

ВЛИЯНИЕ COVID-19 на течение эпилепсии и возникновение приступов *de novo*

Ю.А. Бабкина,
Лужицкий медицинский центр, г. Любань (Польша),
Медицинский центр «НЕЙРОН», г. Харьков

Вопрос о возникновении эпилептических приступов *de novo* у пациентов с COVID-19, а также последствиях этого катастрофического заболевания у пациентов с эпилепсией ныне является предметом острых дискуссий. Обсуждается также важность получения результатов электроэнцефалографии у пациентов с COVID-19.

Мое внимание привлекла статья авторов А.А. Asadi-Pooya et al. «De novo seizures, and epilepsy: a systematic review», опубликованная в издании *Neurological science* (2020; Nov. 25: 1–17), в которой проанализированы данные для решения этих проблем.

С конца 2019 года мир переживает катастрофическую пандемию нового коронавирусного заболевания COVID-19, вызываемого вирусом SARS-CoV2 (Rothan and Byrareddy, 2020). Предыдущие значимые вспышки коронавирусной инфекции были связаны с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) в 2002 г. и ближневосточным респираторным синдромом (MERS) в 2012 г. (Asadi-Pooya and Simani, 2020).

Коронавирусы в первую очередь поражают дыхательную систему человека, однако также вызывают неврологические нарушения, например судороги, изменение психического статуса и энцефалит (Asadi-Pooya and Simani, 2020; Asadi-Pooya, 2020). Нейротропный и нейротропный потенциал коронавирусов был описан ранее (Bohmwalder et al., 2018).

Первые симптомы инфекции COVID-19, как правило, появляются после пяти дней инкубационного периода (может быть длиннее либо короче) (Rothan and Byrareddy, 2020). Наиболее частыми проявлениями в начале заболевания COVID-19 являются лихорадка, кашель, потеря обоняния и вкуса, утомляемость; менее распространенными — головная боль, кровохарканье, диарея и одышка. У пациентов с тяжелым течением могут возникать пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, органная недостаточность, метаболические нарушения и острое повреждение миокарда (Rothan and Byrareddy, 2020).

Авторы отмечают: резонно ожидать, что у некоторых пациентов с COVID-19 будут развиваться судороги в результате гипоксемии, органной недостаточности, метаболических нарушений, лекарственного взаимодействия или даже возможного повреждения мозга (Asadi-Pooya and Simani, 2020; Asadi-Pooya, 2020; Asadi-Pooya, Attar

et al., 2020). С другой стороны, информации о восприимчивости пациентов с эпилепсией к заражению COVID-19, а также о последствиях и проблемах этого катастрофического заболевания для пациентов с эпилепсией на данный момент недостаточно.

Материалы и методы исследования

Обзор А.А. Asadi-Pooya et al. (2020) был составлен на основании систематического поиска в базах данных MEDLINE, Scopus и Embase статей на соответствующую тему, опубликованных до 15 августа 2020 года включительно. Во всех электронных базах данных была реализована стратегия поиска ключевых слов в заголовке/аннотации: «COVID» и «припадок» или «эпилепсия», или «ЭЭГ», или «эпилептический статус», или «электроэнцефалография».

Из включенных исследований были извлечены следующие данные: авторы исследования, место проведения, дизайн исследования, основные результаты и ограничения. Класс доказательств определяли в соответствии с критериями Американской академии неврологии (AAN) для классификации доказательств в исследованиях причинно-следственной связи. Результаты были одобрены экспертным советом Университета медицинских наук Шираз, Иран.

Результаты исследования

Было обнаружено 62 публикации, из которых одна предоставила доказательства класса 2; 11 документов — доказательства класса 3; остальные публикации — доказательства класса 4.

Многие исследования представляли собой истории болезни или серии случаев пациентов с COVID-19 и судорогами. Остальные публикации были обзорами или наблюдательными исследованиями.

Сообщения об эпилепсии

В одном поперечном исследовании с участием 1 тыс. 537 пациентов выявлен 21 пациент с активной эпилепсией и COVID-19 (1,4 %) с уровнем доказательности 2. Как указано, совокупная заболеваемость COVID-19 у лиц с эпилепсией была выше по сравнению с популяцией без эпилепсии (1,2 против 0,5 %) (Cabezudo-García et al., 2020). Также обнаружено, что общий уровень летальности был выше у пациентов с эпилепсией

по сравнению с лицами без активной эпилепсии (23,8 против 3,6 %; $p < 0,001$) (Cabezudo-García et al., 2020). Однако авторы подчеркивают, что эти результаты получены для небольшого количества пациентов с эпилепсией (21 человек) и должны интерпретироваться с осторожностью.

В другом исследовании среди 5 тыс. 700 пациентов с эпилепсией, которые находились под контролем в исследовательских центрах, только у 14 выявлен положительный результат теста на SARS-CoV-2, без значимого влияния на течение эпилепсии (Granata et al., 2020).

