

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

С.Г. Щербак^{1, 2}, А.С. Голота¹, Т.А. Камилова¹, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, С.В. Макаренко^{1, 2}¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Чаще всего COVID-19 проявляется как респираторное заболевание, однако растущий массив клинических данных показывает, что неврологические симптомы и осложнения вносят значительный вклад в клинический спектр заболевания, особенно у пациентов с тяжёлым течением инфекции. Воздействие на общественное здоровье отдалённых (или даже пожизненных) последствий заболевания может быть намного больше, чем острые проявления инфекции SARS-CoV-2. По мере развития пандемии количество неврологических проявлений как части клинического спектра заболевания увеличилось. Разнообразные неврологические проявления COVID-19 варьируют от лёгких симптомов (миалгия, головная боль, утомляемость, головокружение, anosmia, ageusia) до более тяжёлых проявлений, таких как энцефалопатия, энцефалит, острая и хроническая полинейропатия. Неврологические симптомы и осложнения COVID-19 не обязательно требуют прямого инфицирования структур периферической или центральной нервной системы, а могут возникать вторично по отношению к тяжёлой системной реакции в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 вне нервной системы. Нейротоксичность инфекции SARS-CoV-2 может быть вторичной по отношению к иммуноопосредованному патогенезу и дисфункции коагуляции. Для обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; неврологические осложнения; инфекция; энцефалопатия; полинейропатия; гиперкоагуляция; тромбоз.

Как цитировать

Щербак С.Г., Голота А.С., Камилова Т.А., Вологжанин Д.А., Макаренко С.В. Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 3. 154–180.

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19

Sergey G. Scherbak^{1, 2}, Aleksandr S. Golota¹, Tatyana A. Kamilova¹, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg City Hospital № 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Most commonly, COVID-19 presents as a respiratory disease, but a growing body of clinical evidence shows that neurological symptoms and complications contribute significantly to the clinical spectrum of the disease, especially in patients with severe disease. The public health impact of the long-term (or even life-long) consequences of the disease may be much greater than the acute manifestations of SARS-CoV-2 infection. As the pandemic has evolved, the number of neurological manifestations as part of the clinical spectrum of the disease has increased. The diverse neurological manifestations of COVID-19 range from mild symptoms (myalgia, headache, fatigue, dizziness, anosmia, ageusia) to more severe manifestations such as encephalopathy, encephalitis, acute and chronic polyneuropathy. Neurological symptoms and complications of COVID-19 do not necessarily require direct infection of structures in the peripheral or central nervous system, but may occur secondary to a severe systemic reaction to SARS-CoV-2 infection outside the nervous system. The neurotoxicity of SARS-CoV-2 infection may be secondary to immune-mediated pathogenesis and coagulation dysfunction. To substantiate the therapeutic choice, it is necessary to study the pathophysiological processes and clinical trials.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; neurological complications; infection; encephalopathy; polyneuropathy; hypercoagulability; thrombosis.

To cite this article

Sherbak SG, Golota AS, Kamilova TA, Vologzhanin DA, Makarenko SV. Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(3):154–180. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab109952>

Received: 22.07.2022

Accepted: 22.08.2022

Published: 08.09.2022

Список сокращений

ВИТТ — вакциноиндуцированный тромбоз с тромбоцитопенией

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких

ОИТ — отделение интенсивной терапии

MPT — магнитно-резонансная томография

СМЖ — спинномозговая жидкость

ЦНС — центральная нервная система

СМАР (compound muscle action potential) — потенциал комплексного мышечного действия

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 года

DMN (default mode network) — сеть пассивного режима работы головного мозга

PSW (positive sharp waves) — положительная острая волна

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — коронавирус-2 тяжёлого острого респираторного синдрома

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, глобальной пандемией, и с тех пор во всём мире зарегистрированы 591 683 619 случаев заболевания и 6 443 306 смертельных исходов (по состоянию на 16.08.2022) [1]. Коронавирус SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-вирус из семейства Coronaviridae с двухслойной фосфолипидной капсулой, содержащей шиповидный S(spike)-белок. SARS-CoV-2 получает доступ в клетку благодаря взаимодействию своего S-белка с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting-enzym 2), который обнаружен во многих тканях, включая нервные. Появление и повсеместное распространение высококонтагиозных мутантных вирусных штаммов, таких как B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) и B.1.1.529 (Omicron), продолжают представлять собой глобальную угрозу. Неврологическое поражение зарегистрировано у 30–50% всех инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [2]. У части больных COVID-19 (далее COVID) приводит к долгосрочным последствиям, которые оказывают существенное влияние на качество жизни. Синдром постострого (он же долгий, длинный, хронический) COVID (long COVID) включает в себя стойкие симптомы и/или отсроченные или долгосрочные осложнения инфекции SARS-CoV-2 в течение ≥ 4 нед с момента появления симптомов COVID. Симптомы длинного COVID разнообразны и широко варьируют: они могут быть одиночными, множественными, постоянными, преходящими или флуктуирующими, и их характер может меняться с течением времени. Механизмы пост-COVID-синдрома: состояние гиперкоагуляции, альтернативный путь ренин-ангиотензиновой системы, кардиоэмболия и связанная с COVID кардиопатия, повреждение вирусом SARS-CoV-2 сосудисто-нервного блока [3]. Оценка состояния пациента должна включать в себя выявление физических, когнитивных, психологических и психиатрических симптомов, а также функциональных способностей. К симптомам длинного COVID относятся неврологические осложнения [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID

С начала пандемии у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, наблюдались разнообразные неврологические проявления, наиболее важными среди которых были острые нарушения мозгового кровообращения, а также широкий спектр центральных (энцефалопатия с подкорковым дефицитом, характеризующимся нарушением внимания и исполнительной функции), периферических (аносмия/дисгевзия, полинейропатии, миопатии, миеломенингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре и его вариант — синдром Миллера-Фишера, поражающий черепные нервы) и психокогнитивных нарушений. Проспективное исследование госпитализированных пациентов, проведённое в течение первых 2 нед после постановки диагноза COVID, выявило неврологические явления у 48,6% пациентов, достоверно ассоциированные с тяжёлым течением COVID в дебюте (OR=3,13) и более высокой смертностью (OR=2,56). Утомляемость (77%), головные боли (30%), миалгии (22%), головокружение (7,0%), головная боль и головокружение как комбинированное проявление (12%), нарушения вкуса (51%) и обоняния (59%), нарушение сознания (5%) — наиболее частые неврологические симптомы у пациентов с COVID. Нарушения сознания чаще отмечались у пациентов с тяжёлой или крайне тяжёлой формой COVID, чем при COVID лёгкой или средней степени тяжести (12 против 3%), и у невыживших в сравнении с выжившими (21 против 1%) [5, 6]. У некоторых SARS-CoV-2-положительных пациентов наблюдались атаксия, миопатия, судороги, нарушение зрения, невралгия, вегетососудистая дистония, эпилептические припадки, двигательные расстройства и неврит зрительного нерва [7, 8]. Тяжёлые неврологические синдромы встречаются реже: инсульт — 2,4%, энцефалит — 2,0%, энцефалопатия — 1,5%, поперечный миелит — 1,0%, синдром Гийена-Барре — 0,7%. У значительного числа пациентов сохранялись неврологические симптомы в течение 90 дней после

выписки из отделения COVID [9]. Пациенты с деменцией, особенно с сосудистой формой патологии, подвергаются повышенному риску заражения SARS-CoV-2 в сравнении с пациентами без деменции. Повышенный риск заражения SARS-CoV-2 у пациентов с деменцией объясняется когнитивными симптомами, вызывающими трудности в соблюдении защитных процедур [10]. Неврологические проявления отмечены даже у пациентов с COVID в крайне тяжёлом состоянии [11]. Обзор литературы Y. Leven и J. Bösel [12] показал, что любое неврологическое проявление инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с повышением смертности. Аналогичный вывод был сделан в результате проспективного исследования, продемонстрировавшего значимую связь между неврологическими событиями у пациентов с COVID, тяжёлым течением заболевания при поступлении в больницу и повышенной смертностью [6].

Помимо неврологических проблем, COVID ассоциирован с различными психиатрическими проблемами [2, 13], включая депрессию, тревожность и, реже, психотические расстройства. Многие пациенты, выздоровевшие от COVID, продолжают испытывать не только физические (усталость, одышка, кашель, сердцебиение), но и когнитивные симптомы («мозговой туман», ослабление концентрации внимания и памяти) в течение значительного периода времени [14, 15]. Симптомы, о которых обычно сообщают пациенты после COVID, включая утомляемость, нарушения сна, тревожность и депрессию, хорошо соответствуют объективным результатам нейропсихологического тестирования, особенно у госпитализированных больных [16].

Наличие сопутствующих хронических неврологических заболеваний, таких как предшествовавший инсульт, когнитивные расстройства или нервно-мышечные и спинальные заболевания, независимо предсказывает риск смерти пациентов с инфекцией SARS-CoV-2: в частности, заболевание центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе увеличивает внутрибольничную смертность в 5 раз [17].

Для изучения спектра неврологических проявлений COVID, факторов риска, сопутствующих заболеваний и исходов создан международный регистр пациентов с COVID и неврологическими симптомами, признаками или диагнозами (нейро-COVID) [18]. Преимуществом такого регистра является исследование большой выборки пациентов с нейро-COVID из разных стран с использованием единых диагностических критериев и стандартизированных методов. E. Veghi и соавт. [19] на основе данных регистра провели крупнейшее международное когортное исследование, включавшее шестимесячное наблюдение за взрослыми пациентами с нейро-COVID, с целью сопоставить исход нейро-COVID при выписке из больницы и через 6 мес с профилем пациентов (сопутствующие заболевания, общие и неврологические данные во время острой фазы) и найти предикторы исхода. Установлено, что неврологические осложнения COVID оказывают существенное влияние на исход заболевания. Персистенция неврологических симптомов обнаружена через 6 мес после острой фазы

COVID у 29% госпитализированных и у 24% негоспитализированных пациентов, наиболее распространёнными из которых были локальная или генерализованная двигательная слабость и когнитивные нарушения. Развитие инсульта или атаксии, госпитализация в отделения интенсивной терапии (ОИТ) и функциональные нарушения при выписке были предикторами худшего шестимесячного исхода. Полученные данные подтверждают, что тяжесть течения острого COVID и некоторые неврологические осложнения являются значимыми долгосрочными прогностическими предикторами [19]. В большой ретроспективной когорте ($n=236\ 379$) с использованием данных из сети электронных медицинских карт [2] частота психоневрологических диагнозов через 6 мес после острой фазы COVID составила 34% (13% пациентов впервые получили такой диагноз). Наиболее распространёнными неврологическими осложнениями были инсульт (2,7%), деменция (0,7%) и паркинсонизм (0,1%).

В проспективном исследовании 4182 случаев COVID неврологические симптомы сохранялись у 558 участников (13%) не менее 28 дней, у 189 (4,5%) — в течение ≥ 8 нед, у 95 (2,3%) — в течение ≥ 12 нед [20]. Наиболее распространёнными были утомляемость (98%), головная боль (83%), одышка (88%) и мышечные боли (87%), и они чаще встречались с увеличением возраста и индекса массы тела, особенно у женщин. Наличие >5 симптомов в течение первой недели болезни ассоциировано с длительными жалобами в период наблюдения (4 мес от появления первых симптомов COVID) [21]. Стойкие постгоспитальные симптомы, в том числе потеря памяти (34%), нарушения концентрации внимания и сна (28 и 30% соответственно), зарегистрированы в моноцентровом исследовании 279 пациентов с COVID [22]. В исследовании 1733 выписанных пациентов со средним периодом наблюдения 6 мес наиболее распространёнными стойкими симптомами были утомляемость или мышечная слабость (63%) и проблемы со сном (26%) [23]. Среди негоспитализированных лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, у 12% отмечалась дизосмия, у 10% — дисгевзия [24]. В проспективном когортном исследовании J.K. Logue и соавт. [25] о наиболее распространённых симптомах, таких как утомляемость и потеря обоняния или вкуса, через 6 мес после выписки из больницы сообщили 33% выздоровевших от COVID. Сохранение функциональной нетрудоспособности и осложнений через 6 мес наблюдения, часть из которых возникла уже после острой фазы COVID, свидетельствует о том, что пациенты с неврологическими проявлениями в острой фазе заболевания должны находиться под наблюдением для предупреждения отдалённых осложнений и преждевременной смерти [19].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ассоциация психоневрологических симптомов с инфекцией SARS-CoV-2 ставит вопрос о потенциальном долгосрочном воздействии вируса на нервную систему, его

молекулярной основе и потенциальном риске повреждения нейронов, связанного с последующим развитием нейродегенеративных заболеваний. Развитие неврологических осложнений, вероятно, обусловлено многими факторами, затрагивающими различные патофизиологические механизмы. Основные гипотезы, объясняющие неврологические осложнения у пациентов с COVID, рассматривают механизмы, связанные с прямой инфекцией вируса в нервные клетки, нарушением гематоэнцефалического интерфейса, действием периферических цитокинов на эндотелий головного мозга или аутоиммунным ответом (антинейрональными антителами, как при аутоиммунном энцефалите) [26].

Головная боль, головокружение и нарушение сознания, часто наблюдаемые у пациентов с COVID, необязательно предполагают инфекцию нервных структур, и могут возникать через косвенные механизмы нейропатогенности, например, как следствие дыхательной недостаточности, гипоксии, гипотонии, обезвоживания и лихорадки во время сепсиса, цереброваскулярного или иммуноопосредованного повреждения головного мозга [5, 27]. Ранее привлечение неврологов к лечению пациентов с COVID и стандартизированные международные регистры, такие как Lean European Open Survey for SARS-CoV-2 Infected Patients (LEOSS) [28], помогут прояснить клиническую значимость этой темы и оценить влияние инфекции SARS-CoV-2 на неврологические состояния, и наоборот [5].

Нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2

Прямая инвазия SARS-CoV-2 в ЦНС может происходить либо гематогенным, либо нейрональным путём. Гематогенным путём вирусы могут попадать в кровоток за счёт повышенной проницаемости кровеносных сосудов и разрушения эндотелия, а затем проникать в головной мозг одним из нескольких путей: инвазией эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), парацеллюлярной трансмиграцией, пересечением гематоликворного барьера или инфицированием лейкоцитов, способных проходить через ГЭБ (механизм «тройного коня») [29].

Экспрессия рецептора ACE2 обнаружена на нейронах и глиальных клетках нескольких структур головного мозга, включая кору головного мозга, стриатум, заднюю область гипоталамуса, чёрную субстанцию (*substantia nigra*) и ствол головного мозга. Вирусная инфекция попадает из обонятельного эпителия через решётчатую пластинку решётчатой кости в субарахноидальное пространство. Аксональный транспорт и трансинаптический перенос заключаются в передаче инфекции из периферических нервных окончаний и распространении по нейронам обонятельной луковицы, тройничного или блуждающего нерва в дыхательном или желудочно-кишечном тракте соответственно. При инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС через кровоток или лимфатическую систему миграция вируса через эндотелий головного мозга может происходить путём прямого инфицирования эндотелия микрососудов головного мозга и проникновения вируса в паренхиму ЦНС, или эндоцитоза

через инфицированные вирусом лейкоциты, или благодаря разрушению плотных контактов между эндотелиальными клетками микрососудов мозга. Все эти пути могут привести к неврологическому поражению путём прямого инфицирования периферической или центральной нервной системы. Вирус SARS-CoV-2 обнаружен в спинномозговой жидкости (СМЖ) некоторых пациентов с COVID-ассоциированным менингитом/энцефалитом [5].

