

# Двигательные и речевые нарушения у пациента с инсультом в вертебробазиллярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение)

**А.В. Обухова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5576-1649, [nasta-duk@yandex.ru](mailto:nasta-duk@yandex.ru)

**Н.Н. Коберская**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-3110-4764, [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**Д.В. Артемьев**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-4852-0588, [artemev1966@yandex.ru](mailto:artemev1966@yandex.ru)

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

С развитием пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) стало появляться все больше свидетельств о развитии неврологических осложнений этого заболевания и, в частности, острых нарушений мозгового кровообращения, причем отмечается рост количества инсультов у пациентов младше 50 лет, не имевших факторов риска цереброваскулярных заболеваний. В статье рассматривается несколько потенциальных механизмов, определяющих взаимосвязь ишемического инсульта и COVID-19. Представлен клинический случай развития ишемического инсульта в вертебробазиллярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции. Обсуждается причинно-следственная связь коронавирусной инфекции и сосудистой катастрофы. В описанном случае COVID-19 способствовал декомпенсации сопутствующих факторов риска, имевшихся у больного. Особенностью описанного случая является отставленное развитие у пациента редкого двигательного расстройства в виде тремора Холмса и сочетанных речевых нарушений (дизартрии и остаточных явлений моторной афазии). Тремор Холмса – необычный вид тремора, характеризующийся сочетанием тремора покоя, постурального и интенционного тремора, который вовлекает преимущественно проксимальные отделы конечностей. Этот симптом назван в честь британского невролога Гордона Холмса, описавшего в 1904 г. серию случаев необычного варианта дрожательного гиперкинеза. В статье рассматриваются вопросы патогенеза развития этого состояния и приводятся клинические критерии тремора Холмса. Это достаточно редкий симптом, в литературе отсутствуют данные по крупным исследованиям этого расстройства, и в основном он описывается в небольших сериях клинических случаев. Обсуждается эффективность Акатинола Мемантина при лечении постинсультных речевых нарушений, приводятся обоснования назначения этого препарата при ведении пациентов с постинсультными речевыми нарушениями.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, инсульт, тремор Холмса, дизартрия, афазия, мемантин

**Для цитирования:** Обухова А.В., Коберская Н.Н., Артемьев Д.В. Двигательные и речевые нарушения у пациента с инсультом в вертебробазиллярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2021;(10):154–162. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-154-162>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Motor-speech disorders in a patient with a vertebrobasilar stroke affected by coronavirus infection (clinical observation)

**Anastasia V. Obukhova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5576-1649, [nasta-duk@yandex.ru](mailto:nasta-duk@yandex.ru)

**Nadejda N. Koberskaya**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-3110-4764, [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**Dmitriy V. Artemev**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-4852-0588, [artemev1966@yandex.ru](mailto:artemev1966@yandex.ru)

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov St., Moscow, 129226, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 1125993, Russia

## Abstract

Amidst the growing coronavirus infection (COVID-19) pandemic, there is increasing evidence of the development of neurological complications of this disease and, especially, acute cerebrovascular accidents, and what is more, an increase in incidence rates of strokes is noted in the patients under the age of 50, who did not have risk factors for cerebrovascular diseases. The article exam-

ines several potential mechanisms that determine the relationships between ischemic stroke and COVID-19. A clinical case of the development of ischemic stroke in the vertebrobasilar system affected by the coronavirus infection is presented. The causal relationship between coronavirus infection and vascular catastrophe is discussed. In the described case, COVID-19 contributed to the decompensation of the patient's associated risk factors. A feature of the described case is the delayed development of a rare motor disorder in the form of Holmes tremor and combined speech disorders (dysarthria and aftereffects of motor aphasia) in the patient. Holmes tremor is an unusual type of tremor characterized by a combination of rest, postural, and action tremors that predominantly affects the proximal limbs. This symptom is named after the British neurologist Gordon Holmes, who described a series of cases of an unusual variant of tremulous hyperkinesia in 1904. The article discusses the pathogenesis issues of the development of this condition and provides clinical criteria for Holmes tremor. This is a rather rare symptom, there are no data on large studies of this disorder in the literature, and it is mainly described in small series of clinical cases. The efficacy of Akatinol Memantine in the treatment of post-stroke speech disorders is discussed, and the rationale for prescribing this drug in the management of patients with post-stroke speech disorders is presented.

**Keywords:** coronavirus infection, COVID-19, stroke, Holmes tremor, dysarthria, aphasia, memantine

**For citation:** Obukhova A.V., Koberskaya N.N., Artemev D.V. Motor-speech disorders in a patient with a vertebrobasilar stroke affected by coronavirus infection (clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):154–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-154-162>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

С момента объявления Всемирной организацией здравоохранения пандемии COVID-19 в литературе стало появляться все больше свидетельств о развитии неврологических осложнений со стороны как центральной, так и периферической нервной системы. И хотя в клинической картине заболевания преобладают респираторные симптомы, поражения со стороны нервной системы в ряде случаев являются более значимыми и опасными. Развитие у пациентов с COVID-19 острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), преимущественно в виде ишемического инсульта (ИИ), представляет грозное осложнение, которое возникает, по данным различных исследований, у 2–6% госпитализированных больных [1].

Рассматривается несколько потенциальных механизмов, определяющих взаимосвязь ИИ и COVID-19. При тяжелом течении инфекции имеется высокий риск развития массивной воспалительной реакции (цитокиновый шторм), что сопровождается гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией и ведет к повышенному риску тромботического поражения церебральных артерий [2, 3]. В данном контексте отдельно рассматривается рост количества инсультов у пациентов младше 50 лет, ранее не имевших факторов риска цереброваскулярных заболеваний [4]. У этой категории пациентов инсульт чаще классифицируется как криптогенный, что, возможно, связано с приобретенной гиперкоагуляцией [5]. С другой стороны, пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску других сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, предсердные аритмии, венозные тромбозы, что повышает риск развития ИИ [6].

