

Ишемический инсульт в детском возрасте: осложнение течения COVID-19 (описание клинического случая и обзор литературы)

А.М. Щетинина¹, В.П. Иванов¹, А.В. Ким¹, Г.Г. Иванова², В.А. Малько¹, Т.М. Алексеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4

Контакты: Алена Михайловна Щетинина anela1993@mail.ru

В последнее время появляется все большее количество публикаций об осложненном течении новой коронавирусной инфекции у детей. В литературе описаны лишь единичные случаи острых нарушений мозгового кровообращения. В статье представлено описание клинического случая течения новой коронавирусной инфекции, осложненного ишемическим инсультом у мальчика 11 лет. Ишемический инсульт средней степени тяжести (pedNIHSS 14 баллов) возник на 7-е сутки после инфицирования вирусом SARS-CoV-2, на фоне мультисистемного воспалительного синдрома, проявлялся левосторонней гемиплегией и гемигипестезией, центральным парезом мимической мускулатуры средней степени тяжести, а также псевдобульбарным синдромом. Методы нейровизуализации подтвердили наличие ишемического очага в правом полушарии головного мозга с окклюзией правой средней мозговой артерии. На фоне лечения отмечался регресс неврологической симптоматики: появились минимальные движения в левой руке и ноге, мимической мускулатуре лица, также улучшились глотание и речь. Спустя 1,5 мес после инсульта при обследовании не было выявлено маркеров, предрасполагающих к протромботическим состояниям, а также признаков системных заболеваний. По данным нейровизуализации произошла полная реканализация средней мозговой артерии, сохранялись изменения в постишемическом очаге. Данный случай показывает возможность развития острого нарушения мозгового кровообращения на фоне коронавирусной инфекции у соматически здоровых детей и заставляет врача быть более настороженным при лечении коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, клинический случай, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Щетинина А.М., Иванов В.П., Ким А.В. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте: осложнение течения COVID-19 (описание клинического случая и обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):47–54. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-47-54

Ischemic stroke in a pediatric patient: complication of the course of COVID-19 (clinical case and literature review)

A.M. Shchetinina¹, V.P. Ivanov¹, A.V. Kim¹, G.G. Ivanova², V.A. Malko¹, T.M. Alekseeva¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²L.G. Sokolov Northwestern Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 4 Prospekt Kultury, Saint Petersburg 194291, Russia

Contacts: Alena Mikhaylovna Shchetinina anela1993@mail.ru

Recently, there is a growing number of publications about the complicated course of the COVID-19 in children. The literature describes only a few cases of acute cerebrovascular diseases. In the case described in this paper, an 11-year-old boy presented with COVID-19 complicated by an ischemic stroke. Moderate ischemic stroke (pedNIHSS 14 points) occurred on the 7th day after infection with the SARS-CoV-2 and the background of the multisystem inflammatory syndrome. It has started with the left hemiplegia, hemianesthesia, central-type facial moderate palsy, and pseudobulbar palsy. Focal brain ischemia in the right hemisphere brain and occlusion of the right middle cerebral artery was confirmed by neuroimaging data. The treatment observed regression of neurological symptoms: there were minimal movements in his left

arm and leg, facial muscles, also improved gulping and speech. After 1.5 months, the stroke was provided clinical examination: no markers predisposing to hypercoagulability or a prothrombotic state, as well as markers of systemic diseases. According to neuroimaging data, was occurred recanalization of occluded middle cerebral artery, was post-ischemic changes. This case shows the possibility of stroke against the background of COVID-19 in children without somatic problems and makes the doctor more vigilant during the treatment of COVID-19.

Keywords: case report, ischemic stroke, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Shchetinina A.M., Ivanov V.P., Kim A.V. et al. Ischemic stroke in a pediatric patient: complication of the course of COVID-19 (clinical case and literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-47-54

Несмотря на развитие медицинских технологий, пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) встает на один уровень по значимости с эпидемиями чумы, холеры и гриппа, а в ряде случаев и превышает их по числу жертв и заболевших.

Ранее коронавирусы считались возбудителями респираторных и кишечных заболеваний, протекавших в легкой форме. Однако локальные эпидемии, вызванные коронавирусами в 2003 г. в Китае (SARS) и 2012 г. на Ближнем Востоке (MERS), проявлялись высокой вероятностью тяжелого течения болезни и смерти (10 и 35 % соответственно, по данным Всемирной организации здравоохранения) [57].