Шесть опросов пациентов с эпилепсией показали, что многие из них ощущают значительное нарушение качества и доступности помощи (от 31 до 95 %), а также усиление стресса и социальной изоляции, увеличение частоты приступов (от 6 до 35 %) с момента начала пандемии (Huang et al., 2020; Asadi-Pooya, Farazdaghi M et al., 2020; Miller et al., 2020; Aledo-Serrano et al., 2020; Assenza et al., 2020; Alkhotani et al., 2020).

Результаты следующего сравнительного обсервационного исследования подтвердили, что пациенты с эпилепсией подвержены большему психологическому стрессу, чем здоровые лица из контрольной группы, и они значительно больше времени посвящают изучению новостей о вспышке COVID-19 (Hao et al., 2020).

Наконец, данные четырех исследований показали, что телемедицина может улучшить доступ к специализированной помощи для пациентов с эпилепсией в этот нелегкий период (Conde-Blanco et al., 2020; Punia et al., 2020; von Wrede et al., 2020; Panda et al., 2020).

По мнению авторов, создание электронного портала для пациентов с эпилепсией может способствовать улучшению партнерских отношений между пациентом и врачом, а также облегчить самоконтроль пациента (Power et al., 2020).

Сообщения о припадках

В одном из ретроспективных исследований сообщалось об отсутствии судорог у 304 пациентов с COVID-19 (Lu et al., 2020). Хотя данные нескольких других исследований опровергли этот вывод (Mao et al., 2020; Pinna et al., 2020; Nalleballe et al., 2020; Radmard et al., 2020; Anand et al., 2020).

Также было описано множество случаев впервые возникших судорог, серий припадков и эпилептического статуса (Bhatta et al., 2020; Farley et al., 2020; Shawkat et al., 2020; Lyons et al., 2020; Elgamasy et al., 2020; Kadono et al., 2020; Farhadian et al., 2020; Kabashneh et al., 2020; Efe et al., 2020; Haddad et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Sohal et al., 2020; Dixon et al., 2020; Klein et al., 2020; Zanin et al., 2020; Hepburn et al., 2020; Balloy et al., 2020; Vollono et al., 2020; Abdi et al., 2020; Gómez-Enjuto et al., 2020; Bolaji et al., 2020; Somani et al., 2020).

Этиология припадков в указанных пациентов, скорее всего, была многофакторной, поскольку у многих из них имелись сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет и заболевание почек), полиорганная недостаточность, метаболические нарушения, гипоксемия и т. д.; все эти пациенты получали много лекарственных препаратов (Lyons et al., 2020; Elgamasy et al., 2020;

Kadono et al., 2020; Farhadian et al., 2020; Kabashneh et al., 2020; Efe et al., 2020; Haddad et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Sohal et al., 2020; Dixon et al., 2020; Klein et al., 2020; Zanin et al., 2020; Hepburn et al., 2020; Balloy et al., 2020; Vollono et al., 2020).

Однако у некоторых пациентов были специфические неврологические нарушения, например энцефалит (Lyons et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Pilotto et al., 2020) и цереброваскулярные нарушения (Efe et al., 2020; Dixon et al., 2020; Klein et al., 2020; Bolaji et al., 2020; De Stefano et al., 2020).

В одном из исследований описано выявление РНК SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости у двух пациентов (Moriguchi et al., 2020; Helms et al., 2020). Но это не было подтверждено последующими исследованиями (Farhadian et al., 2020; Dixon et al., 2020; Zanin et al., 2020; Balloy et al., 2020; Monti et al., 2020; De Stefano et al., 2020; Cecchetti et al., 2020; Abdel-Mannan et al., 2020; Pasini et al., 2020; Pilotto et al., 2020).

Авторы отмечают, что многие центры не проводили тщательного обследования пациентов с COVID-19, у которых имелись судороги. Кроме того, многим пациентам не проводили обследование с применением электроэнцефалографии (ЭЭГ), анализ спинномозговой жидкости и даже исследование головного мозга.

Данные электроэнцефалографии

Как заявляют авторы, у пациентов с COVID-19 часто наблюдались изменения психического статуса (Pinna et al., 2020; Nalleballe et al., 2020; Galanopoulou et al., 2020; Cecchetti et al., 2020; Vespignani et al., 2020; Scullen et al., 2020; Pilotto et al., 2020).

Несмотря на это, ЭЭГ-исследования у таких пациентов во всем мире чаще всего игнорируются либо недостаточно используются. Результаты трех научных исследований показали, что паттерны ЭЭГ были значительно нарушены на фоне COVID-19 (Granata et al., 2020; Wirrell et al., 2020; Assenza et al., 2020).

В трех других исследованиях также было описано наличие у многих пациентов с COVID-19 и энцефалопатией/припадками эпилептиформных разрядов по результатам ЭЭГ (Anand et al., 2020; Pilato et al., 2020; Galanopoulou et al., 2020).

Результаты исследования двух пациентов с COVID-19 и энцефалопатией представили уникальный ЭЭГ-паттерн с непрерывными, слегка асимметричными монотонными двухфазными медленными волнами дельта с большей амплитудой в обеих лобных областях (Vellieux et al., 2020).