Большинство исследователей указывают, что факторами риска развития ИИ у госпитализированных больных являются пожилой возраст, тяжелое течение COVID-19, наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, а также выраженные воспалительные и коагуляционные нарушения (повышение уровня С-реактивного

белка и D-димера соответственно) [7–9]. Временной интервал от появления первых симптомов коронавирусной инфекции до развития инсульта составляет в среднем 10 дней. За год пандемии было проанализировано большое количество клинических случаев развития ИИ. Можно отметить, что частота развития инсульта в начале 2020 г. была несколько выше, чем в настоящее время. Это может объясняться введением протокола антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким уровнем D-димера, что привело к снижению частоты тромботических осложнений [10].

Мы представляем клинический случай развития ИИ в вертебробазиллярном бассейне на фоне коронавирусной инфекции. Особенностью данного случая является отставленное развитие у пациента редкого двигательного расстройства в виде тремора Холмса и сочетанных речевых нарушений.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 65 лет, из анамнеза известно, что заболел остро, когда появился кашель, общая слабость, повышение температуры тела до 39 °С. Первый анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 был отрицательным, но на компьютерной томографии (КТ) легких была диагностирована пневмония. Амбулаторно принимал жаропонижающие средства. В связи с сохранением гипертермии, наличием кашля и умеренной одышки через неделю был госпитализирован в городской стационар. При поступлении: сознание ясное, температура 37,8 °С, частота дыхательных движений 20 в минуту, насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) 95%, дыхание ослаблено, хрипов нет. Артериальное давление (АД) 151/92 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 130 уд./мин., пульс 106 д./мин., дефицит пульса составлял 24 д./мин. Ритм сердца нарушен, тоны сердца приглушенные, мерцательная аритмия. Сердечного шума нет.

Со слов пациента, периодически отмечает подъемы АД до 180/90 мм рт. ст., принимает Капотен по требованию.

Постоянной терапии по поводу АГ не получает. Отмечал перебои в работе сердца, но не обследовался. 25 лет назад оперирован по поводу прободной язвы желудка. Имеет варикозное расширение вен нижних конечностей.

КТ органов грудной полости при поступлении в стационар: полисегментарно по всем отделам легких (справа больше) отмечены многочисленные мелко- и среднекалиберные участки низко- и среднеплотного «матового стекла», с ретикулярными изменениями структуры, участками тяжистой консолидации и уплотнения с нарастанием выраженности в каудальном направлении, занимающие до 20–25% паренхимы правого, 15% левого легкого. Заключение: картина 2-сторонней интерстициальной, вероятно, вирусной пневмонии. КТ-1.

КТ органов грудной полости через 5 дней лечения в стационаре: отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров ранее определявшихся участков уплотнения легочной ткани инфильтративного характера по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями разной степени выраженности, появления новых участков уплотнения легочной ткани инфильтративного характера по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями, вовлеченность легочной паренхимы увеличилась до 75% справа и 80% слева, в остальном картина прежняя. Заключение: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятнее всего, вирусного генеза, КТ-4. По сравнению с исследованием от 01.12.2020 – отрицательная динамика.

Лабораторные исследования: анализ крови при поступлении: D-димер – 425 нг/мл (норма – 0–500 нг/мл), глюкоза – 8,1 ммоль/л (норма – 4,2–6,4 ммоль/л), через 5 дней глюкоза – 7,7 ммоль/л; С-реактивный белок: при поступлении – 20,10 мг/л (норма – 0–5 мг/л), через 5 дней – 36,7 мг/л, через 7 дней – 10 мг/л, через 12 дней – 1,9 мг/л.

Дополнительные исследования: доплер-эхокардиография – патологические турбулентные потоки в полостях сердца. Исследование затруднено вследствие высокой ЧСС (150–155 уд./мин.).

В стационаре получал терапию: бисопролол, лозартан, апиксабан, парацетамол 1000 мг внутривенно капельно однократно в день поступления, фавипиравир 1600 мг в день поступления, затем в течение недели по 600 мг 2 раза в день, дексаметазон 8 мг внутривенно 2 раза в день в течение 6 дней, олокизумаб 64 мг подкожно однократно, омепразол 20 мг 1 раз в день постоянно.

На 11-й день болезни утром после сна пациент отметил слабость в правой кисти, не смог взять чашку, пользоваться столовыми приборами. Через 2,5 ч от появления неврологической симптоматики КТ-исследование головного мозга в веществе головного мозга дополнительных объемных образований и свежих очагов патологической плотности не выявило. Пациент был переведен в отделение реанимации, где находился в течение суток, затем переведен в неврологическое отделение для пациентов с ОНМК. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Память сохранна, критика несколько снижена. Фон настроения снижен. Речь – дизартрия сочетанной формы средней степени выражен-

ности, акустико-мнестическая и моторная эфферентная афазия легкой степени выраженности. Глазные щели асимметричные, слева меньше, зрачки равные, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет. При взгляде вверх легкое расходящееся косоглазие за счет правого глаза. Нистагма нет. Сглажена правая носогубная складка при оскале, легкая девиация языка влево. Чувствительность на лице не нарушена. Дисфагии, дисфонии нет. Глоточный рефлекс сохранен с двух сторон. Правосторонний монопарез в руке 4 балла, в ногах мышечная сила достаточна. Нарушений чувствительности нет. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук асимметричные, справа больше, с ног рефлексы равные, снижены. Симптом Бабинского отрицательный с 2 сторон. Координаторные пробы с дисметрией и интенционным тремором в правых конечностях. В позе Ромберга отклоняется назад и вправо. Походка атактическая, на широкой базе, замедленная. Функции тазовых органов контролирует.

