

Рассохин В.В.^{1,2,3}, Беляков Н.А.^{1,2,3}, Яковлев А.А.¹, Симакина О.Е.^{1,2}

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, Россия

В статье обсуждаются эпидемиологические, этиопатогенетические, клинические и диагностические аспекты поражения центральной нервной системы при COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 может проходить через физиологические барьеры и достигать кровотока или лимфы, распространяясь в центральной нервной системе человека, инфицировать клетки хозяина по многим метаболическим путям, что определяет особенности клинической картины психоневрологических и поведенческих расстройств у пациента, представленные спектром фенотипов (синдромов), так или иначе ассоциированных с основным инфекционным процессом. Описаны прямое вирус-индуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное воспаление и тромбофилия/гиперкоагуляция, цитокиновый и метаболический дисбаланс, аутоиммунные изменения, которые являются патогенетическими механизмами развития психоневрологических заболеваний у пациентов с COVID-19. В обзоре обоснована необходимость комплексного обследования, междисциплинарного подхода и многокомпонентной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Динамическое наблюдение за реконвалесцентами COVID-19 позволит объективно говорить о риске развития отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2, а сохранение клинической настороженности в отношении возможного развития неврологических симптомов у большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 поможет оказать эффективную помощь как в острый период заболевания, так и в период выздоровления, восстановления и комплексной реабилитации: неврологической, психологической, скелетно-мышечной.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; центральная нервная система; психоневрологические и поведенческие расстройства; головной мозг; лечение; наблюдение; реабилитация.

Для цитирования: Рассохин В.В., Беляков Н.А., Яковлев А.А., Симакина О.Е. Психоневрологические и поведенческие расстройства у пациентов с COVID-19. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):18–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-18-31>

Для корреспонденции: Рассохин Вадим Владимирович — e-mail: ras-doc@mail.ru

Rassokhin V.V.^{1,2,3}, Belyakov N.A.^{1,2,3}, Yakovlev A.A.¹, Simakina O.E.^{1,2}

NEUROPSYCHIATRIC AND BEHAVIORAL DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russia

²Institute of Experimental Medicine, 197376, Saint Petersburg, Russia

³St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 197101, Saint Petersburg, Russia

The article discusses the epidemiological, etiopathogenetic, clinical, and diagnostic aspects of central nervous system damage in COVID-19. The SARS-CoV-2 virus can pass through physiological barriers and reach the bloodstream or lymph, spreading in the central nervous system of an infected person, infect host cells through many metabolic pathways, which determines the features of the clinical picture of neuropsychiatric and behavioral disorders in the patient, represented by a spectrum of phenotypes (syndromes), one way or another associated with the main infectious process. As a rule, this is a clinical diagnosis based on the results of a comprehensive examination of a patient with COVID-19. Direct virus-induced damage, immune dysfunction, excessive inflammation, thrombophilia/hypercoagulation, cytokine and metabolic imbalance, and autoimmune changes that are pathogenetic mechanisms in developing neuropsychiatric diseases in patients with COVID-19 are described. The review substantiates the need for a comprehensive examination, an interdisciplinary approach, and multicomponent therapy of patients with a new coronavirus infection. Dynamic monitoring of COVID-19 convalescents will allow us to objectively talk about the risk of developing long-term consequences of SARS-CoV-2 infection, and maintaining clinical alertness regarding the possible development of neurological symptoms in most patients with the new COVID-19 coronavirus infection will help to provide effective assistance both in the acute period of the disease and during recovery, recovery and comprehensive rehabilitation: neurological, psychological, musculoskeletal.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; central nervous system; neuropsychiatric and behavioral disorders; brain; treatment; observation; rehabilitation.

For citation: Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Yakovlev A.A., Simakina O.E. Neuropsychiatric and behavioral disorders in patients with COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):18–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-18-31>

For correspondence: Vadim V. Rassokhin — e-mail: ras-doc@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Накопленный опыт наблюдения за пациентами с COVID-19 показал, что новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, это не просто болезнь легких, в патологический процесс могут вовлекаться сердце, почки и печень, у многих пациентов появляются неврологические проблемы, включая «мозговой туман», потерю обоняния и вкуса и инсульты. Исследователи и клиницисты обращают внимание на то, как часто происходят повреждения головного мозга в остром и постковидном периоде и какими клиническими проявлениями они сопровождаются. При этом становится яснее, что COVID-19 повреждает мозг разнонаправленно: он может напрямую атаковать определенные клетки мозга, уменьшить приток крови к ткани мозга или вызвать выработку иммунных молекул, которые наносят вред клеткам мозга [1].