И, наконец, данные двух исследований показали, что применение количественной ЭЭГ (кЭЭГ) может быть полезным для диагностики и прогнозирования неврологического исхода у тяжелобольных пациентов с COVID-19 (Pati et al., 2020; Pastor et al., 2020).

Однако в некоторых исследованиях с применением ЭЭГ у пациентов с COVID-19 не обнаружено последовательной и специфической нейрофизиологической картины у лиц в критическом состоянии, хотя авторы не описывали результаты ЭЭГ, придерживаясь стандартной терминологии (Hirsch et al., 2013).

Таблица 1. Данные о судорожных припадках у пациентов с COVID-19 в проанализированных исследованиях

Автор / страна (регион)	Методы	Полученные результаты	Основные ограничения	Уровень доказательности
Cabezudo-Garcia et al., Испания	Поперечное исследование с участием 21 ПСЭ с COVID-19	Заболеваемость COVID-19 у пациентов с эпилепсией была выше по сравнению с популяцией без эпилепсии (1,2 против 0,5 %), летальность также повышена в 5,1 раз (95 % ДИ: 1,3–24,0)	Размер выборки и исследование на базе больницы	II
Conde-Blanco et al., Испания	66 ПСЭ	Во время пандемии респонденты обращались в свои эпилептические клиники в основном по телефону (88 %); только 4,5 % использовали видеоконференцсвязь	Дизайн самоотчета	IV
Huang et al., Китай	362 ПСЭ	У 8,5 % пациентов наблюдалось учащение приступов. Стресс, неконтролируемые судороги и несответствующее изменение режима приема лекарств были связаны с учащением приступов	Дизайн самоотчета	IV
Asadi-Pooya et al., Иран	100 ПСЭ	31 % отметили трудности с получением лекарств; 6 % заявили об ухудшении контроля над приступами за последние 4 недели	Дизайн самоотчета	IV
Hao et al., Китай	Поперечное исследование 252 ПСЭ и 252 лиц группы контроля	ПСЭ демонстрировали выраженный психологический стресс, больше времени уделяли новостям о COVID-19	Дизайн самоотчета	IV
Miller et al., США	94 ПСЭ	Проблемы получения препаратов, повышенный уровень стресса, социальная изоляция. У 35 % ПСЭ участились припадки	Дизайн самоотчета	IV
Aledo-Serrano et al., Испания	227 ПСЭ	У 3 пациентов с синдромом Драве выявлен COVID-19 с легким течением, не требующим госпитализации и без ухудшения течения эпилепсии. У 14 % ПСЭ припадки участились, у 30 % нарушилось поведение, что связано с недоступностью противосудорожных препаратов	Дизайн самоотчета	IV
Assenza et al., Италия	456 ПСЭ и 472 лица группы контроля	В 95 % случаев прерывание приема препаратов; 18 % ПСЭ с учащением припадков. ПСЭ были в большей степени подвержены депрессии и тревоге	Дизайн самоотчета	IV
Alkhotani et al., Саудовская Аравия	156 ПСЭ	29,5 % ПСЭ с учащением припадков, 59 % с повышением уровня стресса	Дизайн самоотчета	IV
Granata et al., Европа	Описательное исследование в госпиталях для пациентов с COVID-19	Объем лечения ПСЭ снизился менее чем на 10 %. Количество специфических обследований и терапевтических мероприятий резко снизилось. Среди 5 тыс. 700 ПСЭ SARS-CoV-2 выявлен только у 14 лиц без увеличения частоты припадков	Описательное исследование	IV
Wirrell et al., в мире	Поперечный онлайн-опрос детских неврологов в мире	Более 90 % сообщили об изменении в амбулаторном лечении, ограничении доступа к ЭЭГ, хирургическому лечению, 37 % — об увеличении частоты припадков	Описательное исследование	IV
Mao et al., Китай	Ретроспективная серия наблюдений 214 пациентов с COVID	У 1 пациента был фокальный моторный приступ	Небольшой размер выборки	III
Lu et al., Китай	Многоцентровое ретроспективное исследование 304 пациентов с COVID	Не наблюдалось острых симптоматических припадков, эпилептического статуса	Небольшой размер выборки	III
Pinna et al., США	Ретроспективное исследование 50 пациентов с COVID-19, оцененных неврологической службой	У 13 (26 %) пациентов были приступы, у 60 % — изменение психического статуса	Небольшой размер выборки	III
Nalleballe et al., США	Исследование базы данных	Из 40 тыс. 469 пациентов с COVID-19 у 22,5 % наблюдались нейропсихиатрические проявления; у 0,6 % были судороги, у 2,3 % — энцефалопатия	Невозможен доступ к данным некоторых пациентов для проверки их полноты	IV
Radmard et al., США	Ретроспективная серия случаев: 33 взрослых пациента с диагнозом инфекции SARS-CoV-2, которым потребовалось неврологическое обследование	Среди неврологических проблем: энцефалопатия (12 пациентов; 36,4 %), судороги (9 пациентов; 27,2 %), инсульт (5 пациентов; 15,2 %)	Небольшой размер выборки	III