Одной из важнейших особенностей новой коронавирусной инфекции является ее высокая контагиозность, способствовавшая крайне быстрой трансформации локальной вспышки в эпидемию, а в дальнейшем — и в пандемию, несмотря на принятые противоэпидемические меры. При уровне смертности меньшем, чем при SARS и, тем более, MERS, новое заболевание унесло значительно большее число жизней [34, 57].

Среди детского населения заболевание протекает преимущественно благоприятно, в малосимптомной или бессимптомной форме. Однако появляется все большее число публикаций об осложненном течении новой коронавирусной инфекции. Чаще всего диагностируют Кавасаки-подобный синдром. В то же время накапливается материал о неврологических осложнениях, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания [14, 20, 28, 29, 41, 48, 51].

Среди неврологических симптомов выделяют головные боли, транзиторную энцефалопатию, судорожный синдром. Описаны единичные случаи энцефалитов, манифестации демиелинизирующих заболеваний, синдрома Гийена—Барре, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Приводим описание клинического случая течения новой коронавирусной инфекции, осложненного ишемическим инсультом у пациента детского возраста.

Клинический случай

Мальчик 11 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в отделение нейрохирургии детского возраста с жалобами на слабость и снижение чувствительности

в левой руке и ноге, нечеткую речь и асимметрию лица. Клинически диагностированы левосторонний спастический гемипарез, гемигипестезия слева, центральный парез мимической мускулатуры слева, псевдобульбарный синдром.

Из анамнеза: ребенок соматически здоров. Ранее не имел тромбозов, повышенной кровоточивости, на диспансерном учете не состоял. В начале декабря 2020 г. остро развилось инфекционное заболевание с субфебрильной лихорадкой с прогредиентным нарастанием в течение 2 сут до пиретической. Отмечалось литическое снижение температуры тела до субфебрильной и нормальной на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, парацетамол).

На 3-и сутки от начала заболевания на коже правого бедра появились эритематозные пятна, исчезающие при надавливании, которые в динамике слились и приобрели багрово-синюшный оттенок. Амбулаторно наблюдался педиатром, получал симптоматическое лечение.

На 6-е сутки госпитализирован в городскую детскую больницу. При поступлении отмечались субфебрильная лихорадка, вышеописанная кожная сыпь без возникновения новых элементов, яркие сухие губы, инъекции сосудов склер. По результатам параклинического обследования: умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение скорости оседания эритроцитов до 53 мм/ч, уровень С-реактивного белка — 309 мг/л, уровень ферритина — 658 нг/мл, значительное повышение уровня D-димера. Проведено обследование на респираторные инфекции методом полимеразной цепной реакции при поступлении: PHK SARS-CoV-2, вируса гриппа и респираторно-синцитиального вируса не обнаружено. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Электрокардиограмма, эхокардиография: синусовая тахикардия; данных, указывающих на поражение коронарных сосудов, наличие тромбов, не получено.

В связи с высокой вероятностью течения новой коронавирусной инфекции началась противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная (гепарин), симптоматическая терапия.

На 7-е сутки произошло резкое ухудшение состояния: угнетение сознания, левосторонняя гемиплегия, центральный парез мимической мускулатуры слева, псевдобульбарный синдром, гиперестезия кожных покровов,

выраженный синдром интоксикации, признаки эксикоза — губы сухие, покрыты корочками. Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием — КТ-картина территориального ишемического инсульта в правой гемисфере головного мозга (бассейн правой средней мозговой артерии (СМА)). Вероятный тромбоз правой СМА в области бифуркации и сегмента М1 СМА справа. Незначительная дислокация срединных структур головного мозга. Левосторонний гайморит (рис. 1).

Выполнено дуплексное исследование артерий и вен шеи, нижних конечностей — сосуды проходимы, комплекс интима — медиа не утолщен, патологических внутрипросветных образований не выявлено. Осмотрен офтальмологом: фоновая ангиопатия сетчатки, нейропатия зрительного нерва, острый кератоконъюнктивит обоих глаз.

Результат повторного обследования мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 на 7-е сутки методом полимеразной цепной реакции положительный, диагностирована новая коронавирусная инфекция, осложненная ишемическим инсультом в бассейне правой СМА.