Прямой путь вирусной нейроинвазии головного мозга проходит через обонятельный эпителий с последующим распространением вируса посредством аксонального транспорта в обонятельную луковицу, откуда он может трансинаптически распространяться с использованием ретроградного и антероградного транспорта в другие области мозга [30]. SARS-CoV-2 выявлен в обонятельной луковице и периваскулярных областях продолговатого мозга [31]. В качестве альтернативы вирус может пройти из обонятельного эпителия через обкладочные нейроэпителиальные клетки непосредственно в СМЖ, окружающую обонятельные нервные пучки и обонятельную луковицу [32]. Этот транснейронный путь поражения ЦНС подтверждается обнаружением большего количества вирусных частиц SARS-CoV-2 и связанных с ними повреждений в обонятельных сенсорных нейронах и обонятельной луковице, чем в стволе мозга [33]. Повреждение нейронов вирусом SARS-CoV-2 как механизм обонятельных расстройств дополнительно подтверждается сообщениями об аномалиях обонятельных луковиц, выявляемых методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая микрокровоизлияния и отёки, наблюдаемые у пациентов с COVID и anosmией [34, 35]. Другие исследования показали уменьшение объёмов обонятельной луковицы, свидетельствующее о её атрофии [36, 37]. Н. Аккара и колл. [38] обнаружили ассоциацию между морфологией обонятельной луковицы и нарушениями обоняния: тип N у пациентов с нормосмией; тип R (сморщенные или уплощённые обонятельные луковицы) и тип D (асимметричные дольчатые обонятельные луковицы или более одного гиперинтенсивного очага) у пациентов с anosmией. Диффузионная и функциональная МРТ выявили усиление показателей структурных и функциональных межнейронных связей в обонятельной и передней грушевидной коре, указывающее на характерную реакцию мозга при COVID-ассоциированной гипосмии [39]. Функциональная связь передней грушевидной коры, крупнейшего реципиента афферентных волокон, идущих от обонятельной луковицы, объясняет индивидуальную вариабельность сенсорных нарушений. Распространённость потери обоняния у инфицированных SARS-CoV-2 связана с тем, что вирус пересекает нервно-слизистый интерфейс в обонятельной слизистой оболочке и поражает окончания обонятельных и сенсорных нервов [40]. Таким образом, ретроградная передача через обонятельные сенсорные нейроны способствует нейротропизму SARS-CoV-2. Объединение результатов двух независимых анализов нейронных связей

у одних и тех же субъектов привело к пониманию реакции ЦНС на нейроинвазию SARS-CoV-2, вызывающую длительное отсутствие сенсорной стимуляции центральной обонятельной системы в мозге гипосмических субъектов после COVID [39]. Однако высокая частота anosмии в сравнении с симптомами ЦНС свидетельствует против центрального механизма обонятельных расстройств, связанных с SARS-CoV-2 [27].

Инвазия Т-лимфоцитов и макрофагов через ГЭБ активизирует микроглию и астроциты, что приводит к высвобождению церебральных цитокинов, хемокинов и оксида азота, дисфункции и, в конечном итоге, гибели нейронов [41]. Хорошо зарекомендовавшим себя индикатором повреждения нейронов является повышение в крови или СМЖ уровней лёгкой цепи нейрофиламента (NfL — структурный белок цитоскелета длинных аксонов). Уровни NfL повышены в крови и СМЖ пациентов с тяжёлым течением COVID и сопутствующими неврологическими симптомами (изменением психического состояния, головной болью, центральной и периферической слабостью) [42]. Повышенный уровень NfL при поступлении в больницу является негативным предиктором выживания пациентов с COVID [43]. Уровень NfL в крови был повышен в острой фазе COVID у пациентов с тяжёлым и средней тяжести течением инфекции и нормализовался через 6 мес [44].

Уникальное исследование мозга 401 пациента с инфекцией SARS-CoV-2 (продольная визуализация — в среднем 141 день между двумя МРТ-сканированиями до и после заражения — снижает вероятность того, что ранее существовавшие факторы риска будут ошибочно истолкованы как последствия заболевания) подтвердило уменьшение серого вещества в лимбических областях коры головного мозга с потерей нейронов, непосредственно связанных с первичной обонятельной системой, после инфекции COVID. Увеличение объёма СМЖ и уменьшение объёма всего мозга предполагает дополнительную диффузную потерю серого вещества, наложившуюся на региональные эффекты, наблюдаемые в областях, связанных с обонянием. У пациентов, госпитализированных с COVID, в сравнении с негоспитализированными отмечалось более выраженное уменьшение толщины серого вещества в лобно-теменной и височной областях. Кроме того, у инфицированных участников исследования наблюдалось ухудшение исполнительской функции [45].

Т. Moriguchi и соавт. [46] описали случаи энцефалита с обнаружением РНК SARS-CoV-2 в СМЖ, что является убедительным доказательством нейротропизма. Обнаружение SARS-CoV-2 в мозге 77% умерших от COVID [47] поддерживает представление о его нейротропизме, что требует дальнейшей оценки клинической значимости вирусного нейротропизма.

Хотя патогенез COVID-ассоциированной anosмии полностью не выяснен, потеря обоняния, по-видимому, в основном связана с нейросенсорным повреждением, инфекцией поддерживающих клеток обонятельного эпителия и его

повреждением, вызванным сильной воспалительной реакцией, прямой инфекцией обонятельных сенсорных нейронов, опосредованной рецептором NRP1 (neuropilin-1). Возможно вовлечение высших обонятельных путей и проводящего компонента обонятельных нарушений [27]. Например, инфекция SARS-CoV-2 дыхательного центра продолговатого мозга вызывает дыхательную недостаточность даже при отсутствии одышки [48]. У пациентов с COVID значительно снижена способность к обонятельному сопоставлению [49], что авторы сочли признаком когнитивного нарушения, связанного с присутствием SARS-CoV-2 в высших центрах мозга.

В начале пандемии предполагалось, что SARS-CoV-2 обладает нейротропизмом, т.е. способен напрямую внедряться и размножаться внутри нейронных клеток [50]. Длительный характер anosмии у многих пациентов с острым COVID предполагает взаимодействие вируса с обонятельными нейронами и проникновение в проксимальные отделы ЦНС [51]. Данные, свидетельствующие о прямом вторжении SARS-CoV-2 в ЦНС, остаются скудными, поскольку мРНК SARS-CoV-2 редко обнаруживается в СМЖ, а вскрытие не показывает распространённой инфекции в головном мозге и обширной гибели нейронов, связанной с присутствием вируса [52].

Иммуноопосредованные неврологические осложнения COVID

SARS-CoV-2 не уникален в своей способности вызывать долгосрочные последствия; некоторые острые инфекции долгое время ассоциировались с необъяснимой хронической морбидностью у части пациентов, но отсутствует понимание лежащих в их основе механизмов, что представляет собой значительное слепое пятно в области медицины. Даже если обычные методы, такие как анализ периферической крови или мазка из носоглотки, могут не выявить присутствие патогена, первоначальный патоген может оставить неинфекционные фрагменты в тканях. Постоянный резервуар патогенов генерирует ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны, такие как вирусная РНК или белок, активирующие клеточные сенсоры хозяина (рецепторы распознавания паттернов, pattern recognition receptors, PPR). Стойкий патоген или его остаточные антигены могут активировать Т- и В-клетки. Если эффекторных функций Т-клеток и антител недостаточно для элиминации патогена, хроническая стимуляция этих лимфоцитов может вызвать воспалительные состояния и длительную дисфункцию врождённого иммунитета. Таким образом, хронический воспалительный ответ на персистирующий вирус следует рассматривать как возможный вклад в постострый синдром [53]. Появляются доказательства персистенции вируса при COVID. Анализ эндоскопических биоптатов пациентов с COVID выявил у 1/3 пациентов антиген SARS-CoV-2 и/или вирусную РНК через 3 мес после первоначального диагноза COVID [54]. Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 и вирусная РНК обнаружены в толстой кишке, аппендиксе, подвздошной

кишке, геморроидальных узлах, печени, желчном пузыре и лимфатических узлах пациентов, выздоровевших от COVID, в период от 9 до 180 дней после отрицательного результата анализа мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 [55]. Следует отметить, что остатки вируса не обязательно должны локализоваться в поражённых тканях. Предикторы постострых симптомов остаются в значительной степени неизвестными или недостаточно подтверждёнными.

К периферическим неврологическим иммунопосредованным осложнениям COVID относятся синдром Гийена–Барре и его вариант — синдром Миллера–Фишера с краниальным полиневритом у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Синдром Миллера–Фишера представляет собой аутоиммунное заболевание, которое может проявиться через несколько дней или недель после вирусной инфекции верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта [56]. Следовательно, неврологические осложнения COVID могут развиваться как параинфекционные аутоиммунно-опосредованные осложнения. Такие осложнения не являются специфичными для SARS-CoV-2, и в настоящее время известны лишь единичные подобные случаи у пациентов с COVID.

У пациентов с неврологическими проявлениями COVID показаны повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке и СМЖ в сравнении с нормой [42]. Важно отметить, что при прямом сравнении между группами энцефалита и энцефалопатии не наблюдалось существенных различий. Таким образом, диагностическая ценность измерения цитокинов для разграничения воспалительных синдромов ЦНС и энцефалопатии не подтвердилась, и COVID-ассоциированная энцефалопатия, вероятно, имеет воспалительный патогенез. Хемокин MCP-1/CCL2 играет ключевую роль во многих расстройствах ЦНС, особенно связанных с воспалением [57], в том числе в воспалительном процессе, вызванном инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с неврологическими осложнениями [58].

Цереброваскулярное повреждение может быть результатом цитокинового шторма (избыточной секреции цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, CXCL10 и TNF- α), повышенной активации Т-лимфоцитов, макрофагов и эндотелиоцитов, гиперактивации системы комплемента и коагуляционного каскада с последующим диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием, тромбозом и полиорганной недостаточностью [30, 59]. Цитокин IL-6, регулирующий активность нейронов и глиальных клеток, может ингибировать обонятельную функцию путём активации апоптоза или влияния на передачу сигналов нейротрофином. Обонятельные расстройства коррелируют с повышенным уровнем IL-6, а улучшение обонятельной функции связано со снижением его уровня [60]. Однако D.E. Sanli и соавт. [61] сообщили о низких уровнях IL-6 в сыворотке у пациентов с COVID-ассоциированными обонятельными расстройствами в сравнении с нормосмическим контролем, поэтому роль IL-6 в патогенезе COVID-ассоциированного обонятельного расстройства остаётся неясной.

Активация микроглии, заметная при аутопсии умерших от COVID, указывает на реакцию врождённой иммунной системы головного мозга. При вскрытии пациентов с тяжёлой формой COVID обнаруживаются инвазивные Т-клетки с доминирующим активированным эффекторным фенотипом [62]. С другой стороны, рутинные показатели в СМЖ больных COVID с неврологическими симптомами или без них не выявили каких-либо общих признаков воспаления у большинства пациентов, за исключением признаков дисфункции гематоликворного барьера лёгкой и средней степени тяжести [42, 63].

Повреждение нейронов

M. Guasp и колл. [58] в течение 18 мес наблюдали госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированными энцефалитом и энцефалопатией и обнаружили повышенные в сравнении со здоровым контролем уровни маркера нейроаксонального повреждения белка NfL и синаптического маркера белка 14-3-3 в СМЖ, которые достоверно коррелировали с неврологическим статусом в течение 18 мес наблюдения: высокие уровни этих маркеров повреждения нейронов наблюдаются у пациентов с плохим клиническим исходом. Показана роль NfL как биомаркера тяжёлого течения COVID [64]. Хотя воспалительный процесс, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с неврологическим поражением может включать в себя нарушение ГЭБ, уровни провоспалительных цитокинов у этих пациентов не предсказывают долгосрочный функциональный результат, т.е. долгосрочный функциональный прогноз более тесно связан с повреждением нейронов, чем с острым нейровоспалительным процессом.

Нарушение функции гематоэнцефалического барьера

Рутинные анализы СМЖ у пациентов с неврологическими проявлениями COVID, как правило, не показывают воспаления или показывают только слабое воспаление. D. Reinhold и соавт. [65] изучали воспалительную реакцию в парных образцах СМЖ и сыворотки пациентов с COVID путём анализа протеома и транскриптома различными методами (масс-спектрометрия, иммуноферментный анализ, полуколичественный анализ цитокинов, скрининг аутоантител и профилирование РНК). Показанием к выполнению люмбальной пункции послужили клинические симптомы энцефалопатии (головокружение, бред и головная боль). Контролем служили образцы пациентов с энцефалитом, вызванным вирусом простого герпеса, пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Альцгеймера и лиц без неврологического диагноза из биобанка Charité. Протеомика показала слабые воспалительные изменения в СМЖ пациентов с COVID в сравнении с пациентами, инфицированными вирусом простого герпеса. Уровни IL-6, IL-1 β и CXCL10 в СМЖ и сыворотке указывают на происхождение этих воспалительных белков вне ЦНС. Эти результаты

могут объяснить отсутствие признаков интратекального воспаления при рутинном тестировании СМЖ, несмотря на наличие неврологических симптомов. Однако без ответа остаётся вопрос, являются ли COVID-ассоциированные неврологические симптомы следствием системной инфекции SARS-CoV-2, в результате которой массивный выброс цитокинов, известный как цитокиновый шторм, достигает ЦНС путём пассивной диффузии через негерметичный ГЭБ, или настоящим интратекальным воспалительным ответом. Результаты исследования D. Reinhold и соавт. [65] указывают на умеренную, но отчётливую реакцию мозга на периферическое воспаление, а не на аутохтонный интратекальный противовирусный иммунный ответ. В частности, цитокиновые индексы не выявляют интратекальной продукции цитокинов. Белки, уровни которых повышены в СМЖ при COVID, имели в основном экстракратекальное происхождение, о чём свидетельствует нормальное соотношение СМЖ/сыворотка, что, по-видимому, отражает как выраженную системную воспалительную реакцию при COVID, так и высокую частоту незначительного нарушения гематоликворного барьера у пациентов с COVID. Некоторые из этих белков, такие как интегрин ICAM1 (intercellular cell adhesion molecule 1), ангиогенный белок LRG1 (leucine rich alpha-2-glycoprotein 1) и белки семейства SERPIN (saliva serine protease inhibitors), связанные с гемостазом, не продуцируются в ЦНС, но обнаружены в плазме пациентов с COVID, что также предполагает их диффузию в СМЖ из крови. Уровни програнулина значительно повышены в СМЖ у пациентов с лёгкими и тяжёлыми симптомами, а также с бессимптомным течением COVID в сравнении с неинфицированным контролем. Програнулин известен как маркер нейропротекции, поэтому повышение уровня програнулина означает, что мозг реактивно увеличивает свой нейропротекторный и противовоспалительный ресурс путём активации микроглии и нейронов. Высокие уровни програнулина в СМЖ и низкое соотношение цитокинов в СМЖ/сыворотке вместе указывают на то, что мозг защищается от воспалительного шторма, исходящего из крови. Учитывая, что инфекция SARS-CoV-2 в ЦНС встречается редко, полученные результаты интерпретированы как косвенные, системные эффекты в головном мозге, например, как диффузия медиаторов воспаления из периферического кровообращения в ЦНС через негерметичный ГЭБ или гипоксия и/или повреждение эндотелиальных клеток головного мозга [65].