Автор / страна (регион)	Методы	Полученные результаты	Основные ограничения	Уровень доказательности
Anand et al., США	Ретроспективная серия случаев: 7 пациентов	3 пациента в анамнезе имели хорошо контролируемую эпилепсию, у 4 пациентов впервые возникли приступы. У 3 пациентов не было предшествующих симптомов COVID-19 до приступов. Компьютерная томография мозга без особенностей. Анализ СМЖ только в 1 случае — норма. На ЭЭГ у 1 пациента локальные острые волны, эпилептический статус у 1 пациента	Небольшой размер выборки	IV
Bhatta et al., США	История болезни тонико-клонического припадка у мальчика 11 лет	Анализ СМЖ не проводился, ЭЭГ не проводилась, КТ головного мозга без особенностей; пациент выздоровел	—	IV
Farley et al., Гренада	История болезни эпилептического статуса (мальчик 8 лет)	Анализ СМЖ не проводился, на ЭЭГ — диффузная церебральная дисфункция, КТ головного мозга без особенностей; пациент выздоровел	—	IV
Shawkat et al., США	Отчет об эпилептическом припадке (67-летний мужчина)	Тесты не проводились; пациент умер	—	IV
Lyons et al., Ирландия	Отчет о случае тонико-клонического припадка (мужчина 20 лет)	Анализ СМЖ показал лимфоцитарный плеоцитоз (21/мм ³ , 99 % мононуклеаров, 1 % полиморфов). КТ головного мозга без особенностей. Пациент выздоровел. Контрольная ЭЭГ — норма	—	IV
Elgamasy et al., Германия	Отчет о случае фокальных моторных припадков (женщина 73 лет)	СМЖ — норма. Визуализация головного мозга — норма, ЭЭГ — норма. Выписана в хорошем состоянии	—	IV
Kadono et al., Япония	Отчет о случае фокального моторного припадка (44-летний мужчина с известной фокальной эпилепсией)	КТ головного мозга показала серьезный отек правой височной доли. Анализ СМЖ не проводился. ЭЭГ не проводилась. Пациент выписан в хорошем состоянии	—	IV
Farhadian et al., США	Отчет о припадке (78-летняя женщина с трансплантацией почки)	СМЖ — норма. Уровни интерлейкинов 6, 8 и 10 были повышены как в СМЖ, так и в плазме. ЭЭГ показала умеренное генерализованное замедление. Визуализация головного мозга не дала никаких специфических результатов. SARS-CoV-2 в СМЖ не обнаружен. Пациент выписан в хорошем состоянии	—	IV
Kabashneh et al., США	Отчет о случае приступа (54-летний мужчина с СД)	СМЖ — норма. ЭЭГ показала умеренное генерализованное замедление. Визуализация головного мозга — норма. Диабетический кетоацидоз, острое повреждение почек, гиповолемический шок и гипераммониемия. Пациент выписан в хорошем состоянии	—	IV
Efe et al., Турция	Отчет о случае судорог (35-летняя женщина)	MPT головного мозга показала гиперинтенсивный сигнал в левой височной доле (энцефалит, имитирующий глиальную опухоль после операции и патологического обследования). Анализ СМЖ не проводился, ЭЭГ не проводилась	—	IV
Haddad et al., США	Отчет о случаях судорог (41-летний мужчина с ВИЧ)	СМЖ — норма. ЭЭГ показала общее замедление. КТ головного мозга — норма. Пациент выписан в хорошем состоянии	—	IV
Moriguchi et al., Япония	Описание случая припадка (мужчина 24 лет)	Количество клеток в СМЖ 12/мл (10 мононуклеарных и 2 полиморфно-ядерные клетки). PHK SARS-CoV-2 обнаружена в спинномозговой жидкости. MPT головного мозга показала гиперинтенсивность вдоль стенки правого бокового желудочка и гиперинтенсивные изменения сигнала в правой мезиальной височной доле. ЭЭГ не проводилась. Результат не уточняется	—	IV
Sohal et al., США	Отчет о случае судорог (72-летний мужчина с гипертонией, СД и терминальной стадией заболевания почек, находящийся на гемодиализе)	КТ головного мозга показала хронические ишемические изменения микрососудов. ЭЭГ показала шесть височных спайков и острые волны слева. Анализ СМЖ не проводился. Пациент умер	—	IV

