 4:1. Тики часто уменьшаются в течение одного года и характеризуются внезапными, быстрыми, повторяющимися, неритмичными движениями или вокализацией и являются наиболее распространенными двигательными расстройствами у детей. Некоторые из тиков могут сохраняться и вызывать различные проблемы, такие как социальный и/или физический дискомфорт или эмоциональные нарушения, которые могут мешать повседневной деятельности и успеваемости в школе. Тикоидные расстройства часто



связаны с коморбидными нейропсихиатрическими симптомами, которые могут создавать больше проблем, чем сами тики [65–67]. В последнее время эпидемиология и характеристика тиков изменились. Чаще стали болеть девочки-подростки, а тики характеризоваться внезапным началом, наличием сложных и причудливых моторных и звуковых феноменов [68].

Следует помнить, что тики могут быть первым симптомом иммуноопосредованного поражения ЦНС. Известно, что у детей с системной красной волчанкой единственным клиническим проявлением длительное время может быть психоневрологическая симптоматика: тревожность, когнитивные дисфункции (снижение памяти, внимания, замедленность психомоторных реакций), тики, хорея, нарушение настроения, и обычно подобные проявления протекают в мягкой форме и не отражают степени вовлечения ЦНС в патологический процесс. Описаны случаи дебюта системной красной волчанки у детей с тиков [69, 70].

Наиболее часто острые двигательные расстройства в детском возрасте связаны с несколькими причинами: хореей Сиденгама (одно из основных проявлений острой ревматической лихорадки) [71], детскими аутоиммунными нервно-психическими расстройствами, ассоциированными со стрептококковой инфекцией (PANDAS), которые представляют собой клинические состояния, характеризующиеся внезапным началом обсессивно-компульсивного расстройства и/или тиков, часто сопровождающиеся другими поведенческими симптомами. В том числе к ним относятся педиатрический нейропсихиатрический синдром с острым началом (PANS), острые нейропсихиатрические симптомы у детей (CANS) и педиатрические инфекционные аутоиммунные нейропсихиатрические расстройства (PITAND), являющиеся классическими иммунными заболеваниями базальных ганглиев [72, 73]. Наличие тиков в структуре аутоиммунного энцефалита связано с наличием антител к нескольким мишеням, включая рецептор N-метил-D-аспартата (NMDAR), внеклеточные потенциал-зависимые калиевые каналы (VGKC) и рецептор глицина (GlyR), в том числе у детей. Это важно знать и не игнорировать роль аутоиммунного энцефалита, как причины тиковых расстройств, поскольку эти расстройства часто поддаются лечению иммуномодулирующей терапией.

В литературе имеется мало данных о нервно-психических дисфункциях у детей в контексте COVID-19, которые потенциально могут быть связаны с аномальной иммунной реакцией на инфекцию SARS-CoV-2 [74–81].

Среди взрослых пациентов описаны случаи начала неврологических событий после инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Xiong и соавторы описали впервые возникшие мышечные спазмы, тики и тремор у пациентов, перенесших COVID-19 [82]. Garg и коллеги описали 54-летнего мужчину, у которого появились сгибательные движения головой, начавшиеся через 2 месяца после заражения SARS-CoV-2 [83]. Piscitelli и соавторы описали 39-летнюю женщину с функциональным тремором, развившимся через 7 дней после заражения COVID-19 [84]. Исследователями из Италии в 2022 году описана серия из 5 случаев у детей с различными психоневрологическими проявлениями: мальчик 15 лет с острым психотическим состоянием; мальчик 7 лет со сложными моторными и вокальными тиками; мальчик 5 лет с глазными тиками, ограничением в еде, тревогой, нарушением сна и энурезом; девочка 3 лет с раздражительностью, истерическим поведением и глазными тиками; мальчик 2 лет и 9 месяцев с острым началом повторяющихся и непроизвольных движений лица и миоклонусом верхних конечностей. Данные проявления возникли у исходно здоровых детей через разные промежутки времени от 1 недели до нескольких месяцев после зафиксированной инфекции SARS-CoV-2, идентифицированной методом ПЦР. Вирусная инфекция протекала у данной группы пациентов бессимптомно или в легкой форме. По результатам инструментальных методов обследования (МРТ головного мозга, ЭЭГ) патологии не выявлено. У всех пациентов на фоне проводимой медикаментозной терапии или когнитивно-поведенческой терапии отмечалось улучшение, но частично сохранялись неврологические проявления. Ни одному ребенку не проводились скрининг на наличие аутоантител и иммуносупрессивная терапия [85]. Ravone P. с коллегами из Италии описали два случая развития PANS-синдрома, который начался через 2 недели после положительного мазка из носоглотки на COVID-19. Первый пациент мужского пола рос и развивался по возрасту до 12 лет. Родители стали отмечать, что у ребенка появилась психическая симптоматика, в виде боязни заражения инфекциями и навязчивого желанья часто и тщательно мыть руки, а также снижение аппетита. Интересно то, что также отмечалось возникновение мимических моторных тиков. Лабораторно выявлены антитела к базальным ганглиям в титре 1:200. Повторный мазок (ПЦР) на SARS-CoV-2 оказался положительным через 14 дней после первого теста. Второй пациент, мальчик 13 лет, госпитализирован в педиатрическое отделение из-за внезапного появления психических симптомов, таких как компульсивное