Инструментальные исследования: на 4-е сутки от появления неврологической симптоматики на КТ головного мозга в правой гемисфере мозжечка определяется зона пониженной плотности 33 × 36 мм без четких контуров. Заключение: картина подострого инсульта в правой гемисфере мозжечка.

При повторном КТ легких объем пораженной паренхимы правого легкого составил 55–60%, левого – 65%. КТ-3.

При ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы обнаружены признаки атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый стеноз (до 40%) общей сонной артерии слева.

На основании неврологической симптоматики, данных нейровизуализации у пациента был диагностирован ИИ в вертебробазилярном бассейне, кардиоэмболический подтип с правосторонним монопарезом руки и вестибуло-атактическим синдромом. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь 3-й ст., риск 4 сердечно-сосудистых осложнений, нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий вне пароксизма. Сопутствующее заболевание: перенесенная новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, осложненная двухсторонней полисегментарной пневмонией, тяжелое течение КТ-4 с исходом в КТ-3.

В неврологическом отделении к ранее проводимой терапии был добавлен Клексан 8000 анти-Ха МЕ подкожно 2 раза в день, Аспирин 100 мг 1 раз в день. По стабилизации и получении двух отрицательных мазков ПЦР пациент был выписан на самоизоляцию и амбулаторное лечение. На фоне проводимого комплексного лечения в неврологическом статусе отмечается нарастание силы в правой руке, улучшилась походка и координация движений, ходит без опоры.

Через 3 мес. пациент обращается в клинику нервных болезней по поводу появления грубого и дезадаптирующего дрожания в правой руке. Со слов пациента, после выписки из стационара сохранялось легкое дрожание в правой руке при нагрузке, но пациент справлялся с различной бытовой деятельностью (кормил ребенка с ложки), через

месяц отметил нарастание дрожания, которое стало беспокоить и в покое. На момент осмотра сознание ясное, ориентирован в месте, времени и собственной личности правильно. Глазные щели симметричные, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет. Нистагма нет. Лицо симметрично. Чувствительность на лице не нарушена. Дизартрия, дисфония. Отмечает поперхивания при употреблении жидкой пищи. Глоточный рефлекс сохранен с двух сторон. Мышечная сила в конечностях достаточна. Отмечается мышечная гипотония в правой руке. Гипокинезии в пробах не выявлено. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук асимметричные, справа выше, с ног рефлексы равные, снижены. Симптом Бабинского отрицательный с 2 сторон. Нарушений чувствительности нет. Координаторные пробы с дисметрией и интенционным тремором в правых конечностях. В правой руке отмечается крупноамплитудный, низкочастотный тремор покоя, постуральный и грубый интенционный тремор. Справа выявляется дисдиадохокнез, дисметрия. В позе Ромберга устойчив. Походка неуверенная, база ходьбы несколько расширена, тандемная ходьба невозможна. Функции тазовых органов контролирует.

При нейропсихологическом исследовании: пациент праворукий, семейное левшество отрицает, жалобы на нарушение речи («трудно говорить»). Пациент в ясном сознании, контактен, ведет себя адекватно ситуации обследования. Ориентировка во времени, месте и собственной личности сохранена. При исследовании отмечается истощаемость, замедление темпа деятельности, флуктуация внимания. Произвольная регуляция деятельности сохранна.

Память: выявляются легкие модально-неспецифические нарушения в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией (на всех уровнях семантической организации), введение стратегии запоминания и подсказок при воспроизведении полностью нормализуют память. Тест на запоминание и воспроизведение 12 слов: непосредственное воспроизведение  $8 + 4 = 12$  слов, отсроченное воспроизведение  $8 + 4 = 12$  слов. Посторонних влечений не отмечалось. Зрительная память по Бентону снижена в большей степени из-за фрагментарности восприятия – 12 из 15 (при норме 14–15). Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке в пределах нормы –  $6 + 4 = 10$  (норма 9–10).

Речь: спонтанная речь фразовая, правильная, речевая активность достаточная. В собственной речи отмечается отсутствие плавных артикуляторных переходов внутри слова, тенденция к послоговому произнесению. Изолированно пациент произносит звуки всех групп, но при увеличении речевой нагрузки отмечается смазанность и нечеткость речи. Просодия речи нарушена. Легкая дисфония. Речь интонационно сглажена. Объем артикуляционных движений языка неполный. Саливация усиливается при речевой нагрузке. На момент осмотра характер речевых нарушений – дизартрия. Беглость речи снижена: называние литеральных ассоциаций – 14 слов, категориальных ассоциаций – 7 слов. В речи отмечаются редкие литеральные персеверации (остаточные явления эфферентной моторной афазии?). Пациенту доступно понимание сложных фраз, логико-грамматических конструкций,

поговорок и метафор. Номинативная функция речи сохранена. Чтение осуществляется в среднем темпе, понимание прочитанного доступно. Письмо правой рукой затруднено из-за тремора, пишет левой рукой. Макрография. Звукобуквенный анализ не нарушен.

Праксис: орально-артикуляционный праксис не нарушен. Символический праксис без особенностей. Мануальный кинестетический праксис – пробы выполняет верно. Отмечается умеренные трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис, нарушение порядка в серии движений, замены стереотипом. Конструктивный праксис (рисование геометрических фигур) без патологии. Тест рисования часов: 9 баллов из 10 (норма).