Окончание таблицы 1

Автор / страна (регион)	Методы	Полученные результаты	Основные ограничения	Уровень доказательности
Dixon et al., Великобритания	Отчет о случае судорог (59-летняя женщина с апластической анемией)	MPT головного мозга показала набухание ствола головного мозга с симметричными геморрагическими поражениями ствола мозга, миндаины, скорлупы и ядер таламуса (острая некротическая энцефалопатия). Анализ СМЖ не показал клеток. Результат ПЦР-исследования СМЖ на SARS-CoV-2 был отрицательным. ЭЭГ не проводилась. Пациентка умерла	—	IV
Klein et al., США	Отчет о судорогах (29-летняя женщина)	КТ головного мозга выявила левый височно-теменной геморрагический венозный инфаркт, а также венозный тромбоз в дистальных отделах левого поперечного и сигмовидного синусов. ЭЭГ не проводилась. Анализ СМЖ не проводился. Результат не уточняется	—	IV
Zanin et al., Италия	Отчет о случае судорог (54-летняя женщина, перенесшая операцию на головном мозге по поводу аневризмы)	ЭЭГ показала две спайки, начиная с правой лобно-височной области. На MPT головного мозга изменения перивентрикулярного белого вещества и бульбомедуллярного соединения. Данные обследования СМЖ в норме. Результат исследования СМЖ методом ПЦР с обратной транскрипцией на SARS-CoV-2 отрицательный. Пациент переведен на реабилитацию без сенсомоторных нарушений	—	IV
Herburn et al., США	2 случая судорог	Мужчина 76 лет: ЭЭГ показала очаговые электрографические спайки. Анализ СМЖ не проводился. Визуализация головного мозга не дала никаких специфических результатов. Пациент был выписан в стационар для длительной неотложной помощи с искусственной вентиляцией легких. Мужчина 82 лет: очаговые двигательные припадки (подтверждены ЭЭГ). Анализ СМЖ не проводился. Визуализация головного мозга не дала специфических результатов. У пациента была коагулопатия и острая травма почек; пациент умер	—	IV
Balloy et al., Франция	Отчет о случае эпилептического статуса (мужчина 59 лет)	Анализ СМЖ без особенностей, результат исследования СМЖ методом ПЦР с обратной транскрипцией на SARS-CoV-2 отрицательный. MPT головного мозга в норме. ЭЭГ показала два очаговых припадка. Пациент был выписан из отделения интенсивной терапии	—	IV
Vollono et al., Италия	Отчет о случае эпилептического статуса (78-летняя женщина)	MPT головного мозга показала застарелый глиоз и атрофию левой височно-теменной доли. Анализ СМЖ не проводился. ЭЭГ показала очаговый бессудорожный эпилептический статус. Пациентка выписана в хорошем состоянии	—	IV
Abdi et al., Иран	История болезни (мужчина 58 лет со сниженным уровнем сознания)	СМЖ — норма. MPT головного мозга показала диффузную гиперинтенсивность конфлюэнтного белого вещества. ЭЭГ не проводилась. Пациент скончался от эпилептического статуса	—	IV
Gomez-Enjuto et al., Испания	История болезни (74-летний мужчина с рефрактерным эпилептическим статусом)	КТ головного мозга показала синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии. СМЖ — норма. ЭЭГ не проводилась. Результат не уточняется	—	IV
Abdulsalam et al., Кувейт	История болезни (32-летний мужчина с судорожным эпилептическим статусом)	КТ головного мозга — норма. Анализ СМЖ показал повышенный уровень белка (2212 мг/л). ЭЭГ не проводилась. Пациент выписан в хорошем состоянии	—	IV
Bolaji et al., Великобритания	История болезни (63-летний мужчина с эпилептическим статусом)	КТ головного мозга показала обширный тромбоз венозного синуса головного мозга с двусторонними венозными кортикальными инфарктами и острым кортикальным кровоизлиянием. Анализ СМЖ не проводился. ЭЭГ не проводилась. Пациент выписан в реабилитационный центр	—	IV
Monti et al., Италия	История болезни (50-летний мужчина с острым началом психических симптомов и рефрактерным эпилептическим статусом)	ЭЭГ показала картину дельта-волн. Исследование СМЖ показало плеоцитоз и антитела к рецепторам N-метил-D-аспартата. Результат ПЦР-исследования СМЖ на SARS-CoV2 был отрицательным. MPT головного мозга без особенностей. Через четыре месяца после дебюта пациент был выписан в хорошем состоянии	—	IV

Примечания: ПСЭ — пациенты с эпилепсией; СМЖ — спинномозговая жидкость; ЭЭГ — электроэнцефалография; ДИ — доверительный интервал; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СД — сахарный диабет.

Адаптировано согласно Asadi-Pooya A.A. et al. De novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurological science*. 2020. Vol. 25. P. 1–17.