Похожие результаты получены в исследовании R. Bernard-Valnet и соавт. [66]. Анализ парных образцов СМЖ и сыворотки пациентов с COVID позволил авторам установить взаимосвязь между периферическим воспалением, нейровоспалением и неврологическими осложнениями. РНК SARS-CoV-2 не обнаружена в СМЖ ни у одного из обследованных пациентов. Большинство авторов, занимающихся этим вопросом, также сообщают об отсутствии доказательств диссеминации вируса в головном мозге пациентов с COVID, тем самым исключая

эту причинно-следственную связь в большинстве случаев COVID-ассоциированного неврологического расстройства. Однако примерно у половины пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в СМЖ обнаруживаются вирусспецифичные антитела. У некоторых пациентов с тяжёлым течением COVID наблюдался интратекальный синтез SARS-CoV-2-специфичных антител [66]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, даже с тяжёлым течением заболевания не наблюдается активации медиаторов воспаления и признаков цитокинового шторма в СМЖ, тогда как их сыворотка является наиболее воспалительной во всех группах пациентов. У больных тяжёлой формой COVID (пациенты ОИТ), особенно у пациентов с энцефалопатией, обнаружена интратекальная продукция хемокина IL-8/CXCL8, ассоциированного с неврологическими осложнениями тяжёлой формы COVID [67, 68].

Уровни выявленных маркеров энцефалопатии IL-8/CXCL8 и VEGFA в СМЖ не коррелировали с уровнями в сыворотке, но коррелировали с уровнями HGF в сыворотке. HGF (hepatocyte growth factor) — это ростовой фактор, секретлируемый в ответ на повреждение тканей. Его концентрация в сыворотке предложена в качестве прогностического биомаркера при тяжёлой инфекции SARS-CoV-2 [69]. В этом контексте повышение уровня HGF может быть отражением повреждения тканей, вызванного периферическими цитокинами. Повышенные уровни IL-8/CXCL8 и VEGFA также ассоциированы с повышенным соотношением альбуминов в СМЖ/сыворотке (признак проницаемости ГЭБ), что связывает эти медиаторы с дисфункцией нейроваскулярной единицы. В головном мозге IL-8/CXCL8 продуцируется астроцитами, микроглией и эндотелиоцитами, а VEGFA — астроцитами и эндотелиоцитами. Оба фактора способны нарушать функцию ГЭБ. Именно микрососудистые повреждения в головном мозге являются ключевым признаком тяжёлой формы COVID [70]. R. Bernard-Valnet и соавт. [66] полагают, что у пациентов с COVID-ассоциированной энцефалопатией повышена астроцитарная и микроглиальная реактивность, приводящая к нарушению ГЭБ за счёт уменьшения астроцитарных щелевых контактов. Полученные результаты, по мнению авторов, не указывают на активную репликацию SARS-CoV-2 в СМЖ и массивное воспаление в компартменте СМЖ, но подчёркивают специфическое нарушение нейроваскулярной единицы, связанное с интратекальной продукцией IL-8/CXCL8 [66].

Энцефалопатии, связанные с COVID, имеют ряд общих черт с другими энцефалопатиями, связанными с системным синдромом, такими как сепсис-ассоциированные энцефалопатии и делирий, развивающийся в ОИТ. Интересно, что у этих пациентов также имеется дисфункция ГЭБ. Считается, что дисфункция ГЭБ при сепсис-ассоциированной энцефалопатии вызвана периферическим воспалением, а факторами, провоцирующими делирий, связанный с интенсивной терапией, являются системные метаболические изменения (гипогликемия

и метаболический ацидоз) и гипоксия. В частности, гипоксия оказывает сильное разрушающее воздействие на нейроваскулярную единицу. Тяжёлая SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония может привести к системной гипоксии и гиперкапнии, периферической вазодилатации и анаэробному метаболизму с накоплением токсинов и последующим отёком головного мозга [30, 46]. Гипоксия индуцирует продукцию IL-8/CXCL8, CCL2 и VEGFA и других воспалительных цитокинов, что согласуется с данными о пациентах с COVID-ассоциированными энцефалопатиями. Гипоксия присутствовала у всех пациентов, классифицированных как тяжёлые, 69% которых нуждались в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [66]. Таким образом, энцефалопатии у пациентов с тяжёлой формой SARS-CoV-2 не связаны ни с генерализованной вирусной инфекцией головного мозга, ни с просачиванием цитокинового шторма из периферии в ЦНС. Тем не менее выявлена сильная связь между энцефалопатиями и нарушением ГЭБ и идентифицирован механизм, с помощью которого активация клеток нейроваскулярных единиц приводит к нарушению барьера в результате периферического воспаления и/или гипоксии. Тот факт, что COVID-ассоциированные энцефалит/энцефалопатии отвечают на кортикостероиды [71, 72], подтверждает эту гипотезу.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Растущее число исследований документирует широкий спектр неврологических проявлений COVID. Преобладающим предметом обсуждения остаются расстройства ЦНС, такие как энцефалопатия и ишемический инсульт. Часто упоминаются нейропатии черепных нервов, такие как дисфункция обонятельного и вкусового нерва. Коронавирус SARS-CoV-2 может вызывать длительную нетрудоспособность с неврологическими проявлениями, возникшими даже после лёгких инфекций. Сообщения о периферической нейропатии касаются синдрома Гийена–Барре, множественного мононеврита, плечевого плексита, нейропатии и ортостатической непереносимости. Различные длительные симптомы COVID совпадают с симптомами полинейропатии тонких волокон [73, 74].

Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать постинфекционную воспалительную нейропатию. Пациенты в ОИТ особенно склонны к развитию нейропатии из-за сепсиса и синдрома системного воспаления. Длительная ИВЛ и прон-терапия повышают риск развития нейропатий заземления [75]. Литература по периферическим нейропатиям у пациентов с COVID остаётся скудной. Е.А. Liu и соавт. [76] описали серию случаев периферических нейропатий у пациентов с COVID и локальной слабостью после длительного курса ИВЛ (>21 дня). Средний возраст таких пациентов составил 60 лет, и большинство пациентов (75%) были мужчинами. Большинство выявленных периферических нейропатий (87,5%) локализованы

в нижних конечностях и были преимущественно односторонними (75%).

Случай 1. Правосторонняя бедренная нейропатия

Семидесятиррёхлетний мужчина с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа находился на ИВЛ из-за COVID-ассоциированной пневмонии в течение 23 дней без использования прон-терапии. После экстубации больной жаловался на слабость в правой ноге с сопутствующим жжением и покалыванием. Физикальное обследование выявило слабость при сгибании правого бедра и разгибании в колене. Наблюдалось нарушение чувствительности в области правого дерматома L2–L3. Коленные и ахилловы рефлексы снижены с двух сторон. Результаты лабораторных тестов на коагулопатию отрицательные. Электромиография показала фибрилляции и положительные острые волны (positive sharp waves, PSW) в правой прямой мышце бедра, латеральной широкой мышце бедра, медиальной широкой мышце бедра и подвздошно-поясничных мышцах; в мышцах, иннервируемых бедренным нервом, не было замечено возбуждение двигательных единиц. У пациента диагностирована правосторонняя бедренная нейропатия.

Случай 2. Двусторонняя седалищная нейропатия

Сорокашестилетний мужчина с патологическим ожирением в анамнезе находился на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 59 дней без использования прон-позиции. При осмотре отмечены двустороннее сгибание коленного сустава и слабость тыльного сгибания голеностопного сустава, нарушение чувствительности к лёгким прикосновениям в перчатках и чулках, а также нарушение проприоцепции нижних конечностей с обеих сторон. Исследования нервной проводимости показали отсутствие потенциалов действия левого икроножного и билатерального поверхностного малоберцового сенсорного нерва, отсутствие билатеральной малоберцовой моторной реакции, отсутствие моторной реакции левой большеберцовой мышцы и уменьшение амплитуды электрического вызванного ответа (compound muscle action potential, СМАР) правой большеберцовой мышцы. Электромиография показала фибрилляции, PSW и полифазные потенциалы в двусторонней передней большеберцовой мышце, длинной малоберцовой мышце, медиальной головке и латеральной головке икроножной мышцы, длинной головке и короткой головке двуглавой мышцы бедра. Имелась двусторонняя дистальная реиннервация со сниженным рекрутированием мышечных волокон, за исключением левой передней большеберцовой мышцы. Миопатических проявлений не наблюдалось. У больного диагностирована двусторонняя ишиатическая нейропатия.

Случай 3. Двусторонняя седалищная нейропатия

Сорокалетний мужчина с патологическим ожирением, гиперлипидемией и сахарным диабетом 2-го типа в анамнезе находился на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 60 дней с терапией лежачего. При осмотре были отмечены двустороннее сгибание коленного сустава и слабость тыльного сгибания голеностопного сустава, а также нарушение чувствительности в чулках. Электромиография показала фибрилляции и PSW в передних большеберцовых и длинных малоберцовых мышцах, медиальной головке икроножной мышцы, длинном разгибателе пальцев и двуглавой мышце бедра. Активации двигательных единиц в мышцах, иннервируемых седалищным нервом, не наблюдалось. Миопатических проявлений не наблюдалось. Пациенту поставлен вероятный диагноз двусторонней седалищной нейропатии с оговоркой, что нельзя полностью исключить двустороннюю крестцовую плексопатию.

Случай 4. Правая поясничная плексопатия

Семидесятилетняя женщина с артериальной гипертензией и гиперлипидемией в анамнезе находилась на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 44 дней с использованием протерапии. У пациентки обнаружено патологическое сгибание/разгибание суставов правой ноги. Визуализация брюшной полости/таза не выявила забрюшинного кровоизлияния или образования. Исследования нервной проводимости показали отсутствие правой икроножной сенсорной реакции и снижение амплитуды СМАР правой малоберцовой и большеберцовой двигательной реакции. Электромиография показала фибрилляции, PSW и полифазные волны в правой передней большеберцовой мышце, длинной малоберцовой мышце, латеральной широкой мышце бедра, прямой мышце бедра, двуглавой мышце бедра и короткой головке двуглавой мышцы бедра. Поясничные параспинальные мышцы были нормальными, в то время как рекрутирование мышц, иннервируемых поясничным сплетением, снижено. Диагноз: «Правосторонняя поясничная плексопатия».

Случай 5. Левая неполная лучевая нейропатия дистальнее иннервации трицепса

Шестидесятишестилетняя женщина с ожирением и тревожностью в анамнезе находилась на ИВЛ по поводу COVID-ассоциированной пневмонии в течение 29 дней с использованием протерапии. При осмотре выявлена слабость в левом запястье и разгибании пальцев. Исследование нервной проводимости показало отсутствие левого лучевого сенсорного ответа со сниженным СМАР в области предплечья, локтя и ниже спиральных бороздок. Потенциалы действия чувствительных нервов и СМАР срединного и локтевого нервов нормальные. Электромиография выявила фибрилляции и PSW в левом длинном

лучевом разгибателе запястья, локтевом разгибателе запястья, общем разгибателе пальцев и собственном разгибателе указательного пальца. Имелись признаки неполной левой лучевой нейропатии дистальнее иннервации трёхглавой мышцы с реиннервацией плечелучевой мышцы, длинного лучевого разгибателя запястья и общего разгибателя пальцев.

Случай 6. Левая малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы

Семидесятичетырёхлетний мужчина с COVID-ассоциированной пневмонией находился на ИВЛ в течение 43 дней без протерапии. При осмотре отмечалась слабость тыльного сгибания левой голени. Исследования нервной проводимости показали отсутствие билатеральных икроножных сенсорных реакций и снижение СМАР короткого разгибателя малоберцовой мышцы и передней большеберцовой мышцы над головкой малоберцовой мышцы. Наблюдалось также снижение амплитуды и замедление двусторонних большеберцовых двигательных реакций. Электромиография показала фибрилляции в левой передней большеберцовой мышце с уменьшенным рекрутированием мышечных волокон в передней большеберцовой мышце и длинной малоберцовой мышце. Миопатических проявлений не наблюдалось. Диагностирована левая малоберцовая нейропатия головки малоберцовой мышцы, наложенная на генерализованную периферическую полинейропатию нижних конечностей.

Случай 7. Правосторонняя неполная малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы

Шестидесятичетырёхлетний мужчина с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом 2-го типа и астмой в анамнезе находился на ИВЛ в течение 23 дней по поводу COVID-ассоциированной пневмонии. Использовалась протерапия. У пациента была обнаружена слабость тыльного сгибания правого голеностопного сустава. Электромиография показала фибрилляции и PSW в правой передней большеберцовой мышце со сниженным рекрутированием мышечных волокон в правой передней большеберцовой и длинной малоберцовой мышце. У пациента диагностирована неполная правосторонняя нейропатия малоберцовой мышцы в головке малоберцовой мышцы.

Случай 8. Правосторонняя неполная малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы

Сорокавосемилетний мужчина с артериальной гипертензией, диабетом и астмой в анамнезе находился на ИВЛ в течение 63 дней из-за COVID-ассоциированной пневмонии без использования протерапии. У пациента развилась слабость тыльного сгибания правого

голеностопного сустава. Электромиография показала фибрилляции и PSW в правых передней большеберцовой и длинной малоберцовой мышце. Диагностирована неполная правая общая малоберцовая нейропатия в головке малоберцовой мышцы.

Пост-COVID-синдром может быть вызван аутоиммунной активацией. Известно, что после острых инфекций возникают аутоиммунные реакции против собственных антигенов из-за нарушения регуляторной функции Т-клеток или стимуляции высокими уровнями цитокинов. Аутореактивные лимфоциты могут активироваться, если антигены патогенного происхождения имитируют собственные антигены человека, что приводит к молекулярной мимикрии. В настоящее время уже имеются доказательства образования аутоантител у пациентов с COVID во время острой фазы заболевания. Чтобы выяснить, сохраняются ли такие аутоантитела и вызывают ли они долгосрочные симптомы, исследовали сыворотку пациентов, у которых после выздоровления наблюдались либо не наблюдались пост-COVID симптомы. Оказалось, что все пациенты имели аутоантитела против рецепторов GPCR (G-protein coupled receptor). Аутоантитела против GPCR нарушают баланс нейрональных и сосудистых процессов [53].