расстройство, характеризовавшееся употреблением еды только столовой ложкой и раскладыванием своей обуви параллельно. За 13 дней до поступления в стационар у ребенка зафиксированы: лихорадка, кашель, кожная сыпь, желудочно-кишечные расстройства, положительный ПЦР на SARS-CoV. У ребенка выявлены моторные и вокальные тики, гиперактивность, агрессивность, раздражительность, невнимательность, отсутствие аппетита. При проведении лабораторных анализов крови отклонений не выявлено, за исключением наличия антител к базальным ганглиям в титре 1:100. В обоих случаях инструментально по МРТ и ЭЭГ патологических изменений не выявлено. При проведении когнитивно-поведенческой терапии у обоих пациентов клинического улучшения не достигнуто [86]. Auşegül Efe описал развившийся PANS-синдром у дизиготных сестер-близнецов через 2 недели после бессимптомно перенесенного COVID-19. У девочек отмечалось острое тяжелое обсессивно-компульсивное расстройство, симптомы тревоги, боязнь темноты, прерывистые зрительные и/или слуховые галлюцинации с одновременным снижением аппетита, а также тремор в руках, слабость проксимальных мышц. Лабораторно: общетерапевтические исследования, инфекционная панель, антитела: к ТПО, тиреоглобулину, эндомиозию, двуспиральной ДНК; анти-ДНК-Каза и антистрептолизин-О, а также панель на аутоиммунные энцефалиты, церулоплазмин, медь отрицательные либо в пределах референсных значений. По МРТ выявлена легкая атрофия червя мозжечка, по ЭЭГ: без эпилептической активности. Обеим сестрам назначены психотропные препараты и антибиотики (амоксциллин-клавуланат). Девочка с более тяжелым течением заболевания получала лечение флуоксетином, рisperидоном, вальпроатом натрия. Вторая сестра лечилась сертралином. Через один месяц после этих вариантов лечения потребовалась инициация терапии ВВИГ из-за сохраняющихся психических и неврологических симптомов. Удивительно, но соматические жалобы, ограниченное потребление пищи, тяжелая тревога с галлюцинациями, депрессия и даже легкие неврологические симптомы значительно уменьшились через 1 неделю после введения ВВИГ [87].

В качестве примера приводим собственное наблюдение: девочка доношенная, полновесная, росла и развивалась по возрасту до 8 лет. Известно, что через 3 недели после перенесенной вирусной инфекции SARS-CoV-2 (подтвержденного ПЦР — мазок из носоглотки) в легкой форме, девочка стала накручивать волосы на палец и жевать пряди волос, расценено как функциональное двигательное нарушение. Через 3 месяца ребенок