Таблица 2. Данные электроэнцефалографии у пациентов с COVID-19

Автор / страна	Методы	Полученные результаты	Основные ограничения	Уровень доказательности
Helms et al., Франция	42 пациента с COVID-19 с записью ЭЭГ из-за изменения психического статуса	ЭЭГ показала неспецифические аномалии или диффузные нарушения, бифронтальную медленную активность. Анализ СМЖ выявил воспалительные нарушения у 18 из 28 пациентов, включая олигоклональные полосы с зеркальной структурой и повышенный уровень интерлейкина 6. Результат исследования СМЖ на SARS-CoV-2 методом ПЦР с обратной транскрипцией был положительным у одного пациента	Небольшой размер выборки	III
Pilato et al., США	8 пациентов с COVID-19 с ЭЭГ-мониторингом	Генерализованное замедление фона у всех и генерализованные эпилептиформные разряды с трехфазной морфологией у 3 пациентов	Серия клинических случаев	IV
Galanopoulou et al., США	Ретроспективное исследование 22 пациентов	Нововывявленная энцефалопатия (68 %) и события, похожие на припадок (64 %). На ЭЭГ эпилептиформные нарушения у 41 %	Малая выборка	III
Petrescu et al., Франция	Ретроспективное исследование 40 электроэнцефалограмм у 36 пациентов с COVID-19	Генерализованные периодические нарушения, мультифокальные периодические нарушения либо ритмическая дельта-активность в 13 записях (32,5 %)	Малая выборка	III
Vellieux et al., Франция	2 пациента с COVID-19 и энцефалопатией	37-летний мужчина: ЭЭГ выявила длительные, несколько асимметричные мономорфные двухфазные медленные дельта-волны с большой амплитудой бифронтально. На МРТ — гипоксическая энцефалопатия, СМЖ — норма. 42-летний мужчина: ЭЭГ показала подобные изменения. Анализ СМЖ и нейровизуализация не проводились. Пациент умер	—	IV
De Stefano et al., Швейцария	56-летняя женщина с изменением психического статуса	На ЭЭГ — фокальная мономорфная тета-активность билатерально в лобноцентральных отделах. На МРТ микрогематомы билатерально в белом веществе, мозолистом теле и внутренней капсуле. Результат исследования СМЖ на SARS-CoV-2 методом ПЦР с обратной транскрипцией был отрицательным	—	IV
Cecchetti et al., Италия	Описание 18 пациентов	На ЭЭГ генерализованное замедление у 88,9 %; билатерально в передних областях медленные волны у 55,6 %. У 2 пациентов выявлена эпилептиформная активность. У 1 пациента проведен анализ СМЖ на SARS-CoV-2 методом ПЦР, результат отрицательный	Серия случаев	IV
Pati et al., США	Серия из 10 пациентов с длительной ЭЭГ	У выживших пациентов было выявлено большое разнообразие диапазона и амплитуды. Особенности количественной ЭЭГ могут прогнозировать неврологический исход у тяжелобольных пациентов с COVID-19	Серия случаев	IV
Pastor et al., Испания	Серия из 20 пациентов с кЭЭГ	В височных областях выявлено различное распределение паттернов при количественной ЭЭГ	Серия случаев	IV
Somani et al., Великобритания	2 пациента с COVID-19 и <i>de novo</i> эпилептическим статусом	49-летняя женщина: на ЭЭГ — различные припадки из левой лобно-центральной области. МРТ — норма. СМЖ — норма. 73-летняя женщина: на ЭЭГ билатеральные независимые периодические нарушения в обоих полушариях. КТ — норма. СМЖ — норма. Пациентка умерла	—	IV
Abdel-Mannan et al., Великобритания	27 детей с COVID-19	ЭЭГ проведена 3 пациентам, у всех легко выраженная медленная активность. У 2 пациентов исследована СМЖ — без цитоза; результаты исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР отрицательные	Малая подборка	III
Vespignani et al., Франция	26 пациентов с COVID-19 и с изменениями психического статуса	У 5 пациентов на ЭЭГ периодические высокоамплитудные фронтальные мономорфные дельта-волны без эпилептиформной активности	Малая выборка	III
Scullen et al., США	27 тяжелобольных пациентов с COVID-19	У 74 % признаки энцефалопатии, у 7 % острая некротическая энцефалопатия, у 19 % патология сосудов. У 44 % на ЭЭГ генерализованная энцефалопатия, у 1 пациента бессудорожный эпилептический статус	Малая выборка	III
Passini et al., Италия	ЭЭГ-результаты у 15 пациентов с COVID-19 и энцефалопатией	ЭЭГ показало замедление без эпилептиформной активности. SARS-CoV-2 в СМЖ не выявлен	Малая выборка	III
Abenza-Abildua et al., Испания	Клинический случай (56-летняя женщина с когнитивными нарушениями)	ЭЭГ показала общее замедление. Анализ СМЖ был нормальным. МРТ — норма. Пациент выздоровел	—	IV
Roy-Gash et al., Франция	История болезни (63-летняя женщина с эпилептическим статусом)	ЭЭГ показала очаговый эпилептический статус. Анализ СМЖ не проводился. КТ головного мозга показала левое височное кровоизлияние с венозным тромбозом. Пациентка умерла	—	IV
Pilotto et al., Италия	История болезни (60-летний мужчина с изменением психического статуса)	ЭЭГ показала общее замедление. Анализ СМЖ показал лимфоцитарный плеоцитоз (18/мкл). Результат исследования СМЖ на SARS-CoV-2 методом ПЦР был отрицательным. МРТ головного мозга в норме. Пациент выписан домой в хорошем состоянии	—	IV

Примечания: ПСЭ — пациенты с эпилепсией; СМЖ — спинномозговая жидкость; ЭЭГ — электроэнцефалография; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Адаптировано согласно Asadi-Pooya A.A. et al. De novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurological science*. 2020. Vol. 25. P. 1–17.