Ребенок переведен в отделение интенсивной терапии для стабилизации состояния и дальнейшего наблюдения с клиническим диагнозом: ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА, COVID-ассоциированный патогенетический подтип; левосторонняя гемиплегия и гемигипестезия, левосторонний тяжелый неглект; по международной шкале Pediatric NIH Stroke Scale (pedNIHSS) 14 баллов (среднетяжелый инсульт), 5 баллов по шкале Рэнкина.

С учетом развития мультисистемного воспалительного синдрома (длительная высокая лихорадка, признаки васкулопатии, ОНМК, результаты параклинического обследования — лейкоцитоз, многократное повышение уровней С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, D-димера) проведена коррекция терапии: повышена доза антикоагулянтов (гепарин 250 Ед/кг/сут), добавлены антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг/кг), высокодозный внутривенный иммуноглобулин (пентаглобин), ноотропные препараты (глицин, церебролизин), проведена смена антибактериальной терапии на защищенные пенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота), инфузионная терапия из расчета 80 мг/кг/сут. Началась ранняя реабилитация пациента: позиционирование конечностей, сенсорная стимуляция слева (звуковая, зрительная, тактильная), лечебная физическая культура.

При контроле магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и сосудов головного мозга через 12 дней — зона ишемии с признаками геморрагической трансформации в лобно-височно-теменной области и в области базальных ядер правой гемисферы головного мозга, правой ножки мозга. МР-сигнал от правой СМА не определяется (рис. 2).

Проведена медицинская реабилитация (электростимуляция, массаж, лечебная физкультура), выполнена замена прямых антикоагулянтов на непрямой (варфарин). Отмечалось улучшение функций глотания и речи до легкой степени тяжести, появились минимальные движения в левой ноге, руке (в дистальных отделах — 0 баллов, в проксимальных отделах — до 2 баллов) и мимической

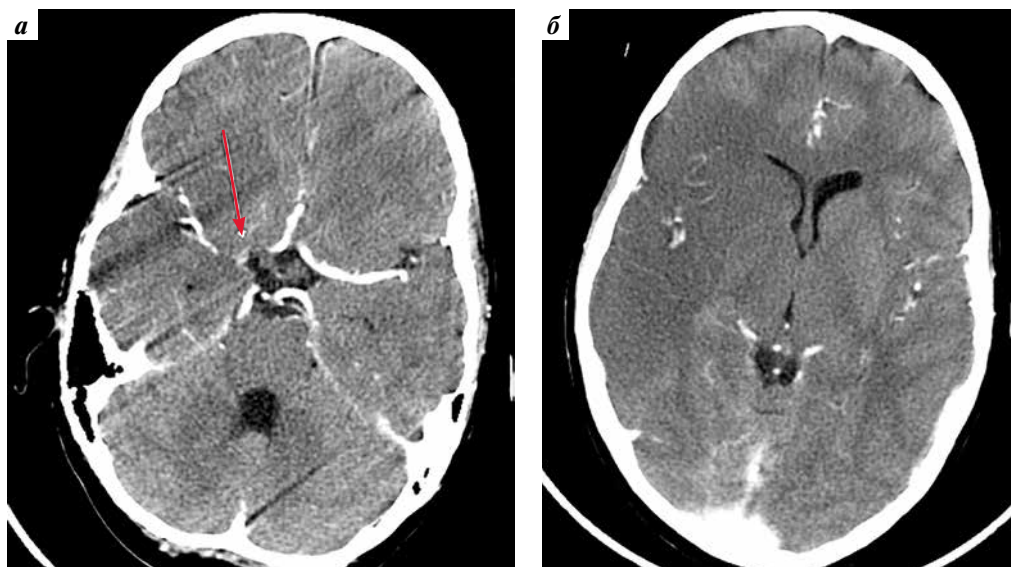


Рис. 1. Компьютерная томографическая ангиография от 05.12.2020: а — стрелкой отмечен участок тромбоза М1-сегмента правой средней мозговой артерии; б — отмечаются дислокация средней линии, компримирование правого бокового желудочка, снижение плотности мозговой ткани в бассейне правой средней мозговой артерии

Fig. 1. Computed tomography angiography from 05.12.2020: a — the arrow marks the site of thrombosis within M1 segment of the right middle cerebral artery; б — there is a dislocation by midline, lateral ventricle compression, a low density of brain tissue in the basin of the right middle cerebral artery