повторно перенес новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (положительный ПЦР — мазок из носоглотки), после чего в течение месяца появились разнообразные навязчивые движения в виде ритмичного вращения головы, миоклонических подергиваний верхнего плечевого пояса, эпизоды длились до 15–30 секунд, проходили самостоятельно. На фоне проводимого лечения антипсихотическими и анксиолитическими препаратами положительного эффекта не достигнуто. В динамике отмечалось учащение и генерализация гиперкинетических атак до длительного хореического гиперкинеза с присоединением миоклоний диафрагмы, сопровождающегося паническим состоянием с учащением дыхания, снижением сатурации SpO<sub>2</sub> до 86 % и АД до 90/40 мм рт. ст., без нарушения сознания. Девочка госпитализирована, при обследовании: АНФ 1:2560 (норма < 1:160), гомогенный тип свечения (АС-1) — иммуноблот отрицательный. Антинейрональные антитела методом нРИФ 1:1600 (норма < 1:100). В динамике через 3 месяца без изменений показателей. Олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке крови выявил I тип синтеза. Гипокомплементемии не выявлено. Антитела к бета-2-гликопротеину, кардиолипину IgG и M — отрицательные. Признаков цитолиза, азотемии, параклинической активности не отмечалось. Диагностика паранеопластических энцефалитов (Yo-1, Hu, Ri, CV2, Ma2), антитела к глутаматдекарбоксилазе (ГДК/GAD) островков поджелудочной железы не выявлены. Исследование ликвора: антитела к NMDA-рецептору не выявлены. Цитоз 3/3 (лимфоциты 100 %) — норма, глюкоза 3,4 ммоль/л (норма 2,78–3,89 ммоль/л); белок общий 0,06 г/л (норма 0,16–0,33 г/л). Неоднократно проводился видео-ЭЭГ-мониторинг: эпилептиформная активность не регистрируется, МРТ головного мозга с контрастированием: патологических образований и участков изменения интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено. Получала лечение: тиаприд, аминокислота, внутривенно амоксициллин + клавулановая кислота, пульс-терапия метилпреднизолоном, затем девочка переведена на пероральный прием преднизолона. На фоне проводимой терапии клинические симптомы практически отсутствовали. С момента выписки при каждой попытке снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов отмечалось учащение гиперкинезов (миоклонии верхнего плечевого пояса), коротких вокализмов, навязчивых движений в виде закусывания губ, у девочки появились фобии (страх темноты и ощущение присутствия кого-то «чужого» в комнате). Проведен контроль иммунологической активности, выявляе-

но нарастание титра АНФ. В связи с ухудшением состояния принято решение о проведении курса ВВИГ в иммуносупрессивной дозировке в течение трех месяцев с постепенным снижением дозы преднизолона. В динамике полностью отменена терапия антипсихотическим препаратом, преднизолон с постепенным снижением, продолжена терапия аминофенилмасляной кислотой, добавлена микофеноловая кислота, завершён курс ВВИГ. На этом фоне отмечено улучшение состояния, отсутствие генерализованных гиперкинезов, фобий, сохраняются редкие эпизоды навязчивых движений в дистальных отделах верхних конечностей «по типу кручения фонариков», кратковременные, возникающие на негативном эмоциональном фоне, купирующиеся самостоятельно. Иммунологическая динамика: АНФ на Нер-линии: в дебюте 1:1280 => через 3 мес. 1:2560 => через 6 мес. 1:1280 => через 9 мес. 1:640 => через 12 мес. 1:320. Антинейрональные антитела: в дебюте 1:1600 => через 3 мес. 1:1600 => через 6 мес. < 1:100. После завершения терапии иммуноглобулинами девочка начала заниматься с психологом амбулаторно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительный COVID-19 представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, и нет рекомендаций по его диагностике и лечению у детей. Проблема двигательных нарушений у детей заслуживает более пристального изучения, требующего междисциплинарного подхода и обследования, в том числе иммунологического. Отсутствии патологических изменений на МРТ и ЭЭГ не исключает иммунопатологического характера неврологических проявлений. Требуется более пристальное изучение роли вируса SARS-CoV-2 в спектре патологических состояний ЦНС у детей, что позволит определить правильную диагностическую, терапевтическую тактику и разработку механизмов профилактики, включая вакцинацию.

### Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Song C, Li Z, Li C, et al. SARS-CoV-2: The Monster Causes COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12:835750.
2. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang S-I, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A

retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023 Feb;56:101783.

3. Stefano LD, Rossi S, Montecucco C, et al. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. [published online August 4, 2020]. *Ann Rheum Dis.*

4. Ian Yang Liew, Tze Minn Mak, Lin Cui, et al. A case of reactive arthritis secondary to Coronavirus Disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(6):233–233.

5. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020;6(2):e001350.

6. Novelli L, Motta F, Ceribelli A, et al. A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford).* 2020;60(1):e21–e23.

7. Ying Jie Chee, Shereen Jia Huey Ng, Ester Yeoh, et al. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166.

8. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, et al. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e518–e519.

9. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R, et al. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):192–193.

10. Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, et al. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):e101.

11. López-González M-D-C, Jovani V, Merino E, et al. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):e91.

12. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 — a systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2020;117:102592.

13. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506.

14. Giannini M, Ohana M, Nespola B, et al. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: what can we learn for better care? *Eur Respir J.* 2020;56(3):2001618.