Таблица 1 содержит информацию о проанализированных исследованиях с участием пациентов с эпилепсией, страдающих COVID-19. В таблице 2 приведены данные ЭЭГ у пациентов с COVID-19.

Обсуждение

Авторы отмечают, что на данный момент доказательств о восприимчивости пациентов с эпилепсией к заражению COVID-19 и последствиях этого катастрофического заболевания для данной популяции накоплено немного. Результаты недавнего систематического обзора подтвердили, что у пациентов с ранее существовавшими неврологическими расстройствами (включая эпилепсию) на фоне COVID-19 могут развиваться обострение неврологических проблем либо тяжелая форма COVID-19 (Kubota and Kuroda, 2020).

Эту серьезную проблему следует решить в будущем с помощью хорошо спланированных проспективных когортных исследований с контролем всех соответствующих факторов, влияющих на ситуацию. Однако фактические данные демонстрируют, что многие пациенты, оказавшиеся в больнице, почувствовали значительное снижение качества и доступности помощи для них, а некоторые сообщили об увеличении частоты приступов с момента начала пандемии (Huang et al., 2020; Asadi-Pooya et al., 2020; Miller et al., 2020; Assenza et al., 2020; Alkhotani et al., 2020).

Предыдущий мировой опыт подтверждает эти сведения. Исследование 227 пациентов с эпилепсией во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году на Тайване показало, что 22 % из них не получали свои лекарства из-за невозможности контакта с медицинской системой, а у 12 % из них наблюдалось учащение припадков (Lai et al., 2005). К тому же многие пациенты с эпилепсией могут подвергаться большему стрессу и социальной изоляции, чем обычно (Asadi-Pooya et al., 2020; Hao et al., 2020; Aledo-Serrano et al., 2020; Miller et al., 2020).

Во время пандемий и других сложных и катастрофических обстоятельств (например, войн и массовых перемещений) медицинские работники должны уделять особое внимание не только контролю над припадками у своих пациентов, но и психическому здоровью лиц с эпилепсией (Hao et al., 2020).

Обычно в такие моменты стресс связан с учащением приступов, и стратегии управления стрессом могут сыграть значительную роль, помогая этим пациентам более успешно справляться со своими текущими проблемами (Huang et al., 2020). Согласно результатам исследования, лица, которые чаще следят за новостями о COVID-19, испытывают больше беспокойства и стресса (WHO, 2020; Salari et al., 2020).

Медицинские работники должны советовать своим пациентам не слишком часто следить за новостями о COVID-19. Кроме того, может оказаться полезным использование цифровых методов коммуникации, таких как социальные сети, для предотвращения социальной изоляции (Salari et al., 2020). Точно так же многие пациенты с эпилепсией могут иметь симптомы депрессии, как связанные с эпилепсией (например, частота приступов и качество жизни), так и с внешними факторами

(Tombini et al., 2020). Поэтому, по мнению авторов, полезно проверять всех пациентов с эпилепсией на наличие тревожности, стресса и депрессии; назначать лечение при любых психологических проблемах, которые могут у них возникнуть, особенно во время пандемии или при других сложных обстоятельствах.

Телемедицина — это жизнеспособная и полезная технология, которая может улучшить доступ к необходимой для пациентов с эпилепсией помощи в эти трудные времена (Conde-Blanco et al., 2020; Punia et al., 2020; Panda et al., 2020).

Во время пандемии, подобной той, которую мы переживаем сейчас, следует развивать методы телемедицины, особенно видеоконсультации, чтобы снизить риск передачи болезней (Ohannessian et al., 2020). Было обнаружено, что телемедицина улучшает доступ к медицинской помощи для пациентов с эпилепсией в сложных обстоятельствах, например лиц, живущих в сельской местности (Haddad et al., 2015). Однако авторы отмечают, что во многих странах нет инфраструктуры или нормативно-правовой базы для авторизации, интеграции и возмещения расходов на телемедицинские услуги (Ohannessian et al., 2020).

Другой важной проблемой также является возникновение новых приступов у пациентов с COVID-19. Хотя судороги не относятся к частым проявлениям COVID-19, они могут иметь различные формы, например: фокально-моторные, тонико-клонические, судорожный эпилептический статус и бессудорожный эпилептический статус (Radmard et al., 2020; Bhatta et al., 2020; Farley et al., 2020; Shawkat et al., 2020; Lyons et al., 2020; Elgamasy et al., 2020; Kadono et al., 2020; Farhadian et al., 2020; Kabashneh et al., 2020; Efe et al., 2020; Haddad et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Sohal et al., 2020; Dixon et al., 2020; Klein et al., 2020; Zanin et al., 2020; Hepburn et al., 2020; Balloy et al., 2020; Vollono et al., 2020). Но с другой стороны, у многих пациентов с тяжелой формой COVID-19 могут быть изменения психического статуса (Pinna et al., 2020; Nalleballe et al., 2020).