Гнозис: сохранен. Мышление не нарушено. Серийный счет сохранен. Графомоторная проба не нарушена.

При тестировании по Краткой шкале психического статуса пациент набрал максимум 30 баллов, при тестировании по шкале оценки лобной дисфункции – 16 баллов (норма 16–18 баллов). Тест соединения цифр выполнил за 49 с (норма – 47 с), тест соединения цифр и букв – за 156 с (норма – 75 с), допустив при этом 2 ошибки (сбивался с программы).

Таким образом, можно говорить о нарушении нейродинамического компонента психической деятельности, менее выраженных нарушениях управляющих функций и речевых нарушениях, представленных в большей степени дизартрией.

Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (*рис.*). В левой лобной доле определяются очаги умеренно повышенного на DWI b1000 и T2-FLAIR МР-сигнала: два сливающихся в белом веществе (семиовальном центре) общими размерами  $11 \times 6$  мм, кортикально в верхнем отделе прецентральной извилины – до 7 мм. В правой гемисфере мозжечка определяется участок энцефаломалиции объемом около  $7 \text{ см}^3$ . В белом веществе больших полушарий отмечаются единичные глиозные очаги сосудистого генеза. Желудочковая система не расширена, не деформирована. Хиазмально-селлярная область, гипофиз не изменены. Срединные структуры не смещены. Субарахноидальное пространство умеренно расширено в области лобных и теменных борозд. Базальные цистернальные пространства не расширены. Краниовертебральный переход без особенностей. Заключение: перенесенные лакунарные инфаркты в левой лобной доле (ранний восстановительный период), формирующиеся кистозно-глиозные изменения правой гемисферы мозжечка постинсультного генеза. Минимальная церебральная микроангиопатия.

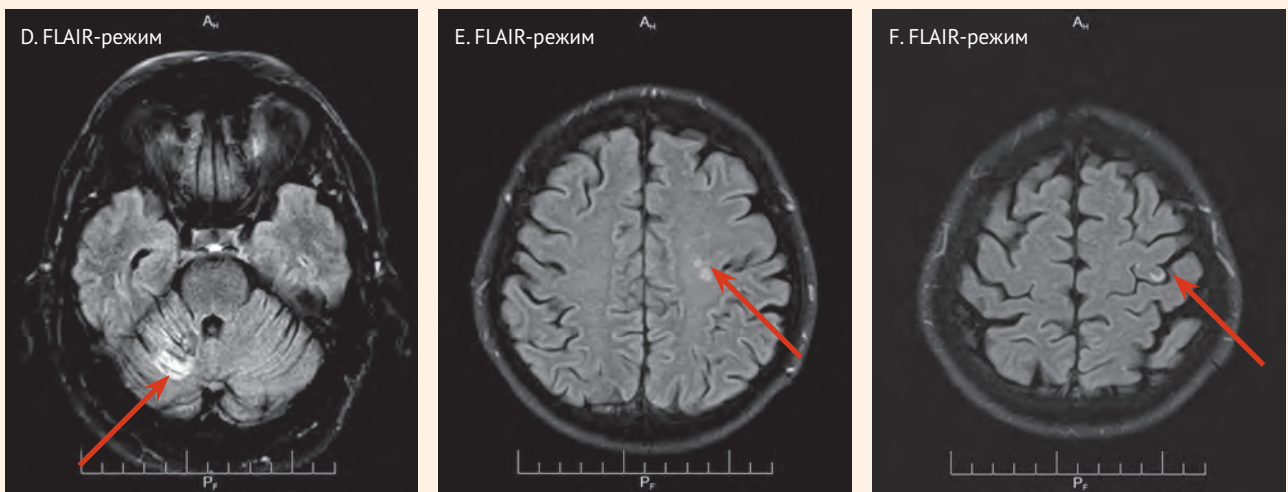
Клинический диагноз: состояние после ИИ в вертебробазилярном бассейне кардиоэмболической природы с вестибуло-атактическим синдромом, дизартрией, осложненного оставленным развитием гиперкинетического синдрома (тремора Холмса). Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4 сердечно-сосудистых осложнений, нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий вне пароксизма.

Рекомендовано продолжить прием препаратов: лозартан 25 мг 2 раза в день, бисопролол 2,5 мг утром,

- **Рисунок.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента К.
- **Figure.** Magnetic resonance imaging of the brain of patient K.



Стрелкой указана зона инфаркта в бассейне правой верхней мозжечковой артерии



Стрелками указаны зоны инфарктов в бассейне правой верхней мозжечковой артерии (D) и центральных корковых ветвей левой средней мозговой артерии (E, F)

аторвастатин 10 мг вечером, ривароксабан 20 мг вечером. Для коррекции тремора Холмса рекомендован прием топирамата, начиная с 25 мг на ночь, с постепенным повышением дозы. Одновременно, в связи с наличием речевого дефекта, пациенту был рекомендован прием Акатинола Мемантина по схеме: 1-я неделя – по 5 мг утром однократно, 2-я неделя – по 10 мг утром однократно, 3-я неделя – по 15 мг утром однократно и с 4-й недели – по 20 мг утром однократно.