15. Yukai Wang, Guangzhou Du, Guohong Zhang, et al. Similarities and differences between severe COVID-19 pneumonia and anti-MDA-5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung diseases: a challenge for the future. [published online August 5, 2020]. *Ann Rheum Dis.*

16. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW, et al. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe.* 2013 Apr 17;13(4):379–93.

17. Netland J, Meyerholz DK, 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 Aug;82(15):7264–75.

18. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1499–1500.

19. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, 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 Aug;277(8):2251–2261.

20. Coolen T, Lolli V, Sadeghi N, et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology.* 2020 Oct 6;95(14):e2016–e2027.

21. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020 May 28;181(5):1016–1035.e19.

22. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci* 29, 87 (2022).

23. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595(7866):283–288.

24. Ramani A, Müller L, Ostermann PN, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* (2020) 39:e106230.

25. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* (2021) 218:e20202135.

26. Rankovic M, Zweckstetter M. Upregulated levels and pathological aggregation of abnormally phosphorylated Tau-protein in children with neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Mar;98:1–9.

27. Yuan A, Nixon RA. (2021) Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front. Neurosci.* 15:689938.

28. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol.* 2015 Feb;32:121–30.

29. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(12):e1754–e1759.

30. Song E, Bartley CM, Chow RD, et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* (2021) 2:100288.

31. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect.*

32. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, et al. Long COVID and the mental and physical health of children and

young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open.* (2021) 11:e052838.

33. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* (2021) 17:495–9;

34. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, et al. Pediatric long-COVID: an overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* (2021) 56:2495–502.

35. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, del Valle CA, et al. Long COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *medRxiv.* (2022).

36. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022 Feb;84(2):158–170.

37. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): A national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc. Health.*

38. Borch L, Holm M, Knudsen M, et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — A nationwide cohort study. *Eur. J. Pediatr.*

39. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11, 16144 (2021).

40. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 27, 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z> (2021),

41. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, et al. (2022) Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front. Pediatr.* 10:894204.

42. Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; published online July 14.

43. Assunção FB, Fragoso DC, Donoso Scoppetta TL, et al. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis-like disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42:0–3.

44. de Miranda Henriques-Souza AM, de Melo AC, de Aguiar Coelho Silva Madeiro B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology.* 2021;63:141–145.

45. McLendon LA, Rao CK, Da Hora CC, et al. Post-COVID-19 acute disseminated encephalomyelitis in a 17-month-old. *Pediatrics.* 2021;147:0.

46. Kaur H, Mason JA, Bajracharya M, et al. Transverse myelitis in a child with COVID-19. *Pediatr Neurol.* 2020;112:5–6.