Известно, что сахарный диабет, гипертония, ожирение и гиперлипидемия вызывают нейропатию посредством различных механизмов. Воспаление, окислительный стресс и ишемия могут спровоцировать повреждение нервов. Учитывая многочисленные сопутствующие заболевания в анамнезе и преклонный возраст, это может объяснить повышенную предрасположенность пациентов к развитию повреждений периферических нервов, причём наличие этих сопутствующих заболеваний связано с большей степенью тяжести COVID и, следовательно, большей вероятностью длительной ИВЛ в ОИТ [77, 78]. Это наиболее очевидно у пациента с правосторонней бедренной нейропатией (случай 1 в серии, описанной E.A. Liu и соавт. [76]). Боль в передней части бедра, нарушения чувствительности вдоль дерматомов L2–L3, а также слабость при сгибании правого бедра и разгибании колена являются типичными признаками и симптомами, наблюдаемыми при диабетической амиотрофии или диабетической пояснично-крестцовой радикулоплексической нейропатии. Тем не менее трудно однозначно отнести это проявление к диабетической пояснично-крестцовой радикулоплексической нейропатии. Хотя у пациента действительно был плохо контролируемый диабет со значительно повышенным уровнем гликогемоглобина, риск развития диабетической радикулоплексической нейропатии не имеет отношения к продолжительности или тяжести гликемической дисрегуляции. В поражённой конечности не было заметной атрофии, что является ещё одним характерным признаком у пациентов с диабетической радикулоплексической нейропатией. Несмотря на то, что поражение проксимальных отделов конечности часто преобладает на ранних стадиях, на более поздних стадиях заболевания всё равно будет

наблюдаться слабость в дистальных отделах с отвисанием стопы [76].

У 25–45% пациентов, поступивших в ОИТ, диагностируется полинейропатия или миопатия критических состояний. Многие из этих пациентов испытывают синдром системного воспаления, который предположительно способствует развитию этой полинейропатии. Хотя полинейропатия критических состояний (аксональная сенсорная и моторная полинейропатия) описана у пациентов с тяжёлым COVID, пока не известно, вызвана ли она такими же причинами [73, 79].

Риск развития компрессионной нейропатии увеличивается при длительной иммобилизации, общей анестезии, применении миорелаксантов и неправильном положении пациента. Неправильное позиционирование пациента считается фактором, влияющим на повреждение нервов. Обычно малоберцовая нейропатия возникает из-за прямого сжатия головки малоберцовой мышцы или забрюшинной или внутримышечной гематомы. Пациенты с COVID, поступившие в ОИТ, особенно подвержены образованию гематом из-за продолжающейся коагулопатии, антикоагулянтной терапии или необходимости интервенционного доступа через бедренные сосуды. Ущемление седалищного нерва может развиваться из-за сжатия между твёрдой поверхностью и седалищным бугром в полулатеральном положении [76].

Поворот в прон-позицию используется для улучшения оксигенации у пациентов с тяжёлым течением COVID, которым требуется интенсивная терапия. Значительное большинство (83%) пациентов, у которых выявлена очаговая нейропатия, в исследовании G.R. Malik и соавт. [80] имели во время болезни по меньшей мере один сеанс лежания на животе. L.G. Chang и соавт. [81] представили пациентов с односторонним дорсифлекссионным сгибанием голеностопного сустава, которые получали ИВЛ в прон-позиции. L. Brugliera и соавт. [75] описали различные повреждения периферических нервов у пациентов после длительной ИВЛ в прон-позиции. У некоторых пациентов, наблюдались нейропатии (например, седалищные нейропатии и поясничные плексопатии), которые трудно объяснить только положением на животе или длительной иммобилизацией. Вероятно, постулировать прон-позицию как единственную причину периферических нейропатий, связанных с COVID, преждевременно.

У многих пациентов после выздоровления от COVID остаются такие симптомы, как необъяснимая утомляемость/непереносимость физической нагрузки и нарушения чувствительности. Косвенные доказательства связывают длинный COVID с возникновением полинейропатии, поражающей аксоны сенсорных/вегетативных тонких волокон. A.L. Oaklander и соавт. [74] проанализировали стандартизированные симптомы, результаты объективных нейродиагностических тестов и исходы у пациентов с длинным COVID (средний возраст 43 года, 69% женщин) без предшествующей истории нейропатии.

У 59% пациентов результаты не менее одного теста подтверждали нейропатию. Обследование включало в себя биопсию кожи (63% положительных результатов), электродиагностические тесты (17% положительных результатов) и тесты вегетативной функции (50% положительных результатов). У одного пациента диагностирована аксональная нейропатия, у другого — многоочаговая демиелинизирующая нейропатия через 3 нед после излечения от лёгкой формы COVID, и у десяти — нейропатия тонких волокон. Продольное улучшение составило 52%, хотя ни у одного из них не было полного разрешения. Среди обследованных пациентов с длинным COVID наиболее часто встречалась инвалидизирующая нейропатия тонких волокон после лёгкой формы SARS-CoV-2, которая началась в течение месяца от начала COVID. Распространённым механизмом являлась иммунная дисрегуляция, вызванная инфекцией.

Нейропатия критического состояния, которая развивается у 10% интубированных пациентов с COVID, связана с различными длительно действующими повреждающими факторами, включая сильное воспаление и компрессию нервов [82]. A.L. Oaklander и соавт. [74] провели скрининг пациентов с недавно диагностированной нейропатией на все распространённые установленные причины дистальных сенсорных нейропатий, включая рутинное определение антинуклеарных антител, скорость оседания эритроцитов и компонентов комплемента C3 и C4 — наиболее информативных маркеров нарушения иммунитета при идиопатической полинейропатии тонких волокон. Интерпретация сложна, так как ранний подъём уровней биомаркеров может быть неспецифически связан с острым COVID, а месяцы спустя воспаление и маркеры могут исчезнуть, демонстрируя остаточную аксонопатию в качестве непосредственной причины симптомов. Регенерация может занять до 2 лет или быть неполной.

Нейропатия тонких волокон является наиболее распространённой у пациентов с длительным течением COVID. Поражаются преимущественно вегетативные волокна, хотя у большинства пациентов с тяжёлой или далеко зашедшей полинейропатией развивается поражение крупных и мелких волокон. Мелкие волокна непропорционально уязвимы, поскольку недостаток миелина подвергает их воздействию стрессоров окружающей среды, включая иммунные реакции, в то время как неспособность использовать сальтаторную проводимость увеличивает метаболические потребности, а дефицит цитоплазмы ограничивает регенерацию аксонов. Однако аксоны тонких волокон растут на протяжении всей жизни, реиннервируя постоянно делящиеся ткани, такие как кожа, и помогая восстанавливать повреждения. Когда токсичность условий уменьшается, удлинение и прорастание аксонов ускоряются, чтобы увеличить реиннервацию достаточного количества клеток-мишеней для устранения симптомов. У большинства пациентов, получавших внутривенный иммуноглобулин (основной метод лечения воспалительной

нейропатии с доказанной эффективностью при дизиммунной полинейропатии тонких волокон), наблюдалось улучшение. Лечение только кортикостероидами тоже помогает, но может быть прекращено из-за побочных эффектов. Спонтанное выздоровление также возможно [74].

Гипотеза о том, что некоторые симптомы длинного COVID отражают патологию тонких волокон, подтверждается потерей тонких волокон роговицы (с применением конфокальной микроскопии *in vivo*) у пациентов с длинным COVID [83]. Как и при других неврологических осложнениях COVID, появляется восприимчивость к медиаторам воспаления. Вскрытие пациентов, умерших от COVID, выявило неврит с периваскулярными инфильтратами макрофагов, но без вирусных антигенов, что свидетельствует о воспалительных реакциях, а не о прямой инфекции. Однако 1/4 ганглиев дорсальных корешков нейронов спинного мозга человека экспрессируют мРНК клеточных рецепторов, связывающихся с SARS-CoV-2, и содержат белок ACE2, следовательно, к ним может прикрепляться вирусный S-белок, способствуя образованию антител, которые могут таргетировать соседние нейральные эпителии. Отсроченное начало, длительное постинфекционное течение и выраженный ответ на иммунотерапию предполагают дизиммунные механизмы периферической нейропатии [74].

С появлением программ реабилитации после COVID необходимо разработать основанные на фактических данных руководящие принципы реабилитации, нацеленные на повреждение периферических нервов как ещё одно неврологическое проявление COVID.

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ СИНДРОМЫ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID

Пандемия COVID привела к увеличению частоты нейрокогнитивных и психических расстройств, таких как тревожность, депрессия и бессонница [84]. Как показал метаанализ N. Racine и соавт. [85], пациенты с COVID-ассоциированным острым ишемическим инсультом (COVID/ОИИ) предрасположены к тревожности и депрессии. Частота психотических расстройств при COVID оценивается примерно в 1%, увеличиваясь до 3% у пациентов с госпитализацией в ОИТ и до 7% у пациентов с делирием [2]. Генез психотических симптомов при COVID, вероятно, является многофакторным и связан с физиологическим и психологическим стрессом [86]. В патогенезе постинсультной депрессии при ОИИ участвует усиленное воспаление. T. Wijeratne и соавт. [87] постулировали, что при COVID изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе могут усиливать дисбаланс между симпатической и парасимпатической активностью, при этом следует ожидать, что лица с перенесённым ОИИ или без него и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрируют гипериммунный ответ, связанный

с длительным пост-острым COVID [87]. Длинный COVID характеризуется распространёнными симптомами, среди которых утомляемость, боль в суставах, боль в груди, одышка, кашель, бессонница, лихорадка, изменения вкуса и обоняния, головные боли, миалгия и слабость, нейрокогнитивные трудности и депрессия [88]. Риск депрессии коррелирует со степенью тяжести течения COVID [89]. Есть сообщения о лёгких и тяжёлых когнитивных нарушениях после выздоровления от COVID [90, 91] и высокой частоте делирия в сочетании с нарушением когнитивных функций у пациентов с тяжёлой инфекцией SARS-CoV-2 [92].

У 80% пациентов, перенёвших COVID и нуждающихся в стационарной реабилитации в связи с нарушением подвижности и/или жизнедеятельности, выявляют когнитивный дефицит различной степени тяжести. Деменция, наблюдаемая у выживших после инфекции SARS-CoV-2, в основном затрагивает исполнительные функции, память, внимание и зрительно-пространственные функции с относительно сохранённой ориентацией и речью [90]. Как известно, делирий является фактором риска последующего развития нейрокогнитивных нарушений и деменции и может спровоцировать необратимое снижение когнитивных функций у людей с лёгкими когнитивными нарушениями. Это означает, что в ближайшие годы возможен резкий рост заболеваемости деменцией в результате пандемии COVID [51].

М. Taquet и соавт. [2] сравнили риск развития деменции в трёх когортах пациентов, включая пациентов, выживших после COVID, и пациентов с другими респираторными инфекциями в период времени 1–180 дней от начала заболевания. Показано, что частота впервые возникшей деменции у относительно молодых пациентов (средний возраст 46 лет) с диагнозом COVID составила в конце наблюдения 0,67% (в группе с госпитализацией в ОИТ — 1,74%), у пациентов с другими респираторными инфекциями — 0,37%. Результаты исследования М. Taquet и соавт. [2] свидетельствуют об особенной подверженности молодых людей с метаболическими расстройствами риску развития деменции после COVID. Эти результаты аналогичны полученным в 110 медицинских учреждениях США при обследовании 10 403 взрослых пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и соответствующих по возрасту, полу и расово-этнической принадлежности пациентов с пневмонией без инфекции SARS-CoV-2. Риск деменции *de novo* более чем через 30 дней после госпитализации без предшествующей истории деменции определён с использованием логистического регрессионного анализа для коррекции потенциальных искажающих факторов. Среди пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией деменция развилась впервые у 312 пациентов (3%) в течение в среднем 182 дней. В анализ включены только пациенты с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, которые минимум 4 раза обращались за медицинской помощью за предшествующие 2 года (чтобы убедиться, что у них

не было недиагностированной деменции до госпитализации). Контрольную группу составили пациенты, поступившие в стационар с пневмонией без инфекции SARS-CoV-2, с такими же демографическими данными и датами госпитализации, как в основной группе. У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 впервые возникшая деменция развивается чаще, чем у пациентов с пневмонией без инфекции SARS-CoV-2 (3 против 2,5%; $p=0,04$). В многофакторном анализе (с учётом поправки на возраст, пол, расово-этническую принадлежность, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, никотиновую или алкогольную зависимость, мерцательную аритмию, перенесённый инсульт, застойную сердечную недостаточность, психические расстройства, связанные с употреблением наркотиков, депрессию, энцефалопатию, рассеянный склероз, делирий, расстройства личности и поведения) риск впервые развившейся деменции оказался значительно выше у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в сравнении с пациентами, у которых пневмония не была связана с инфекцией SARS-CoV-2 ($p=0,003$). Ассоциация осталась значимой после дальнейшей поправки на развитие инсульта, септического шока и ИВЛ во время госпитализации. Наиболее заметная разница в частоте впервые возникшей деменции наблюдалась у пациентов старше 70 лет ($OR=49$). Удивительно, но среди пациентов с такими сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе, как курение, употребление алкоголя, инсульт, мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность, деменция чаще встречалась в контрольной группе [93].

Наиболее вероятные нейробиологические пути развития депрессии в ответ на COVID действуют через воспалительную реакцию или в результате цереброваскулярного повреждения, вторичного по отношению к системной эндотелиопатии или гипоксическому повреждению головного мозга. В ходе проспективного когортного исследования M.G. Mazza и соавт. [94] оценивали психопатологический и когнитивный статус 226 выживших после пневмонии COVID. Через 3 мес после выписки из больницы у 36% пациентов оставались симптомы в клиническом диапазоне по меньшей мере по одному психопатологическому параметру. Наблюдалась стойкая депрессивная симптоматика, в то время как посттравматическое стрессовое расстройство, тревога и бессонница уменьшились в течение периода наблюдения. Независимо от клинической соматической тяжести, исполнительные функции и психомоторная координация были нарушены у 50 и 57% выборки соответственно. Исходный индекс системного иммунного воспаления, который отражает иммунный ответ и системное воспаление на основе количества периферических лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, коррелирует с самооценкой депрессивной симптоматики и когнитивных нарушений. Авторы предполагают, что COVID может привести к длительному системному воспалению, которое предрасполагает пациентов к стойкой депрессии и связанной с ней нейрокогнитивной дисфункции.

Исследования по нейровизуализации в тяжёлых случаях COVID всегда обнаруживают структурные поражения головного мозга, особенно белого вещества [95]. Возможно, структурное повреждение предрасполагает к «сосудистой депрессии». Гипотеза сосудистой депрессии постулирует, что цереброваскулярное повреждение или сосудистая недостаточность приводит к нарушению функционирования головного мозга, особенно лобно-стриарных цепей. Кроме того, во время предыдущих эпидемий коронавируса было отмечено, что случаи острых аффективных расстройств возникали на фоне системной терапии кортикостероидами (например, дексаметазоном, преднизолоном), которые обычно назначаются госпитализированным пациентам с COVID. Известно, что кортикостероиды вызывают целый спектр психоневрологических побочных эффектов, включая острую манию и депрессию, которые возникают примерно в 6% случаев [51].