Через 2 нед. пациент отметил небольшое уменьшение тремора, однако при этом выросла нечеткость речи, что было расценено как побочный эффект топирамата. Было решено продолжить назначенную терапию и оценить ее эффективность по достижении терапевтической дозы Акатинола Мемантина. Еще через месяц доза топирамата составила 25 мг 2 раза в день, а Акатинола – 20 мг 1 раз в день утром, пациент отметил улучшение в виде снижения амплитуды тремора, нарастание повседневной активности и значительное улучшение речи (сохранилась легкая сма-

занность речи при длительной речевой нагрузке). В связи с небольшим периодом наблюдения мы считали преждевременным считать окончательной оценку терапии, требуется более длительное наблюдение за пациентом.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай позволяет обсудить несколько вопросов. Первый вопрос касается причинно-следственных взаимоотношений ИИ и COVID-19. С нашей точки зрения, у данного пациента сама коронавирусная инфекция не явилась определяющей причиной сосудистой катастрофы. По всей видимости, COVID-19 способствовал декомпенсации сопутствующих факторов риска, имеющихся у больного. Из анамнеза известно, что больной не получал терапию по поводу АГ и не придавал значения эпизодам нарушения сердечного ритма. Возможно, тяжелое течение инфекционного заболевания послужило триггером патологического процесса, приведшего к кардиоэм-

болическому инсульту. COVID-19-связанная сердечная аритмия была впервые описана D. Wang et al., которые сообщили о ее развитии у 17% из 138 пациентов, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции [11]. В дальнейшем многие исследователи отмечали развитие аритмий у пациентов с тяжелым течением инфекции, обсуждая различные механизмы аритмогенеза, включающие гипоксию, вызванную прямым вовлечением легочной ткани, ишемию миокарда, электролитные нарушения и побочные эффекты лекарственных препаратов [12–14].

Второй вопрос касается отставленного развития необычного двигательного расстройства – тремора Холмса (ТХ) после перенесенного инсульта. ТХ – необычный вид тремора, характеризующийся сочетанием тремора покоя, постурального и интенционного тремора. Сочетание всех видов тремора послужило возникновению неформального определения этого гиперкинеза – «тремор треморов». Дрожание характеризуется низкой частотой, обычно 3–4,5 Гц, большой амплитудой, нерегулярностью и вовлечением не только дистальных, но и в значительной степени проксимальных отделов конечности. Обычно данный гиперкинез наблюдается в одной руке и нередко сопровождается дисметрией и дисдиадохокinezом. ТХ – достаточно редкий симптом, поэтому в литературе отсутствуют описания крупных исследований этого расстройства, в основном он описывается в небольших сериях клинических случаев.

Согласно консенсусному заключению Общества двигательных расстройств (Movement Disorders Society, MDS) по тремору от 1998 г., выделены следующие критерии ТХ [15]:

- тремор покоя и действия нерегулярного характера. Может отмечаться постуральный тремор. Тремор не так ритмичен, как другие виды тремора;
- низкая частота, обычно менее 4,5 Гц;
- отставленная во времени манифестация (от 4 нед. до 2 лет) по отношению к моменту повреждения (например, ОНМК).

Таким образом, тремор, имеющийся у нашего пациента, соответствует всем критериям ТХ.

Название этого тремора долгое время было предметом споров, употреблялись следующие термины – «рубальный тремор», «мезенцефальный тремор», «таламический тремор», однако использование названия анатомических структур нередко вводило в заблуждение, так как в литературе появлялось все больше описаний феноменологически сходного тремора при поражениях различной локализации. Чтобы избежать названий, включающих топографическое описание, был окончательно утвержден термин «тремор Холмса». Именно Gordon Holmes в 1904 г. описал серию пациентов с низкочастотным тремором, имеющимся в покое и усиливающимся при удержании позы и при движении. Существует мнение, что сходный тремор был описан еще раньше, в 1898 г., Moriz Benedikt как вторичный по отношению к инфаркту среднего мозга [16].

Наиболее крупный ретроспективный анализ ТХ был опубликован в 2016 г. [17], где была проанализирована медицинская документация из нескольких неврологических клиник, специализирующихся на изучении экстрапирамидных расстройств, почти за 20 лет. Было выявлено

29 пациентов с ТХ, наиболее частыми причинами развития которого были цереброваскулярные заболевания – 48,3% (ишемические или геморрагические), черепно-мозговая травма – 17,24%, другие причины – 34,5%. Среди других причин отмечались рассеянный склероз, оппортунистические инфекции на фоне синдрома иммунодефицита, опухоли. У всех пациентов отмечалось по крайней мере одно ассоциированное неврологическое проявление, среди которых наиболее частыми были: гемипарез у 18 (62%), атаксия у 15 (51,7%), гипестезия у 8 (27,58%), дизартрия (24,1%) и дистония у 7 (24,1%) с вовлечением той же области тела, что и тремор. Что касается черепно-мозговой иннервации, чаще (24,1%) отмечалось поражение глазодвигательного нерва. Количество ассоциированных неврологических проявлений у каждого больного варьировало от 1 до 5. Вне зависимости от этиологии повреждения нейровизуализационное исследование в подавляющем большинстве случаев (82,7% пациентов) выявляло поражение таламуса, среднего мозга или мозжечка [17, 18], реже встречалось поражение моста или продолговатого мозга [19].

Патофизиология ТХ не вполне ясна, очевидно, что этот гиперкинез имеет много общего как с паркинсоническим, так и с мозжечковым тремором. Длительное время считалось, что ТХ является результатом сочетанного нарушения nigrostriарной дофаминергической системы (ответственной за тремор покоя) и поражения мозжечково-таламических связей (ответственных за тремор действия, в том числе интенционный) [15, 20]. Однако позже в ряде работ с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ, англ. Single-photon emission computed tomography – SPECT) было показано, что пресинаптическое повреждение дофаминергического пути не является облигатным для развития ТХ, а в этих случаях отсутствовал эффект от приема препаратов леводопы [21].