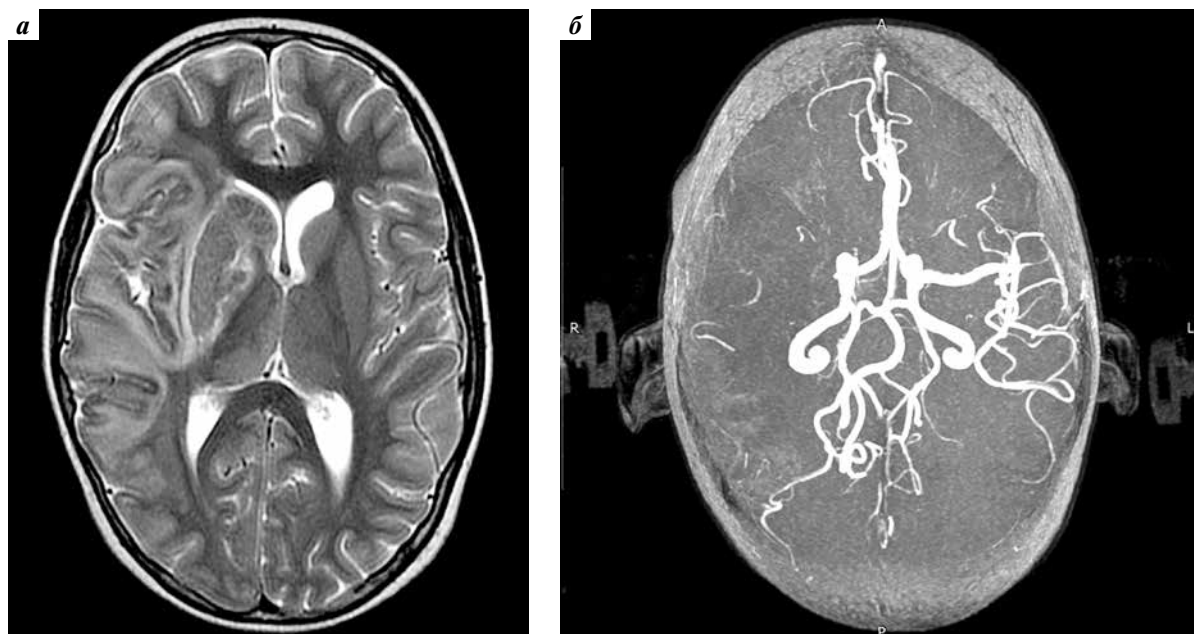


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 17.11.2020: а — T2-взвешенные изображения: зона ишемии с участками геморрагической трансформации в бассейне правой средней мозговой артерии; б — МР-ангиография: признаки тромбоза М1-сегмента правой средней мозговой артерии

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain from 17.11.2020: а — T2-weighted images: ischemic zone with areas of hemorrhagic transformation in the basin of the right middle cerebral artery; б — magnetic resonance angiography: signs of thrombosis within M1 segment of the right middle cerebral artery

мускулатуре. Общая оценка по шкале redNIHSS на момент выписки составила 10 баллов.

Спустя 1,5 мес после манифестации неврологического события пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», при обследовании выявлены центральный парез мимической мускулатуры слева легкой степени, центральный спастический левосторонний гемипарез (в проксимальных отделах руки и ноги — до 3 баллов, в кисти и стопе — 1 балл), левосторонняя гемигипестезия, псевдобульбарный синдром (дисфагия, дизартрия и дисфония легкой степени); оценка по шкале redNIHSS — 9 баллов. Диагноз был дополнен оценкой по классификации CASCEDE [1, 7]: острый артериальный ишемический инсульт вследствие унилатеральной фокальной церебральной артериопатии детства (тип 2).

По данным МРТ головного мозга от 28.01.2021 отмечаются обширные кистозно-глиозные изменения в бассейне правой СМА. При выполнении контрастной МР-перфузии выявлены соответствующие ишемическому очагу изменения среднего времени прохождения контрастного вещества (mean transit time, МТТ), времени до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного вещества (time to peak, ТТР) и объема церебрального кровотока (cerebral blood volume, CBV) (рис. 3).