Механизмы развития острых психоневрологических осложнений COVID

Многие пациенты с COVID испытывают острые или долгосрочные психоневрологические осложнения. Воспалительный ответ на SARS-CoV-2, вероятно, ответственен за делирий и другие распространённые острые психоневрологические проявления. COVID/ОИИ и COVID-ассоциированное внутричерепное кровоотечение (COVID/ВЧК), вызванные сосудистыми аномалиями, особенно способствуют развитию долгосрочных психоневрологических последствий [51]. Неврологические и психоневрологические осложнения COVID в большинстве своём неспецифичны и включают утомляемость, миалгию, депрессию, тревожность и головную боль, энцефалит и психоз [86, 96]. Делирий в острой фазе COVID является наиболее частым психоневрологическим проявлением, вторичным по отношению к воспалительной реакции на репликацию SARS-CoV-2. Нейротропная гипотеза не подтверждена достаточно надёжно в клинических и патологоанатомических исследованиях, и были выдвинуты другие, более детальные нейробиологические гипотезы, объясняющие высокую частоту долгосрочных психоневрологических осложнений COVID иммунным ответом на коронавирус [97]. У пациентов с COVID наблюдаются острое гипоксическое повреждение головного мозга и мозжечка, потеря нейронов коры головного мозга, гиппокампа и мозжечкового слоя клеток Пуркиньи с очагами периваскулярных лимфоцитов и очаговым лептоменингеальным воспалением [98]. Отмечались также подкорковые микро- и макрогеморрагии, корково-подкорковые отёчные изменения, напоминающие синдром задней обратимой энцефалопатии, и неспецифические глубокие изменения белого вещества [99]. N. Kanberg и соавт. [100] обнаружили нейрохимические признаки повреждения нейронов и активации глии у пациентов с COVID средней и тяжёлой степени. Плазменные уровни биомаркеров повреждения ЦНС — NfL (neurofilament light chain protein, маркер

внутриаксонального повреждения нейронов) и GFAP (glial fibrillary acidic protein, маркер активации/повреждения астроцитов) — повышаются у пациентов с тяжёлой инфекцией SARS-CoV-2 [100]. Нейровоспалительные изменения подтверждают роль воспаления. Показано, что в основе когнитивных нарушений, подобных деменции, у носителей аллеля риска болезни Альцгеймера (*APOE ε4/ε4*), больных COVID, лежит сниженная экспрессия генов противовирусной защиты (*LY6E*, *IFITM2*, *IFITM3* и *IFNAR1*), которая придаёт сходство COVID-ассоциированной деменции с болезнью Альцгеймера [101]. Уровни воспалительных цитокинов (*IFN-β* и *IFN-λ1*) оставались повышенными до 8 мес после заражения SARS-CoV-2 [102]. Системные цитокины и другие медиаторы воспаления проникают в головной мозг через дефекты ГЭБ в околожелудочковых тканях и инициируют воспаление посредством активации микроглии и инвазии Т-клеток. Кроме того, они взаимодействуют непосредственно с эндотелием головного мозга и периваскулярными макрофагами [93]. Это может привести к длительному повреждению нейронов и последующим когнитивным нарушениям [51].

Результаты нейровизуализации у больных COVID гетерогенны, поражения серого вещества чаще всего возникают в височной и прецентральной извилинах и двустороннем таламусе, тогда как поражения белого вещества чаще всего встречаются в корково-спинномозговом тракте и мозолистом теле [95]. Изменения межнейронных связей в таламокортикальной области могут нарушать регуляцию возбуждения и сознания и, следовательно, быть ответственными за наблюдаемые симптомы, такие как агитация, дезориентация, спутанность сознания и потеря сознания [103]. Повреждение мозолистого тела нарушает межполушарную коммуникацию, потенциально вызывая нейрокогнитивный дефицит [95].

Делирий — это синдром, определяемый как острое нарушение когнитивных функций (внимание, память, восприятие), степень тяжести которого имеет тенденцию колебаться в течение нескольких дней или часов. Согласно обновлённой номенклатуре, предложено использовать для таких пациентов термин «делирий», оставляя термин «острая энцефалопатия» для клинических синдромов, которые включают в себя быстро развивающиеся патобиологические процессы в головном мозге с дополнительными неврологическими признаками или симптомами [104].

Инфекция и вызванное ею системное воспаление могут привести к делирию у предрасположенных лиц, возможно, через индуцированный цитокинами дефицит холинергических нейротрансмиттеров. Делирий является наиболее частым психоневрологическим проявлением у пациентов с COVID-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (до половины всех случаев). Многоцентровое когортное исследование 2088 пациентов в возрасте 18 лет и старше с тяжёлым COVID, госпитализированных в 69 ОИТ в 14 странах, установило, что ИВЛ, инфузии бензодиазепинов, опиоидов,

вазопрессоров и нейролептиков повышают риск делирия (все $p \leq 0,04$), тогда как визиты членов семьи значимо ассоциированы с низким риском делирия ($p < 0,0001$). Важный вывод: отсутствие посещения родственников определено как фактор риска делирия. Эти данные дают возможность уменьшить острую мозговую дисфункцию у пациентов с COVID [105].

Хотя более высокая распространённость делирия отмечена у пациентов с COVID в ОИТ, особенно среди пожилых людей и лиц с деменцией, делирий при COVID развивался и у молодых пациентов без типичных факторов риска. Цитокиновый шторм, ответственный за полиорганную патологию при тяжёлом течении COVID, может привести к таким осложнениям со стороны ЦНС, как делирий [51].

Энцефалит определяется как воспаление паренхимы головного мозга, которое чаще всего возникает в ответ на патогены, системное воспаление или аутоиммунные антитела. Энцефалит, а также связанный с ним воспалительный синдром острого диссеминированного энцефаломиелита, описан у пациентов с COVID [106]. Для возникновения церебрального воспаления в ЦНС должны попасть патогены и/или медиаторы воспаления, например, через нарушения в ГЭБ. Хотя теоретически это нарушение может также привести к миграции вируса в паренхиму головного мозга (как, например, при энцефалите простого герпеса), относительно коронавируса это ещё не доказано [50]. Нейропатологические признаки COVID-ассоциированного энцефалита отличаются от других вирусных энцефалитов, так как были выявлены широко распространённые микроинфаркты и геморрагические поражения белого вещества, но отсутствуют микроглиальные узелки и периваскулярное воспаление, что предполагает сосудистое происхождение с вторичной потерей миелина при воспалении ЦНС [107]. Однако есть данные о присутствии антител против SARS-CoV-2, а также антинейрональных и антиглиальных аутоантител в СМЖ пациентов с COVID-ассоциированными неврологическими симптомами. Молекулярная мимикрия между вирусными белками и нейрональными аутоантигенами и отсроченная стимуляция поствирусного аутоиммунитета является потенциальным механизмом развития неврологических расстройств. Высокоаффинные нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 перекрёстно реагируют с собственными антигенами ЦНС. Поствирусный гуморальный аутоиммунитет — это новая концепция, основанная на том, что разрушение тканей может привести к высвобождению «неоантигенов» мозга, а вирусный материал может подавать костимулирующие сигналы клеткам, продуцирующим антитела, что приводит к индукции антител даже без молекулярного взаимодействия. Некоторые вирусные инфекции, обусловленные такими вирусами, как вирус Эпштейна–Барр (EBV), вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6), энтеровирусы, аденовирусы, вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека, могут привести к вторичному аутоиммунному

энцефалиту, и SARS-CoV-2, по-видимому, не является исключением из этого общего принципа [26].

Эндотелиопатия (разрушение эндотелиальных клеток, ответственных за поддержание целостности сосудистой стенки) при COVID идентифицирована как фактор развития тромботических осложнений, включая инсульт. SARS-CoV-2 инфильтрирует эндотелиальные клетки церебральной сосудистой сети, активируя макрофаги, нейтрофилы, комплемент и продукцию тромбина и способствуя образованию микротромбов [40]. Посмертные исследования головного мозга умерших от COVID демонстрируют острое гипоксически-ишемическое повреждение в результате микро- и макроинфарктов, а также кровоизлияние и воспаление от лёгкой до средней степени [108], хотя корреляция между гистопатологическими данными и наличием РНК SARS-CoV-2 в мозге отсутствует [70]. Пациенты с тяжёлой формой COVID подвержены риску гипоксически-ишемического поражения головного мозга из-за прямого воздействия вируса на лёгочную ткань, воспалительного сепсиса и ятрогенных факторов, таких как интубация [109]. Снижение кровотока, вызванное снижением тонуса периферических сосудов и уменьшением сердечного выброса, изменяет мозговое кровообращение. Нарушение микроциркуляции головного мозга приводит к отслоению перicytот от базальной пластинки и повышению проницаемости ГЭБ [110]. Церебральные микрокровоизлияния, описанные у пациентов с тяжёлой формой COVID [111], могут возникать вторично по отношению к индуцированной гипоксией церебральной вазодилатации и высвобождению цитокинов, активных форм кислорода и фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF), поскольку аналогичная картина наблюдались у лиц с дыхательной недостаточностью, не связанной с COVID, и другими критическими состояниями [51].

Гипоксическая энцефалопатия обнаружена у умерших пациентов с COVID [112]. В этих случаях острый респираторный дистресс-синдром может действовать синергетически с внутричерепной гипертензией, делая мозг уязвимым как для накопления бета-амилоида, так и для цитокин-опосредованного повреждения гиппокампа. Гипервоспалительные системные реакции могут дополнительно способствовать неврологическим симптомам и редким, но тяжёлым неврологическим осложнениям. Этот системный иммунный ответ может, в конечном итоге, привести к фатальной энцефалопатии или хронической демиелинизации ЦНС, связанной с долгосрочными последствиями, в зависимости от факторов риска, которые могут влиять на тяжесть заболевания. Т-хелперы типа 1, продуцирующие гамма-интерферон (IFN- γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор при нейровоспалении ЦНС, обнаружены в крови пациентов с COVID, госпитализированных в ОИТ [5]. Синдром цитокинового шторма считается механизмом, лежащим в основе COVID-ассоциированной острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии [113].

Иммуноопосредованные неврологические осложнения COVID

Длинный COVID. После выздоровления от COVID многие испытывают стойкие психоневрологические симптомы, такие как нарушение сна, утомляемость, когнитивные трудности, тревожность и симптомы посттравматического стресса, депрессию и миалгию [114]. Этот синдром поражает около 10% выживших после COVID [51]. Пациенты часто сообщают о различных рецидивирующе-ремиттирующих симптомах, а наличие симптомов варьирует в зависимости от методологии их выявления [115]. В настоящее время рассматриваются три основные характеристики длинного COVID: (1) функциональные нарушения, сходные с «синдромом после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром); (2) затяжное воспаление и иммунная дисфункция, изначально спровоцированные острой инфекцией; (3) физиологические изменения, индуцированные вирусом SARS-CoV-2, включая персистенцию вируса после острого заболевания [88].

Продолжительность госпитализации с COVID определена как предиктор ухудшения функционального состояния [116], но изнурительные симптомы длинного COVID могут появиться после относительно легко перенесённой инфекции [114]: это означает, что длинный COVID, вероятно, является гетерогенным заболеванием, которое фенотипически отличается от ПИТ-синдрома [51]. Понять патофизиологию длинного COVID помогут биомаркеры. У пациентов, выписанных из больницы после острого COVID, сохраняются лимфопения и повышенные уровни D-димера и С-реактивного белка [117]. Такое отклонение биомаркеров, особенно связанных с воспалением, указывает на связь длинного COVID с аномальным воспалительным ответом на инфекцию [102]. РНК вируса SARS-CoV-2 продолжает обнаруживаться в жидкостях организма, особенно в фекалиях, В-клетки с соматическими гипермутациями персистируют несколько месяцев после острой инфекции, что свидетельствует о продолжающемся и развивающемся иммунном ответе на вирус [118]. Постоянно повышенные воспалительные маркеры могут вызывать аномалии и дисфункцию вегетативной нервной системы, которые являются причиной развития симптомов длинного COVID [119].

Нейрокогнитивные синдромы. Не ясно, насколько специфичными для COVID являются долгосрочные нейрокогнитивные нарушения, поскольку такие нарушения возникают после многих тяжёлых заболеваний, требующих интенсивной терапии. Степень долгосрочных когнитивных нарушений, как и в случае со многими другими симптомами длинного COVID, не всегда связана с тяжестью COVID [120]. Общей чертой длинного COVID является когнитивный дефицит и дефицит внимания, описываемый как «мозговой туман» [121]. Механизмы, посредством которых возникают эти когнитивные изменения, вероятно, многофакторные. В частности, у пациентов, страдающих деменцией, особенно в молодом возрасте, имеется

функциональное когнитивное расстройство, которое может быть вызвано острым соматическим заболеванием, таким как COVID [122].

Нейрокогнитивный дефицит после выздоровления от COVID ассоциирован с острым респираторным дистресс-синдромом и низкой оксигенацией крови, что указывает на гипоксическое поражение головного мозга в патогенезе персистирующего когнитивного дефицита [123]. У пациентов, госпитализированных с тяжёлой формой COVID, обнаружены тонкие нейровизуализационные изменения в головном мозге, в том числе в гиппокампе, который играет ключевую роль в кратковременной памяти и особенно чувствителен к гипоксемии. При позитронно-эмиссионной томографии во многих областях головного мозга, включая лимбические и паралимбические, ствол мозга и мозжечок, у пациентов с COVID обнаружены области гипометаболизма. Наличие гипометаболизма головного мозга связано со стойкими когнитивными нарушениями после острого COVID [124].

Таким образом, пациенты, испытывающие длительные психоневрологические трудности после COVID, делятся на две отдельные, но перекрывающиеся группы: лица с тяжёлой формой COVID и острыми нервно-психическими осложнениями и лица с более лёгким течением COVID, у которых, тем не менее, наблюдаются длительные психоневрологические эффекты. Делирий встречается особенно часто, и у некоторых пациентов он будет единственным проявлением синдрома инфекции SARS-CoV-2 [51].

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ВАКЦИНАЦИЕЙ

Разработка безопасных и эффективных вакцин против COVID — краеугольный камень борьбы с пандемией COVID. Однако появляется всё больше сообщений о различных психоневрологических осложнениях, включая инсульт, после вакцинации против COVID. Вакцинация вызывает ряд иммунологических событий, которые могут вызвать неврологические проблемы, такие как демиелинизирующие заболевания, эпилептические припадки, синдром Гийена–Барре и инсульт. Наиболее распространёнными неврологическими симптомами после вакцинации являются головокружение, головная боль, мышечные спазмы, миалгия и парестезии, которые обычно бывают острыми и преходящими. Кроме того, после вакцинации против COVID наблюдались тремор, диплопия, шум в ушах, дисфония и судороги [125]. Частота паралича Белла (нейропатия лицевого нерва), который развился у 7 из 37 000 (0,0002%) участников после введения мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech, не превышает частоту заболевания в общей популяции [126].