Как уже говорилось, анализ пациентов с ТХ выявляет поражения различных анатомических областей. Такую топическую гетерогенность можно объяснить тем, что данный симптомокомплекс связан с вовлечением в патологический процесс одного или нескольких нейрональных контуров (кругов), т. е. с функциональными нарушениями в нескольких нейронных сетях [22, 23]. В этом контексте представляет интерес описание случая ТХ, при котором удалось визуализировать два нейрональных пути и их одностороннее нарушение в результате ипсилатерального кровоизлияния в ствол мозга. Нейровизуализационное исследование (ОФЭКТ и диффузионно-тензорная МРТ) пациентки с ТХ, возникшим спустя 9 мес. после перенесенного pontинного и мезенцефального кровоизлияния, вызванного каверномой, продемонстрировало не только наличие дофаминергического дефицита в базальных ганглиях, но и нарушения в ипсилатеральном медиальном пучке переднего мозга, проекционных путей верхней и средней ножек мозжечка [23].

Одним из функциональных кругов, которому придается ключевое значение в генезе ТХ, является треугольник Гейна – Молларе, представляющий собой систему, образованную зубчатыми ядрами мозжечка, красными ядрами среднего мозга, нижними ядрами оливы продолговатого

мозга и связывающими их волокнами (денто-рубромедиальный путь) [24]. Наличие латентного периода между возникновением очага поражения и манифестацией тремора свидетельствует о перестройке центральных путей и роли патологической пластичности мозга в патогенезе ТХ [25].

В приведенном клиническом случае у пациента развились сочетанные речевые нарушения в виде акустико-мнестической, эфферентной моторной афазии и дизартрии. На момент осмотра через 3 мес. после ИИ афатические расстройства в большей степени регрессировали, сохранялись лишь остаточные легкие проявления эфферентной моторной афазии в виде редких литеральных perseverаций. Явления дизартрии сохранялись и дезадаптировали пациента. В составе специфической терапии речевых нарушений больному был назначен Акатинол Мемантин, неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов.

Различные фармакологические препараты, используемые при лечении речевых нарушений, воздействуют непосредственно на речевой дефект или опосредованно за счет улучшения внимания и (или) рабочей памяти, необходимых для нормального речевого функционирования. Возбуждающим нейромедиатором в ЦНС является глутамат. При ишемических поражениях головного мозга нарушается регуляция уровня глутамата, что приводит к гибели нейронов. Особенно важным этот момент становится в зоне ишемической полутени. Применение определенных препаратов позволяет воздействовать на глутаматные рецепторы и восстановить физиологическое равновесие уровня глутамата в синапсах [26]. Мемантин в клинически значимой дозе увеличивал уровень нейротрофического фактора в лимбической коре. Этот эффект был выше при более высоких дозах мемантина. Таким образом, в исследованиях на животных его безопасность была установлена и подтверждена клинически [27]. A. Dogan et al. показали эффективность мемантина для предупреждения повреждения нейронов в случае очаговой церебральной ишемии. В этом исследовании у крыс вызывалась окклюзия средней мозговой артерии в течение одного часа. 20 мг/кг мемантина или физиологического раствора (группа контроля) инъецировали внутривентрикулярно через 5 мин. после индукции ишемии. Введение мемантина 20 мг/кг статистически значимо уменьшало объем ишемического повреждения ( $p < 0,01$ ) [28].

В исследовании, проведенном C. Volbracht et al., нейропротективные свойства мемантина были подтверждены на различных моделях эксайтотоксичности *in vitro* и *in vivo*. Как и ожидалось, мемантин оказал защитное действие в отношении нейронов в органотипических срезах гиппокампа или диссоциированных культурах от прямой индуцированной NMDA эксайтотоксичности. Тем не менее более низкие концентрации мемантина были также эффективны в нейронных (кортикальные нейроны и мозжечковые клетки) моделях стресса, вызывающих стимуляцию выделения эндогенного глутамата. Кроме того, мемантин уменьшал летальность и повреждение головного мозга *in vivo* в модели неонатальной гипоксии-ишемии [29].

Клинический опыт использования Акатинола Мемантина в восстановительном периоде ОНМК был представлен

в работе В.А. Парфенова и др. [30]. У пациентов, принимавших Акатинол Мемантин, отмечался более быстрый и выраженный регресс когнитивных расстройств по всем используемым нейропсихологическим тестам по сравнению с контрольной группой. Приведенные данные согласуются с предположением о том, что использование Акатинола Мемантина в восстановительном периоде после ИИ способствует не только уменьшению выраженности когнитивных расстройств, но и в целом регрессу инвалидизации вследствие неврологических нарушений [30].

При обсуждении нашего клинического случая особый интерес представляет работа, проведенная Е.В. Лукьянчук и др., где было показано выраженное влияние Акатинола Мемантина на восстановление высших психических функций, в том числе и речи, у пациентов с левополушарными инсультами [31]. Через 1,5 мес. приема препарата пациенты достигали пика улучшения, что выражалось в максимальном приросте баллов по данным нейропсихологического тестирования, показателям спектрального анализа электроэнцефалографии и уровня постоянных потенциалов мозга. Наибольший прирост баллов наблюдался при нарушении речевых доминантных функций по сравнению с невербальными и субдоминантными функциями. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что Акатинол Мемантин наиболее эффективен при максимально раннем назначении после мозговой катастрофы. По всей видимости, своевременно начатая комплексная терапия с применением Акатинола Мемантина активирует резервные возможности пораженного полушария [31–33].