При посещении пациента, находящегося в критическом состоянии и имеющего изменение психического статуса, лечащий врач должен убедиться, что это не связано с неконвульсивным эпилептическим статусом. Кроме того, в таких условиях требуется длительный ЭЭГ-мониторинг (Asadi-Pooya, 2020).

Электроэнцефалография, по мнению авторов, является одним из наиболее полезных тестов, помогающих определить этиологию судорог и/или изменения психического статуса у лиц в критическом состоянии, включая пациентов с COVID-19. В то же время это, вероятно, самый игнорируемый в современных реалиях тест во всем мире. Достаточно проанализировать результаты электроэнцефалографии систематическим и последовательным образом, чтобы охарактеризовать любые возможные отличительные и/или прогностические паттерны ЭЭГ у пациентов с COVID-19. Наконец, количественная электроэнцефалография также может быть полезна для диагностики и прогнозирования неврологического исхода у тяжелобольных пациентов с COVID-19 (Pati et al., 2020; Pastor et al., 2020).

Судороги у пациентов с COVID-19, как подтверждают результаты исследований, могут возникать в результате гипоксии, нарушения обмена веществ, органической недостаточности, приема лекарств или повреждения головного мозга (Asadi-Pooya, 2020; Asadi-Pooya et al., 2020).

Если у пациента с COVID-19 развивается приступ, следует немедленно попытаться определить его этиологию и устранить причину (например, гипоксию и метаболические нарушения). Большей частью, помимо длительного мониторинга ЭЭГ, необходимы тщательное исследование метаболизма, электрокардиограмма, визуализация головного мозга и скрупулезный анализ всех принимаемых им лекарств (на предмет побочных реакций на препараты, а также лекарственного взаимодействия).

По мнению авторов, анализ спинномозговой жидкости также необходим, по крайней мере, для исследования других причин острых симптоматических приступов, которые могут возникать одновременно или могут имитировать клиническую картину COVID-19, например энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1-го типа (Lovati et al., 2020).

Часто пациентам с COVID-19 и судорогами необходимо начинать прием противосудорожных препаратов для прекращения длительных приступов, а также для предотвращения их возникновения (Asadi-Pooya, 2020).

Авторы подчеркивают, что пациенты с острыми симптоматическими судорогами не нуждаются в длительной терапии противосудорожными препаратами после периода острого заболевания, если только не произойдет последующий приступ (Bergey, 2016).

Выводы

Подытоживая результаты обзора A.A. Asadi-Pooya et al., хочу отметить, что многие пациенты с эпилепсией почувствовали значительное снижение качества и доступности помощи для них, а некоторые сообщили об увеличении частоты приступов, повышенном стрессе и беспокойстве с начала пандемии.

Во время пандемий и других сложных и катастрофических обстоятельств медицинские работники должны сосредоточить внимание не только на состоянии контроля над припадками у своих пациентов, но и на психическом здоровье лиц с эпилепсией.

Телемедицина — это жизнеспособная и полезная технология, которая может улучшить доступ к необходимой помощи для пациентов с эпилепсией в эти трудные времена. Нынешняя пандемия COVID-19 показала

необходимость развития инфраструктуры и принятия соответствующей нормативной базы для внедрения телемедицинских услуг в практику во всем мире (Ohannessian et al., 2020).

Приступы *de novo* могут возникать у пациентов с COVID-19, они могут иметь различные формы, например:

- фокально-моторный, тонико-клонический, судорожный эпилептический статус;
- бессудорожный эпилептический статус и аутоиммунный энцефалит после SARS-CoV2, связанный с новым заболеванием;
- начало рефрактерного эпилептического статуса (Dono et al., 2020; Emami et al., 2020).

У многих пациентов с тяжелой формой COVID-19 также может наблюдаться изменение психического статуса. Если у пациента с COVID-19 развивается судорожный припадок или изменение психического статуса, следует попытаться определить их этиологию и немедленно устранить причину.

В дополнение к длительному ЭЭГ-мониторингу необходимыми шагами являются тщательное метаболическое исследование, проведение электрокардиографии, томографии головного мозга, исследования спинномозговой жидкости и тщательного анализа всех принимаемых лекарств.

Доказательств восприимчивости пациентов с эпилепсией к заражению COVID-19 и последствий этого катастрофического заболевания для пациентов с эпилепсией в настоящее время немного. Эту серьезную проблему следует решить в будущем с помощью хорошо спланированных проспективных когортных исследований с контролем всех соответствующих факторов, влияющих на ситуацию.

Как стало известно, PHK SARS-CoV-2 была обнаружена в спинномозговой жидкости у двух пациентов, но многие другие исследования дали отрицательные результаты. Это важно для выяснения роли нейротропизма и нейроинвазивности данного вируса в возникновении судорог в будущих исследованиях.

Неясно, существует ли уникальный образец электроэнцефалографии для энцефалопатии COVID-19. Следовательно, полезно было бы описать результаты электроэнцефалографии систематическим и последовательным образом, чтобы охарактеризовать любые возможные отличительные и/или прогностические ЭЭГ-паттерны у пациентов с COVID-19.