В некоторых публикациях сообщалось о вакциноиндуцированном тромбозе с тромбоцитопенией (ВИТТ) [127–129]. ВИТТ характеризуется необычными участками тромбоза и отсутствием общих факторов риска церебрального

венозного тромбоза. Необычные локализации могут включать церебральный венозный синус, висцеральную венозную систему, тромбозомболию лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен и острый артериальный тромбоз [128–131]. По данным Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), у непривитых пациентов с COVID тромбоз возникает как минимум в 100 раз чаще, чем у вакцинированных [132].

ВИТТ — это очень редкое, но фатальное осложнение, связанное с артериальным и венозным тромбозом после вакцинации аденовирусными вакцинами AstraZeneca и Johnson & Johnson, которое развивается в течение 4–30 дней после введения вакцины. ВИТТ — необычный синдром, поскольку, несмотря на тромбоцитопению, наблюдается прогрессирующий тромбоз. У всех этих пациентов обнаружены антитела против тромбоцитарного фактора PF4, как при гепарин-индуцированной тромбоцитопении, но без воздействия гепарина. Кровотечение может произойти и быть значительным. Лабораторные исследования обычно выявляют низкий уровень фибриногена, низкое количество тромбоцитов ($<150 \times 10^9/\text{л}$) и очень высокий уровень D-димера, превышающий уровень при венозной тромбозомболии. Считалось, что ВИТТ имеет ту же патофизиологию, что и гепарин-индуцированная тромбоцитопения; однако точный триггер неизвестен, что предполагает возможный антигенный компонент в вирусном геноме, который вызывает образование анти-PF4 антител у этих пациентов. Гепарин также противопоказан, и лечение следует начинать с негепариновой антикоагулянтной терапии [133]. При появлении стойких или необычных неврологических симптомов после введения вакцины против COVID необходимо срочно выполнить нейровизуализацию и лабораторные тесты по подозрению на ВИТТ [134].

СЕТЬ ПАССИВНОГО РЕЖИМА РАБОТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID

Когнитивные исследования рассматривают сеть пассивного режима работы головного мозга (default mode network, DMN) как центральный узел, который объединяет различные области когнитивной и социальной обработки, ответственные за восприятие эмоций, эмпатию, мораль и модель сознания (способность к пониманию психического состояния — чувств, эмоций, намерений как своих собственных, так и окружающих). Именно поэтому DMN считается «социальным мозгом». Всплеск социальных потрясений, социальной тревожности, паники, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, накопительства, стадного поведения, наркотических и поведенческих зависимостей, сексуального и физического насилия во время пандемии COVID связаны с чертами личности, концептуализированными как результат нарушения функциональной цепи DMN и приводящими

к разрушительному социальному поведению. Среди элементов DMN — медиальная префронтальная кора, медиальная задняя кора (особенно задняя поясная кора и участки предклинья) и билатеральные нижние теменные доли, доходящие до височно-теменных узлов. Гиппокамп, парагиппокампальная кора, ретроспленальная кора и прилегающие области медиальной височной доли и латеральной височной коры считаются вспомогательными частями DMN, а медиальная префронтальная кора — главным узлом, устанавливающим сложное взаимодействие с другими узлами, которые участвуют в социальном взаимопонимании и взаимодействии [135].

На протяжении всей пандемии преобладали ложные убеждения о происхождении вируса, его распространении, динамике, лечении, и продолжают доминировать мифы относительно вакцинации, что указывает на несогласование высших сложных цепей DMN, приводящее к нарушению регуляции поведения и реакций в целом. Различные психосоциальные проблемы, такие как паника, тревожность, навязчивое поведение, накопительство, паранойя, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, инфодемия (информационная пандемия — массовое распространение псевдомедицинских советов, слухов, ложных новостей и поддельных документов, касающихся COVID), невротизм и психопатия, усилились или вновь возникли во время пандемии COVID. S. Dubey и соавт. [135] полагают, что своеобразные эмоциональные дисрегуляции и кризисы, возникшие во время пандемии COVID, проистекают из изменений в функциональных связях DMN под влиянием неблагоприятных условий среды. Всплеск противоправного поведения, зависимостей, психопатических черт и преднамеренного причинения вреда в период пандемии происходит, по мнению авторов, из-за неправильной/нарушенной функциональной связи DMN.

Исследования с функциональной МРТ в состоянии покоя установили, что DMN человеческого мозга участвует во множестве когнитивных феноменов. Когнитивное замешательство, которое ошеломило общество, пострадавшее от пандемии COVID, можно отнести к дисфункциональному или неурегулированному синергизму DMN/центральной исполнительной сети/сети определения значимости. Пандемия ложной информации, теорий заговора и волны суеверий ведёт к деструктивному социальному поведению. Когнитивная гибкость, оценка и исправление неверных убеждений и неправильных интерпретаций нарушены при некоторых нервно-психических расстройствах.

Проблемно-ориентированный здоровый способ преодоления стрессового или травматического опыта, ассоциированный с повышенной устойчивостью сети DMN, плохо практикуется во время пандемии из-за её непредсказуемого течения и непредвиденных ситуаций. Существует сложная связь пограничного расстройства личности с гиперактивностью в определённой области DMN в сочетании с негативной социальной обратной связью. Явный избыток

тревожности, депрессии, паники и посттравматических стрессовых расстройств во время пандемии легко объяснить изменённой функциональной целостностью DMN. Психопатическая открытость, когнитивные искажения и аддиктивное поведение, распространившиеся во время пандемии, неотъемлемо связаны с неисправной функциональной связанностью DMN. Считается, что психопатические черты возникают в результате аномалий функциональной связи DMN с сетью определения значимости. Антисоциальное расстройство личности, характеризующее пренебрежением социальными нормами и грубым безразличием к чувствам других, является продуктом активации ранее существовавшей разрушительной ошибочной топографической организации DMN во время пандемического кризиса. Невротизм как фактор риска развития психопатологии, приводящей к тревожным расстройствам и депрессии, ускоряет прогрессирование когнитивных нарушений от отсутствия деменции до явной деменции, тем самым устанавливая взаимосвязь мозговых сетей, личности, когнитивного старения и деменции. Увеличение бремени деменции во всём мире станет одним из неблагоприятных долгосрочных последствий пандемии.

На протяжении всей пандемии среди поведенческих расстройств преобладал всплеск зависимостей, связанных с употреблением психоактивных веществ. В основе этого расстройства лежит аномальный паттерн функциональной целостности DMN — изменения дофаминергического, глутаматергического и ГАМКергического сигналинга в DMN у людей с острым и хроническим употреблением наркотиков. Другие поведенческие зависимости, такие как проблемное интернет-игровое расстройство, часто связаны с большим депрессивным расстройством. Основная черта зависимостей — дефицит когнитивного контроля. Поведенческие зависимости происходят из-за аберрантной функциональной связанности DMN.

Таким образом, DMN связывает и модулирует все компоненты социального поведения, наблюдаемые во время пандемии COVID. Практическая экстраполяция результатов фундаментальных исследований показывает, что общественное бремя побочных эффектов во время пандемии в основном связано с несовершенной/нарушенной функциональной связанностью DMN [135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее число сообщений выявило широкий спектр неврологических повреждений во время и после COVID у пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Изнурительные психоневрологические симптомы могут возникать в относительно лёгких (без госпитализации) случаях COVID. Несмотря на распространённость различных неврологических симптомов у пациентов с COVID, патофизиология поражения нервной системы при COVID-19 остаётся неясной. К осложнениям COVID на нервную систему относятся энцефалопатия, энцефалит, энцефаломиелит,

менингит, инсульт и эндотелиит. Они могут быть результатом различных механизмов, включая индуцированные вирусом гипервоспалительные и гиперкоагуляционные состояния, прямую вирусную инфекцию и постинфекционные иммуопосредованные процессы. В течение последнего года проанализированы биохимические этапы, которые приводят к венозному и/или артериальному тромбозу при COVID, и сложное взаимодействие между воспалительным штормом, каскадом коагуляции, активацией/повреждением эндотелия, агрегацией тромбоцитов и нарушением фибринолиза. Активация каскада коагуляции непосредственно следует за гипервоспалительной реакцией, однако не менее важна роль повреждения эндотелия и активации тромбоцитов.

Требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, возникают ли неврологические симптомы из-за прямого инфицирования структур нервной системы, являются они отражением системного воспалительного синдрома или следствием сопутствующих хронических заболеваний. Для определения оптимальных стратегий предотвращения долгосрочных инвалидизирующих последствий COVID и обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. С.Г. Щербак, А.С. Голота, С.В. Макаренко — написание текста статьи; Д.А. Вологжанин — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. S.G. Shcherbak, A.S. Golota, S.V. Makarenko — manuscript writing; D.A. Vologzhanin — revision and manuscript writing; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision and manuscript writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Режим доступа: <https://covid19.who.int/>. Дата обращения: 15.03.2022.
2. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8, N 5. P. 416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
3. Quintanilla-Sánchez C., Salcido-Montenegro A., González-González J.G., Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Rev Neurosci*. 2022. Vol. 33, N 6. P. 631–639. doi: 10.1515/revneuro-2021-0130
4. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *Brit Med J*. 2021. Vol. 372. P. 136. doi: 10.1136/bmj.n136
5. Chen X., Laurent S., Onur O.A., et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19 // *J Neurol*. 2021. Vol. 268, N 2. P. 392–402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3
6. Mekki D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M., et al. Neurological manifestations in a cohort of Egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter, observational study // *Brain Sci*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 74. doi: 10.3390/brainsci12010074
7. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. 2020. Vol. 77, N 6. P. 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
8. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E., et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 8. P. e1060–e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
9. Wong-Chew R.M., Rodríguez Cabrera E.X., Rodríguez Valdez C.A., et al. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the temporary COVID-19 Hospital in Mexico City // *Ther Adv Infect Dis*. 2022. Vol. 9. P. 20499361211069264. doi: 10.1177/20499361211069264
10. Wang Q., Davis P.B., Gurney M.E., Xu R. COVID-19 and dementia: analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US // *Alzheimers Dement*. 2021. Vol. 17, N 8. P. 1297–1306. doi: 10.1002/alz.12296
11. Vakili K., Fathi M., Hajiesmaeili M., et al. Neurological symptoms, comorbidities, and complications of COVID-19: a literature review and meta-analysis of observational studies // *Eur Neurol*. 2021. Vol. 84, N 5. P. 307–324. doi: 10.1159/000516258
12. Leven Y., Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19: an approach to categories of pathology // *Neurol Res Pract*. 2021. Vol. 3, N 1. P. 39. doi: 10.1186/s42466-021-00138-9
13. Taquet M., Husain M., Geddes J.R., et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases // *Clinical Medicine*. 2021. Vol. 39. P. 101061. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101061
14. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: an overview // *Review Diabetes Metab Syndr*. 2021. Vol. 15, N 3. P. 869–875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
15. Whiteside D.M., Basso R.M., Naini S.M., et al. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 at 6 months post-infection. Part 1: Cognitive functioning // *Clin Neuropsychol*. 2022. Vol. 36, N 4. P. 806–828. doi: 10.1080/13854046.2022.2030412
16. Bungenberg J., Humkamp K., Hohenfeld C., et al. Long COVID-19: objectifying most self-reported neurological symptoms // *Ann Clin Transl Neurol*. 2022. Vol. 9, N 2. P. 141–154. doi: 10.1002/acn3.51496
17. Kummer B.R., Klang E., Stein L.K., et al. History of stroke is independently associated with in-hospital death in patients with COVID-19 // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 10. P. 3112–3114. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030685
18. Beghi E., Helbok R., Crean M., et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19 // *Eur J Neurol*. 2020. Vol. 28, N 10. P. 3303–3323. doi: 10.1111/ene.14652
19. Beghi E., Helbok R., Özturk S., et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19 // *Eur J Neurol*. 2022. Vol. 29, N 6. P. 1663–1684. doi: 10.1111/ene.15293
20. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N 4. P. 626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
21. Dennis A., Wamil M., Alberts J., et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, N 3. P. e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391
22. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // *J Infect*. 2020. Vol. 81, N 6. P. e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
23. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19 // *Ann Intern Med*. 2021. Vol. 174, N 4. P. 576–578. doi: 10.7326/M20-5661
24. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K., et al. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, N 4. P. 2030. doi: 10.3390/ijerph18042030
25. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4, N 2. P. e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
26. Franke C., Ferse C., Kreye J., et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms // *Brain Behav Immun*. 2021. Vol. 93. P. 415–419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
27. Ziuzia-Januszewska A., Januszewski M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19 // *Brain Sci*. 2022. Vol. 12, N 4. P. 449. doi: 10.3390/brainsci12040449
28. Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients — Studying SARS-CoV-2 collectively [online]. Режим доступа: <https://leoss.net/>. Дата обращения: 15.03.2022.
29. Pouga L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases // *J Med Virol*. 2021. Vol. 93, N 1. P. 550–558. doi: 10.1002/jmv.26309
30. Azim D., Nasim S., Kumar S., et al. Neurological consequences of 2019-nCoV infection: a comprehensive literature review // *Cureus*. 2020. Vol. 12, N 6. P. e8790. doi: 10.7759/cureus.8790
31. Yang A.C., Kern F., Losada P.M., et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 595, N 7868. P. 565–571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0