Эффективность мемантина в отношении речевых функций была показана и у детей при ювенильной миоклонической эпилепсии. В исследовании Д.Е. Зайцева и др. наиболее значимыми результатами медикаментозного лечения Акатинолом Мемантином задержки психоречевого развития у детей с ювенильной миоклонической эпилепсией явилось улучшение речевой функции, а именно улучшение звукопроизношения и уменьшение темповых нарушений речи [34], что согласуется с положительным эффектом в отношении звукопроизношения и у нашего пациента. Следовательно, вполне оправданным является использование Акатинола Мемантина в комплексной терапии постинсультных речевых нарушений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье рассматривается клинический случай, когда коронавирусная инфекция послужила триггером развития ОНМК у пациента, не получавшего профилактическую терапию при наличии нескольких сосудистых факторов риска. Особый интерес представляет возникновение в отставленном периоде редкого гиперкинетического расстройства – тремора Холмса. Помимо этого, необходимо отметить положительное влияние Акатинола Мемантина на речевые нарушения, развившиеся у пациента после ИИ.



Поступила / Received 23.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2021

Принята в печать / Accepted 20.05.2021

- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Klok F.A., Kruijff M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Ornello R., Sacco S. Ischemic Stroke Epidemiology During the COVID-19 Pandemic: Navigating Uncharted Waters With Changing Tides. *Stroke.* 2020;51(7):1924–1926. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030791>.
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghighi A., Ciccone A. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;15(5):540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C., Ay H., Liebeskind D.S., Kase C.S. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. (Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113.)
- Dherange P., Lang J., Qian P., Oberfeld B., Sauer W.H., Koplan B., Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002>.
- Преображенская И.С. Неврологические проявления COVID-19. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(23):50–55. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie\\_proyavleniya\\_covid19.html](https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie_proyavleniya_covid19.html).
- Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Соколов М.А., Измайлов И.А., Тарамкин Р.Б. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский совет.* 2020;(8)18–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-18-25>.
- Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;(13 Suppl. 3):2–23. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>.
- Deuschl G., Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord.* 2002;17(3 Suppl.):S41–S48. <https://doi.org/10.1002/mds.10141>.
- Raina G.B., Cersosimo M.G., Folgar S.S., Giugni J.C., Calandra C., Paviolo J.P. et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology.* 2016;86(10):931–938. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002440>.
- Brittain J.S., Jenkinson N., Holland P., Joundi R.A., Green A.L., Aziz T.Z. Development of Holmes' tremor following hemi-cerebellar infarction. *Mov Disord.* 2011;26(10):1957–1959. <https://doi.org/10.1002/mds.23704>.
- Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
- Gajos A., Bogucki A., Schinwelski M., Sołtan W., Rudzińska M., Budrewicz S. et al. The clinical and neuroimaging studies in Holmes tremor. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(5):360–366. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01319.x>.
- Gajos A., Budrewicz S., Koszewicz M., Bienkiewicz M., Dąbrowski J., Kuśmierk J. et al. Is nigrostriatal dopaminergic deficit necessary for Holmes tremor to develop? The DaTSCAN and IBZM SPECT study. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(11):1389–1393. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1780-1>.
- Joutsa J., Shih L.C., Fox M.D. Mapping holmes tremor circuit using the human brain connectome. *Ann Neurol.* 2019;86(6):812–820. <https://doi.org/10.1002/ana.25618>.
- Seidel S., Kasprian G., Leutmezer F., Prayer D., Auff E. Disruption of nigrostriatal and cerebellothalamic pathways in dopamine responsive Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):921–923. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.146324>.
- He J.M., He J., Lin H.X., Wang N., Lin Y. Holmes tremor with impairment of the Guillain-Mollaret triangle following medullary hemorrhage. *Neural Sci.* 2018;39(7):1305–1306. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3289-2>.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. М.: Атмосфера; 2011. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/drozhatelnye-giperkinezy>.
- Wilcock G.K. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol.* 2003;2(8):503–505. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00486-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00486-1).
- Jain K.K. *The Handbook of Neuroprotection.* Springer Science+Business Media; 2011. 857 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9465-6>.
- Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
- Volbracht C., van Beek J., Zhu C., Blomgren K., Leist M. Neuroprotective properties of memantine in different in-vitro and in-vivo models of excitotoxicity. *Eur J Neurosci.* 2006;23(10):2611–2622. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04787.x>.
- Парфенов В.А., Чердак М.А., Вахнина Н.В., Вербицкая С.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(25):17–22. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2504>.
- Лукьянюк Е.В., Малюкова Н.Г., Шкловский В.М., Саядян Х.С. Опыт применения акинола мемантина в резидуальном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(12–2):28–33. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psihiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/12/031997-72982010125>.
- Коберская Н.Н. Коррекция постинсультных речевых нарушений у пациента с кардиальной и цереброваскулярной патологией. *Эффективная фармакотерапия. Неврология.* 2016;(4):20–29. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/korreksiya\\_postinsulnykh\\_rechevykh\\_narusheniy\\_u\\_patsienta\\_s\\_kardialnoy\\_i\\_tserebrovaskulyarnoy\\_pato.html](https://umedp.ru/articles/korreksiya_postinsulnykh_rechevykh_narusheniy_u_patsienta_s_kardialnoy_i_tserebrovaskulyarnoy_pato.html).
- Коберская Н.Н. Постинсультные нарушения речи: современные подходы к терапии афазий. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(3):225–235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-225-235>.
- Макаров И.В., Зайцев Д.Е. *Психические расстройства при эпилепсии у детей (диагностика и лечение).* СПб.; 2006. 27 с.