По данным КТ-ангиографии от 29.01.2021 отмечается уменьшение калибра правых передней, средней и задней мозговых артерий. Изменений перфузии мозговой ткани вне участка ОНМК не выявлено. С учетом полу-

ченных данных нейровизуализации и времени с момента возникновения инсульта (более 1 мес), согласно классификации CASCEDE, можно говорить об обратимой артериопатии.

Для оценки предрасполагающих к тромбозам факторов отменены ацетилсалициловая кислота и варфарин. После этого на 7-е сутки проведено гематологическое обследование. Данных, указывающих на дисфункцию тромбоцитов (АДФ, ристомин-, коллаген-, адренилин-индуцированная), тромбоцитопатии (фактор Виллебранда), тромбофилию, не получено. Показатели коагулограммы, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт — в пределах референсных значений. Выявлено повышение уровня протейна С в крови до 124 % (норма 59–112 %) при содержании протейна S на нижней границе нормы (76 %) (норма 76–127 %). Результаты обследования обсуждены с гематологом, принято решение о нецелесообразности дальнейшего продолжения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Пациент выписан на амбулаторное лечение под наблюдение невролога и педиатра с рекомендациями соблюдения адекватного питьевого режима на фоне инфекционных заболеваний, повышенной физической нагрузки.

Пандемия COVID-19 поставила перед медицинским сообществом множество вопросов, часть из которых требуют дальнейшего исследования. Большинство заболеваний новой коронавирусной инфекцией (около 80 %) протекают в виде инфекции верхних

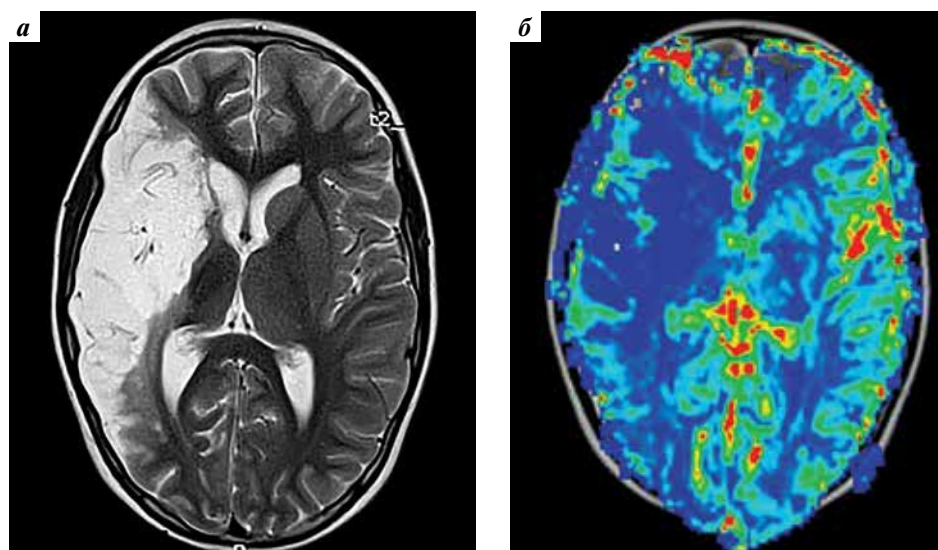


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 28.01.2021: а — обширные кистозно-глиозные изменения правого полушария головного мозга, соответствующие бассейну правой средней мозговой артерии; б — снижение показателей CBV в зоне острого нарушения мозгового кровообращения по данным контрастной МР-перфузии

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain from 28.01.2021: а — extensive cystic-gliosis changes in the right hemisphere of the brain, corresponding to the basin of the right middle cerebral artery; б — reduced CBV index in ischemic zone, according to contrast magnetic resonance perfusion

дыхательных путей. Примерно у 15 % инфицированных наблюдается тяжелое течение заболевания с поражением легких и дыхательной недостаточностью, которое разрешается благоприятно. Примерно в 5 % случаев заболевание протекает крайне тяжело, с развитием полиорганной недостаточности [58].

Частота неврологических симптомов у больных с SARS-CoV-2 колеблется от 30 до 85 % [30, 35, 40], и они занимают 2-е место в структуре мультисистемного поражения при COVID-19. Спектр неврологических проявлений при COVID-19 очень широк и включает аносмию и агевзию [35], ишемические и геморрагические инсульты, тромбозы вен головного мозга [44], энцефалиты [43], поражение черепных и периферических нервов, в том числе синдром Гийена—Барре [52], а также «мозговой туман» [50], головные и мышечные боли [18, 38], синдром хронической усталости, нарушения сна, панические атаки, тревожные и депрессивные расстройства [15, 42, 53, 54], судороги и др. [2, 4, 5, 46, 47].