- 32.** Glezer I., Bruni-Cardoso A., Schechtman D., Malnic B. Viral infection and smell loss: the case of COVID-19 // *J Neurochem*. 2021. Vol. 157, N 4. P. 930–943. doi: 10.1111/jnc.15197
- 33.** Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology*. 2020. Vol. 77, N 2. P. 198–209. doi: 10.1111/his.14134
- 34.** Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia // *JAMA Neurol*. 2020. Vol. 77, N 8. P. 1028–1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
- 35.** Laurendon T., Radulesco T., Mugnier J., et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19 related anosmia // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 5. P. 224–225. doi: 10.1212/WNL.0000000000009850
- 36.** Kandemirli S.G., Altundag A., Yildirim D., et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia // *Acad Radiol*. 2021. Vol. 28, N 1. P. 28–35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006
- 37.** Tsigoulis G., Fragkou P.C., Lachanis S., et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study // *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 28, N 1. P. e6–e8. doi: 10.1111/ene.14537
- 38.** Akkaya H., Kiziloglu A., Dilek O., et al. Evaluation of the olfactory bulb volume and morphology in patients with coronavirus disease 2019: can differences create predisposition to anosmia? // *Rev Assoc Med Bras*. 2021. Vol. 67, N 10. P. 1491–1497. doi: 10.1590/1806-9282.20210678
- 39.** Esposito F., Cirillo M., De Micco R., et al. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19 // *Hum Brain Mapp*. 2022. Vol. 43, N 5. P. 1548–1560. doi: 10.1002/hbm.25741
- 40.** Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat Neurosci*. 2021. Vol. 24, N 2. P. 168–175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
- 41.** Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease // *Alzheimers Res Ther*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
- 42.** Virhammar J., Nääs A., Fällmar D., et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity // *Eur J Neurol*. 2021. Vol. 28, N 10. P. 3324–3331. doi: 10.1111/ene.14703
- 43.** Aamodt A.H., Hogestol E.A., Popperud T.H., et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19 // *J Neurol*. 2021. Vol. 268, N 10. P. 3574–3583. doi: 10.1007/s00415-021-10517-6
- 44.** Kanberg N., Simrén J., Edén A., et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up // *BioMedicine*. 2021. Vol. 70. P. 103512. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103512
- 45.** Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank // *Nature*. 2022. Vol. 604, N 7907. P. 697–707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
- 46.** Moriguchi T., Harii N., Goto J., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 94. P. 55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
- 47.** Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N 6. P. 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400
- 48.** Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N 7. P. 995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- 49.** Bhattacharjee A.S., Joshi S.V., Naik S., et al. Quantitative assessment of olfactory dysfunction accurately detects asymptomatic COVID-19 carriers // *Clinical Medicine*. 2020. Vol. 28. P. 100575. doi: 10.1016/j.eclinm.2020
- 50.** Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2: the story so far // *Nat Rev Neurol*. 2021. Vol. 17, N 2. P. 65–66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w
- 51.** Butler M., Cross B., Hafeez D., et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19 // *Psychiatr Clin North Am*. 2022. Vol. 45, N 1. P. 29–43. doi: 10.1016/j.psc.2021.11.001
- 52.** Lewis A., Frontera J., Placantonakis D.G., et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: a systematic review of the literature // *J Neurol Sci*. 2021. Vol. 421. P. 117316. doi: 10.1016/j.jns.2021.117316
- 53.** Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes // *Nat Med*. 2022. Vol. 28, N 5. P. 911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
- 54.** Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // *Nature*. 2021. Vol. 591, N 7851. P. 639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
- 55.** Cheung C.C., Goh D., Lim X., et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
- 56.** Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A., Rodrigo-Rey S., et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // *Neurology*. 2020. Vol. 95, N 5. P. e601–e605. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619
- 57.** Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease // *Int Immunopharmacol*. 2021. Vol. 101, Pt B. P. 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
- 58.** Guasp M., Muñoz-Sánchez G., Martínez-Hernández E., et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 866153. doi: 10.3389/fimmu.2022.866153
- 59.** Moonis G., Filippi C.G., Kirsch C.F., et al. The spectrum of neuroimaging findings on CT and MRI in adults with COVID-19 // *Am J Roentgenol*. 2021. Vol. 217, N 4. P. 959–974. doi: 10.2214/AJR.20.24839
- 60.** Cazzolla A.P., Lovero R., Lo Muzio L., et al. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6 // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N 17. P. 2774–2781. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00447
- 61.** Sanli D.E., Altundag A., Kandemirli S.G., et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia // *Am J Otolaryngol*. 2021. Vol. 42, N 1. P. 102796. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102796
- 62.** Schwabenland M., Salié H., Tanevski J., et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions // *Immunity*. 2021. Vol. 54, N 7. P. 1594–1610. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.002
- 63.** Jarius S., Pache F., Körtvelyessy P., et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients // *J Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, N 1. P. 19. doi: 10.1186/s12974-021-02339-0

64. Paterson R.W., Benjamin L.A., Mehta P.R., et al. Serum and cerebrospinal fluid biomarker profiles in acute SARS-CoV-2-associated neurological syndromes // *Brain Commun.* 2021. Vol. 3, N 3. P. 1–11. doi: 10.1093/braincomms/fcab099
65. Reinhold D., Farztdinov V., Yan Y., et al. The brain reacting to COVID-19: analysis of the cerebrospinal fluid and serum proteome, transcriptome and inflammatory proteins // *medRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.04.10.22273673
66. Bernard-Valnet R., Perriot S., Canales M., et al. Encephalopathies associated with severe COVID-19 present neurovascular unit alterations without evidence for strong neuroinflammation // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021. Vol. 8, N 5. P. e1029. doi: 10.1212/NXI.0000000000001029
67. Pilotto A., Masciocchi S., Volonghi I., et al. SARS-CoV-2 encephalitis is a cytokine release syndrome: evidences from cerebrospinal fluid analyses // *Clin Infect Dis.* 2021. Vol. 73, N 9. P. e3019–e3026. doi: 10.1093/cid/ciaa1933
68. Espindola O.M., Gomes Y.C., Brandao C.O., et al. Inflammatory cytokine patterns associated with neurological diseases in coronavirus disease 2019 // *Ann Neurol.* 2021. Vol. 89, N 5. P. 1041–1045. doi: 10.1002/ana.26041
69. Young B.E., Ong S.W., Ng L.F., et al. Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity // *Clin Infect Dis.* 2021. Vol. 73, N 9. P. e2932–e2942. doi: 10.1093/cid/ciaa1280
70. Lee M.H., Perl D.P., Nair G., et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 5. P. 481–483. doi: 10.1056/NEJMc2033369
71. Pugin D., Vargas M.I., Thieffry C., et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high doses glucocorticoids // *Neurology.* 2020. Vol. 95, N 12. P. 543–546. doi: 10.1212/WNL.00000000000010354
72. Cao A., Rohaut B., Le Guennec L., et al. Severe COVID-19-related encephalitis can respond to immunotherapy // *Brain.* 2020. Vol. 143, N 12. P. e102. doi: 10.1093/brain/awaa337
73. Tankisi H. Critical illness myopathy and polyneuropathy in Covid-19: is it a distinct entity? // *Clin Neurophysiol.* 2021. Vol. 132, N 7. P. 1716–1717. doi: 10.1016/j.clinph.2021.04.001
74. Oaklander A.L., Mills A.J., Kelley M., et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022. Vol. 9, N 3. P. e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
75. Brugliera L., Filippi M., Del Carro U., et al. Nerve compression injuries after prolonged prone position ventilation in patients with SARS-CoV-2: a case series // *Arch Phys Med Rehabil.* 2021. Vol. 102, N 3. P. 359–362. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.131
76. Liu E.A., Salazar T., Chiu E., et al. Focal peripheral neuropathies observed in patients diagnosed with COVID-19 // *Am J Phys Med Rehabil.* 2022. Vol. 101, N 2. P. 164–169. doi: 10.1097/PHM.0000000000001924
77. Zhou Y., Chi J., Lv W., et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) // *Diabetes Metab Res Rev.* 2021. Vol. 37, N 2. P. e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377
78. Honardoost M., Janani L., Aghili R., et al. The association between presence of comorbidities and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis // *Cerebrovasc Dis.* 2021. Vol. 50, N 2. P. 132–140. doi: 10.1159/000513288
79. Bax F., Lettieri C., Marini A., et al. Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19 // *Neurol Sci.* 2021. Vol. 42, N 6. P. 2173–2178. doi: 10.1007/s10072-021-05110-8
80. Malik G., Wolfe A.R., Soriano R., et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome // *Br J Anaesth.* 2020. Vol. 125, N 6. P. e478–e480. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.045
81. Chang L.G., Zar S., Seidel B., et al. COVID-19 prone ventilation and its possible association with foot drop: a case series // *Cureus.* 2021. Vol. 13, N 4. P. e14374. doi: 10.7759/cureus.14374
82. Bocci T., Campiglio L., Zardoni M., et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series // *Neurol Sci.* 2021. Vol. 42, N 12. P. 4893–4898. doi: 10.1007/s10072-021-05471-0
83. Bitirgen G., Korkmaz C., Zamani A., et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID // *Br J Ophthalmol.* 2021. P. bjophthalmol-2021-319450. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450
84. Kacprzak A., Malczewski D., Domitrz I. Headache attributed to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 related headache-not migraine-like problem-original research // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, N 11. P. 1406. doi: 10.3390/brainsci11111406
85. Racine N., McArthur B.A., Cooke J.E., et al. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2021. Vol. 175, N 11. P. 1142–1150. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482
86. Watson C.J., Thomas R.H., Solomon T., et al. COVID-19 and psychosis risk: real or delusional concern? // *Neurosci Lett.* 2021. Vol. 741. P. 135491. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135491
87. Wijeratne T., Crewther G.S., Sales C., Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception—a systematic review // *Front Neurol.* 2021. Vol. 11. P. 607221. doi: 10.3389/fneur.2020.607221
88. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 4. P. 601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
89. Perlis R.H., Ognyanova K., Santillana M., et al. Association of acute symptoms of COVID-19 and symptoms of depression in adults // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, N 3. P. e213223. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3223
90. Beaud V., Crottaz-Herbette S., Dunet V., et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19 // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021. Vol. 92, N 5. P. 567–568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173
91. Rizzo M.R., Paolisso G. SARS-CoV-2 emergency and long-term cognitive impairment in older people // *Aging Dis.* 2021. Vol. 12, N 2. P. 345–352. doi: 10.14336/AD.2021.0109
92. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients // *Crit Care.* 2020. Vol. 24, N 1. P. 491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1
93. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W., et al. New-onset dementia among survivors of pneumonia associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Open Forum Infect Dis.* 2022. Vol. 9, N 4. P. ofac115. doi: 10.1093/ofid/ofac115
94. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain Behav Immun.* 2021. Vol. 94. P. 138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
95. Parsons N., Outsikas A., Parish A., et al. Modelling the anatomic distribution of neurologic events in patients with COVID-19: a systematic review of MRI findings // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021. Vol. 42, N 7. P. 1190–1195. doi: 10.3174/ajnr.A7113

- 96.** Mondal R., Ganguly U., Deb S., et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review // *J Neurovirol.* 2021. Vol. 27, N 1. P. 12–25. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3
- 97.** Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N., et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? // *Lung.* 2021. Vol. 199, N 2. P. 113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z
- 98.** Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., et al. Neuropathological features of COVID-19 // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383, N 10. P. 989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373
- 99.** Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors // *Neurology.* 2020. Vol. 95, N 14. P. e2016–e2027. doi: 10.1212/WNL.00000000000010116
- 100.** Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19 // *Neurology.* 2020. Vol. 95, N 12. P. e1754–e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111
- 101.** Zhou Y., Xu J., Hou Y., et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment // *Alzheimers Res Ther.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 110. doi: 10.1186/s13195-021-00850-3
- 102.** Phetsouphanh C., Darley D., Howe A., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat Immunol.* 2022. Vol. 23, N 2. P. 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
- 103.** Kremer S., Lersy F., Anheim A., et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study // *Neurology.* 2020. Vol. 95, N 13. P. e1868–e1882. doi: 10.1212/WNL.00000000000010112
- 104.** Slooter A.J., Otte W.M., Devlin J.W., et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten societies // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, N 5. P. 1020–1022. doi: 10.1007/s00134-019-05907-4
- 105.** Pun B.T., Badenes R., La Calle G.H., et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study // *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9, N 3. P. 239–250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X
- 106.** Pilotto A., Masciocchi S., Volonghi I., et al. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: the ENCOVID multicenter study // *J Infect Dis.* 2021. Vol. 223, N 1. P. 28–37. doi: 10.1093/infdis/jjaa609
- 107.** Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann Intern Med.* 2020. Vol. 173, N 4. P. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003
- 108.** Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? // *Neurosci Lett.* 2021. Vol. 742. P. 135528. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135528
- 109.** Baker H.A., Safavynia S.A., Evered L.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors // *Br J Anaesth.* 2021. Vol. 126, N 1. P. 44–47. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.045
- 110.** Lingor P., Demleitner A.F., Wolff W.A., Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don't // *J Neural Transm (Vienna).* 2022. Vol. 1. P. 13. doi: 10.1007/s00702-022-02500-w
- 111.** Conklin J., Frosch M.P., Mukerji S.S., et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19 // *J Neurol Sci.* 2021. Vol. 421. P. 117308. doi: 10.1016/j.jns.2021.117308
- 112.** Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ.* 2020. Vol. 368. P. m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
- 113.** Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology.* 2020. Vol. 296, N 2. P. E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
- 114.** Badenoch J.B., Rengasamy E.R., Watson C.J., et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Clin Psychol.* 2021. Vol. 4, N 1. P. fcab297. doi: 10.1093/braincomms/fcab297
- 115.** Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *Clinical Medicine.* 2021. Vol. 38. P. 101019. doi: 10.1016/j.clinm.2021.101019
- 116.** Taboada M., Cariñena A., Moreno E., et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization // *J Infect.* 2021. Vol. 82, N 4. P. e31–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
- 117.** Mandal S., Barnett J., Brill S.E., et al. Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 // *Thorax.* 2021. Vol. 76, N 4. P. 396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- 118.** Altmann D.M., Boyton R.J. Decoding the unknowns in long COVID // *BMJ.* 2021. Vol. 372. P. 132. doi: 10.1136/bmj.n132
- 119.** Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies // *Clin Med.* 2021. Vol. 21, N 1. P. e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
- 120.** Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M., et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: a longitudinal prospective study nested to a population cohort // *Eur J Neurol.* 2021. Vol. 28, N 10. P. 3245–3253. doi: 10.1111/ene.14775
- 121.** Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 affects the brain // *JAMA Psychiatry.* 2021. Vol. 78, N 6. P. 682–683. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500
- 122.** Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 23. P. 2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
- 123.** Ferrucci R., Dini M., Groppo E., et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19 // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, N 2. P. 235. doi: 10.3390/brainsci11020235
- 124.** Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P., et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021. Vol. 48, N 9. P. 2823–2833. doi: 10.1007/s00259-021-05215-4
- 125.** Goss A.L., Samudralwar R.D., Das R.R., et al. ANA investigates: neurological complications of COVID-19 vaccines // *Ann Neurol.* 2021. Vol. 89, N 5. P. 856–857. doi: 10.1002/ana.26065
- 126.** Ledford H. US authorization of first COVID vaccine marks new phase in safety monitoring // *Nature.* 2020. Vol. 588, N 7838. P. 377–378. doi: 10.1038/d41586-020-03542-4
- 127.** Al-Mayhani T., Saber S., Stubbs M.J., et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021. Vol. 92, N 11. P. 1247–1248. doi: 10.1136/jnnp-2021-326984
- 128.** Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 23. P. 2254–2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315

129. Suresh P., Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14, N 6. P. e243931. doi: 10.1136/bcr-2021-243931
130. Douxfils J., Favresse J., Dogné J.M., et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination // *Thromb Res.* 2021. Vol. 203. P. 163–171. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.010
131. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E., et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 22. P. 2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
132. Elalamy I., Gerotziapas G., Alamowitch S., et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced

- immune thrombotic thrombocytopenia // *Thromb Haemost.* 2021. Vol. 121, N 8. P. 982–991. doi: 10.1055/a-1499-0119
133. Pavord S., Scully M., Hunt B.J., et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 385, N 18. P. 1680–1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908
134. Kakovan M., Shirkouhi S.G., Zarei M., Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022. Vol. 31, N 6. P. 106440. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440
135. Dubey S., Dubey M.J., Ghosh R., et al. The cognitive basis of psychosocial impact in COVID-19 pandemic. Does it encircle the default mode network of the brain? A pragmatic proposal // *Med Res Arch.* 2022. Vol. 10, N 3. P. 10.18103/mra.v10i3.2707. doi: 10.18103/mra.v10i3 .2707

REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 15.03.2022.
2. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
3. Quintanilla-Sánchez C, Salcido-Montenegro A, González-González JG, Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci.* 2022;33(6):631–639. doi: 10.1515/revneuro-2021-0130
4. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit Med J.* 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136
5. Chen X, Laurent S, Onur OA, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(2):392–402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3
6. Mekawy DA, Hamdy S, Abdel-Naseer M, et al. Neurological manifestations in a cohort of Egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter, observational study. *Brain Sci.* 2022;12(1):74. doi: 10.3390/brainsci12010074
7. 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):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
8. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060–e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
9. Wong-Chew RM, Rodríguez Cabrera EX, Rodríguez Valdez CA, et al. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the temporary COVID-19 Hospital in Mexico City. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;9:20499361211069264. doi: 10.1177/20499361211069264
10. Wang Q, Davis PB, Gurney ME, Xu R. COVID-19 and dementia: analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US. *Alzheimers Dement.* 2021;17(8):1297–1306. doi: 10.1002/alz.12296
11. Vakili K, Fathi M, Hajjesmaeili M, et al. Neurological symptoms, comorbidities, and complications of COVID-19: a literature review and meta-analysis of observational studies. *Eur Neurol.* 2021;84(5):307–324. doi: 10.1159/000516258
12. Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19: an approach to categories of pathology. *Neural Res Pract.* 2021;3(1):39. doi: 10.1186/s42466-021-00138-9
13. Taquet M, Husain M, Geddes JR, et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *Clinical Medicine.* 2021;39:101061. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101061
14. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Review Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):869–875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
15. Whiteside DM, Basso RM, Naini SM, et al. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 at 6 months post-infection. Part 1: Cognitive functioning. *Clin Neuropsychol.* 2022;36(4):806–828. doi: 10.1080/13854046.2022.2030412
16. Bungenberg J, Humkamp K, Hohenfeld C, et al. Long COVID-19: objectifying most self-reported neurological symptoms. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(2):141–154. doi: 10.1002/acn3.51496
17. Kummer BR, Klang E, Stein LK, et al. History of stroke is independently associated with in-hospital death in patients with COVID-19. *Stroke.* 2020;51(10):3112–3114. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030685
18. Beghi E, Helbok R, Crean M, et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2020;28(10):3303–3323. doi: 10.1111/ene.14652
19. Beghi E, Helbok R, Oztur S, et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. *Eur J Neurol.* 2022;29(6):1663–1684. doi: 10.1111/ene.15293
20. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
21. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391
22. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029

- 23.** Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576–578. doi: 10.7326/M20-5661
- 24.** Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2030. doi: 10.3390/ijerph18042030
- 25.** Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
- 26.** Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021;93:415–419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
- 27.** Ziuzia-Januszewska A, Januszewski M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19. *Brain Sci.* 2022;12(4):449. doi: 10.3390/brainsci12040449
- 28.** Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 Infected Patients — Studying SARS-CoV-2 collectively [online]. Available from: <https://leoss.net/>. Accessed: 15.03.2022.
- 29.** Pougá L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases. *J Med Virol.* 2021;93(1):550–558. doi: 10.1002/jmv.26309
- 30.** Azim D, Nasim S, Kumar S, et al. Neurological consequences of 2019-nCoV infection: a comprehensive literature review. *Cureus.* 2020;12(6):e8790. doi: 10.7759/cureus.8790
- 31.** Yang AC, Kern F, Losada PM, et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature.* 2021;595(7868):565–571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0
- 32.** Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: the case of COVID-19. *J Neurochem.* 2021;157(4):930–943. doi: 10.1111/jnc.15197
- 33.** Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209. doi: 10.1111/his.14134
- 34.** Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1028–1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
- 35.** Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19: related anosmia. *Neurology.* 2020;95(5):224–225. doi: 10.1212/WNL.0000000000009850
- 36.** Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol.* 2021;28(1):28–35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006
- 37.** Tsvigoulis G, Fragkou PC, Lachanis S, et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):e6–e8. doi: 10.1111/ene.14537
- 38.** Akkaya H, Kiziloglu A, Dilek O, et al. Evaluation of the olfactory bulb volume and morphology in patients with coronavirus disease 2019: can differences create predisposition to anosmia? *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67(10):1491–1497. doi: 10.1590/1806-9282.20210678
- 39.** Esposito F, Cirillo M, De Micco R, et al. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(5):1548–1560. doi: 10.1002/hbm.25741
- 40.** Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168–175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
- 41.** Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
- 42.** Virhammar J, Nääs A, Fällmar D, et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3324–3331. doi: 10.1111/ene.14703
- 43.** Aamodt AH, Hogestol EA, Popperud TH, et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(10):3574–3583. doi: 10.1007/s00415-021-10517-6
- 44.** Kanberg N, Simrén J, Edén A, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *BioMedicine.* 2021;70:103512. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103512
- 45.** Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature.* 2022;604(7907):697–707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
- 46.** Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
- 47.** Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400
- 48.** Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- 49.** Bhattacharjee AS, Joshi SV, Naik S, et al. Quantitative assessment of olfactory dysfunction accurately detects asymptomatic COVID-19 carriers. *Clinical Medicine.* 2020;28:100575. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100575
- 50.** Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2: the story so far. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):65–66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w
- 51.** Butler M, Cross B, Hafeez D, et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. *Psychiatr Clin North Am.* 2022;45(1):29–43. doi: 10.1016/j.psc.2021.11.001
- 52.** Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: a systematic review of the literature. *J Neurol Sci.* 2021;421:117316. doi: 10.1016/j.jns.2021.117316
- 53.** Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022;28(5):911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
- 54.** Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591(7851):639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
- 55.** Cheung CC, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut.* 2022;71(1):226–229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280
- 56.** Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(5):e601–e605. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619

57. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
58. Guasp M, Muñoz-Sánchez G, Martínez-Hernández E, et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome. *Front Immunol*. 2022;13:866153. doi: 10.3389/fimmu.2022.866153
59. Moonis G, Filippi CG, Kirsch CF, et al. The spectrum of neuroimaging findings on CT and MRI in adults with COVID-19. *Am J Roentgenol*. 2021;217(4):959–974. doi: 10.2214/AJR.20.24839
60. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, et al. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(17):2774–2781. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00447
61. Sanli DE, Altundag A, Kandemirli SG, et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(1):102796. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102796
62. Schwabenland M, Salié H, Tanevski J, et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity*. 2021;54(7):1594–1610. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.002
63. Jarius S, Pache F, Körtvelyessy P, et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):19. doi: 10.1186/s12974-021-02339-0
64. Paterson RW, Benjamin LA, Mehta PR, et al. Serum and cerebrospinal fluid biomarker profiles in acute SARS-CoV-2-associated neurological syndromes. *Brain Commun*. 2021;3(3):1–11. doi: 10.1093/braincomms/fcab099
65. Reinhold D, Farztdinov V, Yan Y, et al. The brain reacting to COVID-19: analysis of the cerebrospinal fluid and serum proteome, transcriptome and inflammatory proteins. *medRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.04.10.22273673
66. Bernard-Valnet R, Perriot S, Canales M, et al. Encephalopathies associated with severe COVID-19 present neurovascular unit alterations without evidence for strong neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1029. doi: 10.1212/NXI.0000000000001029
67. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. SARS-CoV-2 encephalitis is a cytokine release syndrome: evidences from cerebrospinal fluid analyses. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3019–e3026. doi: 10.1093/cid/ciaa1933
68. Espindola OM, Gomes YC, Brandao CO, et al. Inflammatory cytokine patterns associated with neurological diseases in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol*. 2021;89(5):1041–1045. doi: 10.1002/ana.26041
69. Young BE, Ong SW, Ng LF, et al. Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2932–e2942. doi: 10.1093/cid/ciaa1280
70. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):481–483. doi: 10.1056/NEJMc2033369
71. Pugin D, Vargas MI, Thieffry C, et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high doses glucocorticoids. *Neurology*. 2020;95(12):543–546. doi: 10.1212/WNL.00000000000010354
72. Cao A, Rohaut B, Le Guennec L, et al. Severe COVID-19-related encephalitis can respond to immunotherapy. *Brain*. 2020;143(12):e102. doi: 10.1093/brain/awaa337
73. Tankisi H. Critical illness myopathy and polyneuropathy in Covid-19: is it a distinct entity? *Clin Neurophysiol*. 2021;132(7):1716–1717. doi: 10.1016/j.clinph.2021.04.001
74. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
75. Brugliera L, Filippi M, Del Carro U, et al. Nerve compression injuries after prolonged prone position ventilation in patients with SARS-CoV-2: a case series. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(3):359–362. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.131
76. Liu EA, Salazar T, Chiu E, et al. Focal peripheral neuropathies observed in patients diagnosed with COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022;101(2):164–169. doi: 10.1097/PHM.0000000000001924
77. Zhou Y, Chi J, Lv W, et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377
78. Honardoost M, Janani L, Aghili R, et al. The association between presence of comorbidities and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(2):132–140. doi: 10.1159/000513288
79. Bax F, Lettieri C, Marini A, et al. Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19. *Neurol Sci*. 2021;42(6):2173–2178. doi: 10.1007/s10072-021-05110-8
80. Malik G, Wolfe AR, Soriano R, et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):e478–e480. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.045
81. Chang LG, Zar S, Seidel B, et al. COVID-19 proned ventilation and its possible association with foot drop: a case series. *Cureus*. 2021;13(4):e14374. doi: 10.7759/cureus.14374
82. Bocci T, Campiglio L, Zardoni M, et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series. *Neurol Sci*. 2021;42(12):4893–4898. doi: 10.1007/s10072-021-05471-0
83. Bitirgen G, Korkmaz C, Zamani A, et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *Br J Ophthalmol*. 2021;bjophthalmol-2021-319450. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450
84. Kacprzak A, Malczewski D, Domitrz I. Headache attributed to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 related headache-not migraine-like problem-original research. *Brain Sci*. 2021;11(11):1406. doi: 10.3390/brainsci11111406
85. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, et al. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(11):1142–1150. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482
86. Watson CJ, Thomas RH, Solomon T, et al. COVID-19 and psychosis risk: real or delusional concern? *Neurosci Lett*. 2021;741:135491. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135491
87. Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception—a systematic review. *Front Neurol*. 2021;11:607221. doi: 10.3389/fneur.2020.607221
88. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
89. Perlis RH, Ognyanova K, Santillana M, et al. Association of acute symptoms of COVID-19 and symptoms of depression in adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213223. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3223

- 90.** Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):567–568. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173
- 91.** Rizzo MR, Paolisso G. SARS-CoV-2 emergency and long-term cognitive impairment in older people. *Aging Dis*. 2021;12(2):345–352. doi: 10.14336/AD.2021.0109
- 92.** Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1
- 93.** Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. New-onset dementia among survivors of pneumonia associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac115. doi: 10.1093/ofid/ofac115
- 94.** Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021;94:138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
- 95.** Parsons N, Outsikas A, Parish A, et al. Modelling the anatomic distribution of neurologic events in patients with COVID-19: a systematic review of MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(7):1190–1195. doi: 10.3174/ajnr.A7113
- 96.** Mondal R, Ganguly U, Deb S, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2021;27(1):12–25. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3
- 97.** Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 2021;199(2):113–119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z
- 98.** Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(10):989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373
- 99.** Coolen T, Lolli V, Sadeghi N, et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology*. 2020;95(14):e2016–e2027. doi: 10.1212/WNL.00000000000010116
- 100.** Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(12):e1754–e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111
- 101.** Zhou Y, Xu J, Hou Y, et al. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):110. doi: 10.1186/s13195-021-00850-3
- 102.** Phetsouphanh C, Darley D, Howe A, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
- 103.** Kremer S, Lersy F, Anheim A, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020;95(13):e1868–e1882. doi: 10.1212/WNL.00000000000010112
- 104.** Sooter AJ, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1020–1022. doi: 10.1007/s00134-019-05907-4
- 105.** Pun BT, Badenes R, La Calle GH, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239–250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X
- 106.** Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, et al. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: the ENCOVID multicenter study. *J Infect Dis*. 2021;223(1):28–37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609
- 107.** Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–277. doi: 10.7326/M20-2003
- 108.** Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett*. 2021;742:135528. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135528
- 109.** Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. The ‘third wave’: impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):44–47. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.045
- 110.** Lingor P, Demleitner AF, Wolff WA, Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don’t. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;1:13. doi: 10.1007/s00702-022-02500-w
- 111.** Conklin J, Frosch MP, Mukerji SS, et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *J Neurol Sci*. 2021;421:117308. doi: 10.1016/j.jns.2021.117308
- 112.** Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
- 113.** Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020;296(2):E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
- 114.** Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson CJ, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Psychol*. 2021;4(1):fcab297. doi: 10.1093/braincomms/fcab297
- 115.** Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *Clinical Medicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
- 116.** Taboada M, Cariñena A, Moreno E, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect*. 2021;82(4):e31–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
- 117.** Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- 118.** Altmann DM, Boyton RJ. Decoding the unknowns in long covid. *BMJ*. 2021;372:n132. doi: 10.1136/bmj.n132
- 119.** Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med*. 2021;21(1):e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
- 120.** Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: a longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245–3253. doi: 10.1111/ene.14775
- 121.** Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–683. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500
- 122.** Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597
- 123.** Ferrucci R, Dini M, Groppo E, et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021;11(2):235. doi: 10.3390/brainsci11020235

- 124.** Guedj E, Champion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823–2833. doi: 10.1007/s00259-021-05215-4
- 125.** Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, et al. ANA Investigates: neurological complications of COVID-19 vaccines. *Ann Neurol*. 2021;89(5):856–857. doi: 10.1002/ana.26065
- 126.** Ledford H. US authorization of first COVID vaccine marks new phase in safety monitoring. *Nature*. 2020;588(7838):377–378. doi: 10.1038/d41586-020-03542-4
- 127.** Al-Mayhani T, Saber S, Stubbs MJ, et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(11):1247–1248. doi: 10.1136/jnnp-2021-326984
- 128.** Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2254–2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315
- 129.** Suresh P, Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e243931. doi: 10.1136/bcr-2021-243931
- 130.** Douxfils J, Favresse J, Dogné JM, et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Thromb Res*. 2021;203:163–171. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.010
- 131.** Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
- 132.** Elalamy I, Gerotziapas G, Alamowitch S, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):982–991. doi: 10.1055/a-1499-0119
- 133.** Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1680–1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908
- 134.** Kakovan M, Shirkouhi SG, Zarei M, Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(6):106440. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440
- 135.** Dubey S, Dubey MJ, Ghosh R, et al. The cognitive basis of psychosocial impact in COVID-19 pandemic. Does it encircle the default mode network of the brain? A pragmatic proposal. *Med Res Arch*. 2022;10(3):10.18103/mra.v10i3.2707. doi: 10.18103/mra.v10i3.2707

ОБ АВТОРАХ

* **Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,
Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Макаренко Станислав Вячеславович, ассистент;
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg,
Sestroretsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Stanislav V. Makarenko, Assistant Lecturer;
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>;
eLibrary SPIN: 8114-3984; e-mail: st.makarenko@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author