47. de Ruijter NS, Kramer G, Gons RA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: a case report. 2020;46:102474.
48. Khan A, Panwala H, Ramadoss D, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody disease in a 11 year old with COVID-19 infection.. Indian J Pediatr. 2021;88:488–489.
49. Khair AM, Nikam R, Husain S, et al. Para and Post-COVID-19 CNS Acute Demyelinating Disorders in Children: A Case Series on Expanding the Spectrum of Clinical and Radiological Characteristics. Cureus. 2022 Mar 22;14(3):e23405.
50. Singer H, Mink J, Gilbert D, et al. Movement Disorders in Childhood, 2nd ed.; Elsevier: London, UK, 2016; pp. 40–55.
51. Augustine F, Singer HS. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. Tremor Other Hyperkinet. Mov. 2019, 8, 595.
52. Nielsen AN, Gratton C, Church JA, et al. Atypical Functional Connectivity in Tourette Syndrome Differs Between Children and Adults. Biol. Psychiatry 2020, 87, 164–173.
53. Yael D, Vinner E, Bar-Gad I. Pathophysiology of tic disorders. Mov. Disord. 2015, 30, 1171–1178.
54. Hoekstra P, Kallenberg C, Korf J, et al. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? Mol Psychiatry 7, 437–445 (2002).
55. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. Nat. Rev. Immunol. 2012;12(9):623–635.
56. Negi N, Das BK. CNS: not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. Int. Rev. Immunol. 2018;37(1):57–68.
57. Verheijden S, Boeckxstaens GE. Neuroimmune interaction and the regulation of intestinal immune homeostasis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2018;314(1):G75–G80.
58. Hodo TW, et al. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network. Front. Immunol. 2020;11:1869.
59. Kipnis J. Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. Science. 2016;353(6301):766–771.
60. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. Immunity. 2017;46(6):927–942.
61. Leisman G, Sheldon D. Tics and Emotions. Brain Sci. 2022 Feb 10;12(2):242.
62. Schilke ED, Tremolizzo L, Appollonio I, et al. Tics: neurological disorders determined by a deficit in sensorimotor gating processes. Neurol Sci 43.
63. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. J Med Virol. 2020.
64. Antonini A, Leta V, Teo J, et al. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. Mov Disord. 2020;35(6):905–908.
65. Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: Prevalence, characterization, and associations. Pediatrics. 2002, 110, 331–336.
66. Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: A systematic review and meta-analysis. Pediatr. Neurol. 2012, 47, 77–90.
67. Stefanoff P, Wolanczyk T, Gawrys A, et al. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2008, 17, 171–178.
68. Thomsen BLC, Teodoro T, Edwards MJ. Biomarkers in functional movement disorders: a systematic review. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2020;91: 1261–1269.
69. Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. Lupus 2006; 15(10): 651–657.
70. Saloua Mrabet, Hanene Benrhouma, Ichraf Kraoua. Mixed movements disorders as an initial feature of pediatric lupus. Brain and Development, Vol. 37, Issue 9, 2015, P. 904–906.
71. Illán Ramos M, Sagastizabal Cardelús B, García Ron A, et al. Chorea as the presenting feature of acute rheumatic fever in childhood; case reports from a low-prevalence European setting. BMC Infect Dis 21, 322 (2021).
72. Prato A, Gulisano M, Scerbo M, et al. (2021) Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS): A Narrative Review of Literature Data. Front. Pediatr. 9:746639.
73. Kostik IA, Kostik MM. Modern approaches to the diagnosis and treatment of PANS/PANDAS. Issues of modern pediatrics. 2019;18(5):324–338. In Russian [Костик И.А., Костик М.М. Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(5):324–338].
74. Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. J Neuroimmunol. 2013;265(1–2):75–81.
75. Fearon C, O'Toole O. Autoimmune movement disorders. Semin Neurol. 2018;38(3):316–329.
76. Tajudin T, Heng H, Khoo T, et al. Clinical spectrum of anti-NMDAR encephalitis — a review of a Malaysian series. Dev Med Child Neurol. 2012;54(S4):140.
77. Berkeley RP, Sohoni A. An 11-year-old female with altered mental status, speech changes, and abnormal jerking movements. Acad Emerg Med. 2010;17(7):723–728.

78. Safadieh L, Dabbagh O. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis in a young Lebanese girl. *J Child Neurol*. 2013;28(10):1222–1225.

79. Radja GK, Cavanna AE. Treatment of VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(4):264–271.

80. Mohammad SS, Fung VSC, Grattan-Smith P, et al. Movement disorders in children with anti-NMDAR encephalitis and other autoimmune encephalopathies. *Mov Disord*. 2014;29(12):1539–1542.

81. Tajul A, Heng H, Khoo T, et al. An uncommon cause of acute paediatric movement disorder: a case report of two patients with autoimmune encephalitis. *Mov Disord*. 2011;26(Suppl 2):48.

82. Xiong W, Mu J, Guo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 2020;95:e1479–87.

83. Garg A, Goyal S, Comellas AP. Post-acute COVID-19 functional movement disorder. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021;9:2050313X211039377.

84. Piscitelli D, Perin C, Tremolizzo L, et al. Functional movement disorders in a patient with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020;41:2343–4.

85. Savino R, Polito AN, Arcidiacono G, et al. Neuropsychiatric Disorders in Pediatric Long COVID-19: A Case Series. *Brain Sci*. 2022 Apr 19;12(5):514.

86. Pavone P, Ceccarelli M, Marino S, et al. SARS-CoV-2 related paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health* 2021, 5, e19–e21.

87. Ayşegül Efe. SARS-CoV-2/COVID-19 associated pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome a case report of female twin adolescents. *Psychiatry Research Case Reports*. Volume 1, Issue 2, December 2022, 100074.

#### Информация об авторах:

Любимова Наталья Андреевна, к.м.н., врач-ревматолог отделения педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сеель Кристина Артуровна, врач-невролог амбулаторно-консультативного отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

#### Authors information:

Lyubimova Natalia A., Ph.D. of Medical Sciences, rheumatologist in pediatric department № 1 Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., MD, PhD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Pediatrician, Almazov National Medical Research Centre;

Seel Kristina A., Neurologist of the Outpatient Advisory Department for Children of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostik Mikhail M., MD, PhD, professor of hospital pediatrics department of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.