Ряд авторов относят проявление неврологической патологии на фоне новой коронавирусной инфекции к новому термину «нейроковид» [12, 19, 37]. Структура его включает периферическую нейропатию, невроаскулит, нейромиопатию, энцефалопатию, паркинсонизм, психозы, инсульт, миелит, энцефалит, демиелинизирующие заболевания. Неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза и реологии крови, нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2, иммуновоспалительными реакциями, а также смешанным воздействием перечисленных факторов [6, 11, 16, 25, 26, 43, 45].

По данным литературы, частота ОНМК по ишемическому типу среди детского населения составляет от 1,3 до 1,72 на 100 тыс. [10]. Среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией частота подобных осложнений варьирует в пределах 2–6 %, с тенденцией к повышению этого показателя у детей [22]. По данным L.A. Beslow и соавт., новая коронавирусная инфекция выявлялась у 4,7 % пациентов детского возраста с ОНМК по ишемическому типу. Также, согласно их исследованию, не более 50 % пациентов с ОНМК по ишемическому типу проходят тестирование на SARS-CoV-2 [8]. Стоит отметить возможность развития ишемических нарушений спустя 3–4 нед от начала заболевания [3].

Рассмотрим патогенез тромбозов и непосредственно ишемических инсультов при коронавирусной инфекции. Инфекция SARS-CoV-2 характеризуется не только поражением эпителия респираторного и кишечного трактов, но и нейротропностью. Z. Varga и соавт. продемонстрировали существование эндотелиита как легочной, так и внелегочной локализации, присутствие лимфоцитов и вирусов в воспалительном субстрате при данном заболевании [55]. Н. Li и соавт. выдвинули гипотезу о вирусном сепсисе. В дальнейшем вирусное поражение эндотелия было подтверждено при выявлении специфических морфологических признаков [36].

Цитопатическое действие SARS-CoV-2 на эндотелиоциты обуславливает массивный выход в кровь из телец Вайбеля—Палладе факторов свертывания VIII и VWF (Виллебранда), оказывающих мощное прокоагулянтное действие [23, 24, 27].

Кроме того, имеются данные об инфицировании SARS-CoV-2 тромбоцитов непосредственно через рецепторы (ангиотензинпревращающий фермент 2) или альтернативным путем [39], вследствие чего нарушается функциональная и морфологическая структура тромбоцитов. Главным образом это проявляется в увеличении секреции тромбоксана A₂, факторов адгезии (P-селектин), что приводит к проагрегантному состоянию за счет повышенной готовности к адгезии и агрегации с последующим переходом на фибриноген и коллаген. Как следствие, наблюдается повышение количества циркулирующих тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и в последующем развитие тромбоцитопатии потребления [27, 39, 59].

Новая коронавирусная инфекция может сопровождаться кожными проявлениями: эритематозно-папулезно-везикулярными высыпаниями, кожной пурпурой, ливедо, акральными синюшными пятнами на различных участках кожи [41]. Гистологически выявлено, что субстратом являются тромбоцитарный васкулит и эндотелиит [14, 41, 48].

Особенности течения COVID-19 в детской популяции в Великобритании охарактеризовали как «педиатрический синдром мультисистемного воспаления у детей, по времени совпадающий с SARS-CoV-2» (PIMS-TS), а в США — «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (MIS-C). В России более распространен термин «Кавасаки-подобный синдром», или «новый мультисистемный синдром в рамках новой коронавирусной инфекции, протекающий как системный васкулит с поражением артерий мелкого и среднего калибра с поражением многих органов и систем» [20, 28, 29, 51].

Выраженная вирусемия, точнее РНКемия, проявления цитокинового шторма, множественность органов и тканей-мишеней способствуют развитию системного воспалительного ответа [13, 14, 21, 31, 33, 48, 56]. Вирусный сепсис также способствует универсальному патологическому процессу в организме — развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания со сменой процессов гиперкоагуляции гипокоегуляцией потребления. Этим обуславливается развитие геморрагической трансформации ишемических инсультов, а также геморрагического синдрома [9, 32, 49].