## References

- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Klok F.A., Kruijff M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Ornello R., Sacco S. Ischemic Stroke Epidemiology During the COVID-19 Pandemic: Navigating Uncharted Waters With Changing Tides. *Stroke.* 2020;51(7):1924–1926. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030791>.
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghighi A., Ciccone A. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;15(5):540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.



9. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.1127>.
10. Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C., Ay H., Liebeskind D.S., Kase C.S. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.
11. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. (Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113.)
12. Dherange P., Lang J., Qian P., Oberfeld B., Sauer W.H., Koplan B., Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002>.
13. Preobrazhenskaya I.S. Neurological Manifestations of COVID-19. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(23):50–55. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie\\_proyavleniya\\_covid19.html](https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie_proyavleniya_covid19.html).
14. Pizova N.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Sokolov M.A., Izmaylov I.A., Taramakin R.B. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(8):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/https://doi.org/10.21518/2079-701X2020-8-20-27>.
15. Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;(13 Suppl. 3):2–23. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>.
16. Deuschl G., Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord.* 2002;17(3 Suppl.):S41–S48. <https://doi.org/10.1002/mds.10141>.
17. Raina G.B., Cersosimo M.G., Folgar S.S., Giugni J.C., Calandra C., Paviolo J.P. et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology.* 2016;86(10):931–938. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002440>.
18. Brittain J.S., Jenkinson N., Holland P., Joundi R.A., Green A.L., Aziz T.Z. Development of Holmes' tremor following hemi-cerebellar infarction. *Mov Disord.* 2011;26(10):1957–1959. <https://doi.org/10.1002/mds.23704>.
19. Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
20. Gajos A., Bogucki A., Schinwelski M., Sołtan W., Rudzińska M., Budrewicz S. et al. The clinical and neuroimaging studies in Holmes tremor. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(5):360–366. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01319.x>.
21. Gajos A., Budrewicz S., Koszewicz M., Bieńkiewicz M., Dąbrowski J., Kuśmierk J. et al. Is nigrostriatal dopaminergic deficit necessary for Holmes tremor to develop? The DaTSCAN and IBZM SPECT study. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(11):1389–1393. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1780-1>.
22. Joutsa J., Shih L.C., Fox M.D. Mapping holmes tremor circuit using the human brain connectome. *Ann Neurol.* 2019;86(6):812–820. <https://doi.org/10.1002/ana.25618>.
23. Seidel S., Kasprian G., Leutmezer F., Prayer D., Auff E. Disruption of nigrostriatal and cerebellothalamic pathways in dopamine responsive Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):921–923. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.146324>.
24. He J.M., He J., Lin H.X., Wang N., Lin Y. Holmes tremor with impairment of the Guillain-Mollaret triangle following medullary hemorrhage. *Neurol Sci.* 2018;39(7):1305–1306. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3289-2>.
25. Illarionovskiy S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. *Trembling hyperkinesia.* Moscow: Atmosfera; 2011. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/drozhatelnye-giperkinezy>.
26. Wilcock G.K. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol.* 2003;2(8):503–505. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00486-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00486-1).
27. Jain K.K. *The Handbook of Neuroprotection.* Springer Science+Business Media; 2011. 857 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9465-6>.
28. Dogan A., Eras M.A., Rao V.L., Dempsey R.J. Protective effects of memantine against ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s007010050491>.
29. Volbracht C., van Beek J., Zhu C., Blomgren K., Leist M. Neuroprotective properties of memantine in different in-vitro and in-vivo models of excitotoxicity. *Eur J Neurosci.* 2006;23(10):2611–2622. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04787.x>.
30. Parfenov V.A., Cherdak M.A., Vakhnina N.V., Verbitskaya S.V., Nikitina L.Yu. Cognitive impairments in patients with prior ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(25):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2504>.
31. Luk'ianuk E.V., Maliukova N.G., Shklovskii V.M., Saïadian Kh.S. The use of akatinol memantine in the residual phase of stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(12–2):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/12/031997-72982010125>.
32. Koberskaya N.N. Correction of Post-Stroke Speech Disorders in Patient with Cardiac and Cerebrovascular Pathology. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya = Effective Pharmacotherapy. Neurology.* 2016;(4):20–29. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/korreksiya\\_postinsultnykh\\_rechevykh\\_narusheniy\\_u\\_patsienta\\_s\\_kardialnoy\\_i\\_tserebrovaskulyarnoy\\_pato.html](https://umedp.ru/articles/korreksiya_postinsultnykh_rechevykh_narusheniy_u_patsienta_s_kardialnoy_i_tserebrovaskulyarnoy_pato.html).
33. Koberskaya N.N. Post-stroke speech disorders: modern approaches to the treatment of aphasia. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(3):225–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-225-235>.
34. Makarov I.V., Zaytsev D.E. *Mental disorders in children who have epilepsy (diagnosis and treatment).* St Petersburg; 2006. 27 p. (In Russ.)

### Информация об авторах:

**Обухова Анастасия Васильевна**, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. В.Н. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [nasta-duk@yandex.ru](mailto:nasta-duk@yandex.ru)

**Коберская Надежда Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. В.Н. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник, Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**Артемьев Дмитрий Валерьевич**, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [artemev1966@yandex.ru](mailto:artemev1966@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Anastasia V. Obukhova**, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [nasta-duk@yandex.ru](mailto:nasta-duk@yandex.ru)

**Nadejda N. Koberskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Senior Researcher, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov St., Moscow, 129226, Russia; [koberskaya\\_n\\_n@mail.ru](mailto:koberskaya_n_n@mail.ru)

**Dmitriy V. Artemev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology with Reflexology and Manual Therapy Module, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [artemev1966@yandex.ru](mailto:artemev1966@yandex.ru)