До сих пор недостаточно данных о потенциальном триггерном влиянии новой коронавирусной инфекции на возможное развитие ОНМК по ишемическому типу. Имеющиеся данные литературы предоставляют скудную информацию о лабораторных показателях и гематологическом статусе пациента. Также нет достаточного количества исследований по сопоставле-

нию изменения числа пациентов детского возраста с ОНМК по ишемическому типу в сравнении с периодом до пандемии.

В представленном клиническом случае имеет место развитие тромбоза правой СМА на фоне течения новой коронавирусной инфекции у пациента 11 лет. Установленное незначительное нарушение системы гемостаза (дисбаланс протеинов С и S) обычно не имеет клинической значимости и не считается преморбидным фоном для тромбозов [17].

Проявления васкулита в виде гиперемизированных пятен, в дальнейшем трансформировавшихся в стаз сосудов и микротромбоз, позволили заподозрить течение новой коронавирусной инфекции. Высокая лихорадка, сухие губы с корочками, описанные жалобы родителей на нежелание ребенка пить и есть свидетельствуют о синдроме интоксикации, дефиците жидкости, снижении объема циркулирующей крови и ее сгущении.

Наслоение имеющихся прокоагуляционных и проагрегантных состояний в структуре течения новой коронавирусной инфекции, васкулита, системного воспалительного ответа на эксикоз само по себе создает возможность для развития тромбоцитарных осложнений. Наличие особенностей системы гемостаза, не проявляющихся в обычной жизни, может стать «последней каплей» в возникновении тромбозов.

На наш взгляд, рутинное углубленное обследование у пациентов детского возраста с новой коронавирусной инфекцией нецелесообразно. Однако при нетипичном течении, а именно при возникновении геморрагической сыпи, дальнейшее обследование является необходимым для предотвращения возможности тромбозов крупных и средних сосудов, в том числе головного мозга, с последующим развитием ОНМК по ишемическому типу.

Представленное клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции свидетельствует о возможности развития ишемического инсульта у соматически здоровых детей.

За небольшой период исследования воздействия SARS-CoV-2 на организм человека были получены ответы на многие вопросы, в том числе на ряд вопросов о патогенезе возникновения тромбоцитарных осложнений. Представленный клинический случай демонстрирует неразрывную связь проагрегантного и прокоагуляционного действия вируса SARS-CoV-2, развития системного воспалительного ответа, эксикоза и минимальных гематологических особенностей организма (дисбаланс протеинов С и S) для реализации тромбозов у пациентов детского возраста без сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abootalebi S., Aertker B., Sobhan Andalibi M. et al. Call to action: SARS-CoV-2 and Cerebrovascular Disorders (CASCADE). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(9):104938. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104938
2. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci* 2020;77:8–12. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.017
3. Appavu B., Deng D., Dowling M.M. et al. Arteritis and large vessel occlusive strokes in children after COVID-19 infection. *Pediatrics* 2021;147(3):e2020023440. DOI: 10.1542/peds.2020-023440
4. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020;413:116832. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116832
5. Asadi-Pooya A.A. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure* 2020;79:49–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.05.005
6. Belopasov V.V., Yashu Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. Damage to the nervous system in COVID-19. *Clinical Practice* 2020;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoy-sistemy-pri-sov-19>.
7. Bernard T.J., Manco-Johnson M.J., Lo W. et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012;43(2):371–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.624585
8. Beslow L.A., Linds A.B., Fox C.K. et al. International Pediatric Stroke Study Group. Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Ann Neurol* 2021;89(4):657–65. DOI: 10.1002/ana.25991
9. Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020;11:1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648
10. Bohmer M., Niederstadt T., Heindel W. et al. Impact of childhood arterial ischemic stroke standardized classification and diagnostic evaluation classification on further course of arteriopathy and recurrence of childhood stroke. *Stroke* 2019;50(1):83–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023060
11. 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;6(31):eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
12. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science* 1980;209(4459):933–4. DOI: 10.1126/science.7403860
13. Chen W., Lan Y., Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):469–73. DOI: 10.1080/22221751.2020.1732837
14. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M. et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020;183(4):729–37. DOI: 10.1111/bjd.19327
15. Cullen W., Gulati G., Kelly B.D. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM* 2020;113(5):311, 312. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa110
16. Defner F., Scharr M., Klingenstein S. et al. Histological evidence for the enteric nervous system and the choroid plexus as alternative routes of neuroinvasion by SARS-CoV-2. *Front Neuroanat* 2020;14:596439. DOI: 10.3389/fnana.2020.596439
17. De Véber G., Monagle P., Chan A. et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55(12):1539–43. DOI: 10.1001/archneur.55.12.1539
18. Dieselhorst V. Myalgien als Symptom der COVID-19-Erkrankung [Myalgia as symptom of COVID-19 illness]. *Anaesthesist* 2020;69(9):683. DOI: 10.1007/s00101-020-00826-2
19. Ding Y., Li He, Zhang Q. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004;203,2:622–30. DOI: 10.1002/path.1560
20. Duarte-Salles T. Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. *medRxiv* 2020.10.29.20222083. DOI: 10.1101/2020.10.29.20222083
21. Eberhardt K.A., Meyer-Schwickerath C., Heger E. et al. RNAemia corresponds to disease severity and antibody response in hospitalized COVID-19 Patients. *Viruses* 2020;12(9):1045. DOI: 10.3390/v12091045
22. Ellul M., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurology* 2020;19(9):767–83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
23. Escher R., Breakey N., Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res* 2020;192:174, 175. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.032
24. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020;190:62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
25. Espindola O.M., Brandão C.O., Gomes Y.C.P. et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2021;102:155–62. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.044
26. Fenrich M., Mrdenovic S., Balog M. et al. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury. *Front Cell Neurosci* 2020;14:229. DOI: 10.3389/fncel.2020.00229
27. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
28. Götzinger F., Santiago-García B., Noguera-Julian A. et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653–61. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
29. Hedrich C.M., Schnabel A., Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr* 2018;6:198. DOI: 10.3389/fped.2018.00198
30. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268–70. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
31. Hogan C.A., Stevens B.A., Sahoo M.K. et al. High frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and association with severe disease. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1054. DOI: 10.1093/cid/ciaa1054
32. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality 2021. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3
33. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
34. Johns Hopkins University Medicine. Coronavirus Resource Centre. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
35. 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;277(8):2251–61. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1

36. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395(10235):1517–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
37. Li Z. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. *Peer J* 2016;4:e2443. DOI: 10.7717/peerj.2443
38. Liu J.W., de Luca R.D., Mello Neto H.O., Barcellos I. Post-COVID-19 Syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr* 2020;78(11):753, 754. DOI: 10.1590/0004-282X20200187
39. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136(11):1317–29. DOI: 10.1182/blood.2020007214
40. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
41. Marzano A.V., Cassano N., Genovese G. et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol* 2020;183(3):431–42. DOI: 10.1111/bjd.19264
42. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
43. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
44. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382(20):e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
45. Pellegrini L., Albecka A., Mallery D.L. et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell* 2020;27:951–961.e955. DOI: 10.1016/j.stem.2020.10.001
46. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7(7):611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
47. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric syndromes and COVID-19 – Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2020;7(8):664, 665. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30304-7
48. Santonja C., Heras F., Núñez L., Requena L. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. *Br J Dermatol* 2020;183:778–80. DOI: 10.1111/bjd.19338
49. Soy M., Atagündüz P., Atagündüz I. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int* 2021;41:7–18. DOI: 10.1007/s00296-020-04636-y
50. Stefano G.B. Historical insight into infections and disorders associated with neurological and psychiatric sequelae similar to long COVID. *Med Sci Monit* 2021;27:e931447. DOI: 10.12659/MSM.931447
51. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249. DOI: 10.1136/bmj.m3249
52. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382(26):2574–76. DOI: 10.1056/NEJMc2009191
53. Varatharaj A., Pollak T.A., Nicholson T.R. et al. Characterising neuropsychiatric disorders in patients with COVID-19 – Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2020;7(11):934, 935. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30420-X
54. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7(10):875–82. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
55. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417, 1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
56. Veyer D., Kernéis S., Poulet G. et al. Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA sheds light on its potential clinical value. *Clin Infect Dis* 2020;1196. DOI: 10.1093/cid/ciaa1196
57. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>.
58. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
59. Zhang S., Liu Y., Wang X. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):120. DOI: 10.1186/s13045-020-00954-7

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. The parents of the patient signed an informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 14.04.2021. **Принята к публикации:** 05.06.2022.
Article submitted: 14.04.2021. **Accepted for publication:** 05.06.2022.