Предлагаемые клиничко-диагностические и лечебные алгоритмы и подходы ведения пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяют не во всех случаях предотвратить потерю обоняния, памяти, развитие инсультов и других проблем, как раз наоборот, описываются такие «фенотипы» течения COVID-19, при которых описываемые явления могут у пациентов появиться совершенно неожиданно и непредсказуемо, независимо от тяжести течения заболевания, остроты периода, длительности постковидного периода. Возникает закономерный вопрос: возможно ли вмешательство на раннем этапе заболевания для профилактики и быстрого устранения этих последствий, чтобы у людей не было ранних и долгосрочных проблем со стороны нервной системы и психоэмоциональной сферы?

В когортных исследованиях неврологические проявления (неврологические симптомы, сообщенные пациентами, зафиксированные в медицинской документации) встречаются довольно часто. Так, S.H.-Y. Chou и соавт. описывают их наличие у 82% из 3055 пациентов, госпитализированных с COVID-19 [2]. Самыми частыми симптомами были головная боль (37%) и anosmia или ageusia (26%). Наиболее распространенными неврологическими признаками и/или синдромами оказались острая энцефалопатия (49%), кома (17%) и инсульт (6%), в то время как менингит и/или энцефалит были редкими находками (0,5%). Авторы указали на тесную связь клинически зафиксированных неврологических расстройств с повышенным риском госпитальной смерти. Наличие ранее существовавших неврологических нарушений было связано с повышенным риском развития неврологических признаков и/или синдромов при COVID-19 [2].

После COVID-19 у пациентов наблюдаются длительные недомогания, диффузные миалгии, симптомы депрессии и инсомнии, мигреноподобные головные боли [3–7], часто невосприимчивые к традиционным анальгетикам, и головные боли с поздним началом, которые многие связывают с высокими уровнями цитокинов. В небольшом исследовании среди 100 пациентов примерно у 38% постоянные головные боли продолжались и через 6 нед. после возникновения [7, 8]. Потеря вкуса и запаха также может сохраняться после исчезновения других симптомов примерно у 1/10 части пациентов при последующем наблюдении

до 6 мес. [9, 10]. Отмечались когнитивные нарушения с колебаниями или без них, включая «мозговой туман» (нарушение концентрации, памяти, восприимчивой речи и/или исполнительных функций [11–13].

У больных COVID-19 развивается ряд психиатрических симптомов, сохраняющихся или проявляющихся через несколько месяцев после инфицирования SARS-CoV-2. В когорте из 402 пациентов, перенесших COVID-19 в Италии, через 1 мес. после госпитализации примерно в 56% случаев были отмечены психиатрические последствия: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), депрессия, тревожность, бессонница и обсессивно-компульсивная симптоматика [14, 15]. Клинически значимая депрессия и тревога наблюдались примерно у 30–40% пациентов после COVID-19, у четверти пациентов через 6 мес. наблюдения после острого периода COVID-19 встречаются тревога, депрессия и проблемы со сном. Примечательно, что клинически значимые симптомы ПТСР регистрируются примерно у 30% пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, и могут проявляться на ранних стадиях острой инфекции или спустя несколько месяцев [16].

Крупномасштабный анализ данных 62 354 человек, перенесших COVID-19, из 54 медицинских организаций в США оценил частоту первого и рецидивирующего психического заболевания между 14 и 90 днями после постановки диагноза в 18,1% [17]. Общая вероятность диагноза нового психического заболевания в течение 90 дней после постановки диагноза COVID-19 составляет 5,8% (тревожное расстройство — 4,7%; расстройство настроения — 2%; бессонница — 1,9%; деменция (среди них в возрасте ≥ 65 лет) — 1,6%) среди 44 759 пациентов без известных ранее психических заболеваний. Все эти показатели были значительно выше, чем в сопоставимых контрольных когортах пациентов с диагнозом гриппа и других инфекций дыхательных путей (рис. 1).

Осложнения острого COVID-19, такие как ишемический или геморрагический инсульт, гипоксически-аноксическое поражение, синдром задней обратимой энцефалопатии и острый диссеминированный миелит, могут привести к затяжным или постоянным неврологическим расстройствам, требующим длительной и обширной реабилитации. Кроме того, после тяжелых миопатий и невропатий, возникающих во время острого COVID-19 или в результате действия нервно-мышечных блокаторов, могут сохраняться остаточные симптомы продолжительностью от нескольких недель до месяцев [18–22].

Неврологические проявления не являются лидирующими в клинической картине заболеваний, вызванных коронавирусами [23]. Тем не менее уже накоплены данные о возможных поражениях нервной системы и их роли в развитии дыхательных, сенсорных, двигательных, вегетативных и других расстройств центральной и периферической нервной системы (рис. 2).

Частота встречаемости и продолжительность психоневрологических симптомов, наиболее часто встречающихся в постковидный период у пациентов с COVID-19, представлены в таблице и на рис. 3.

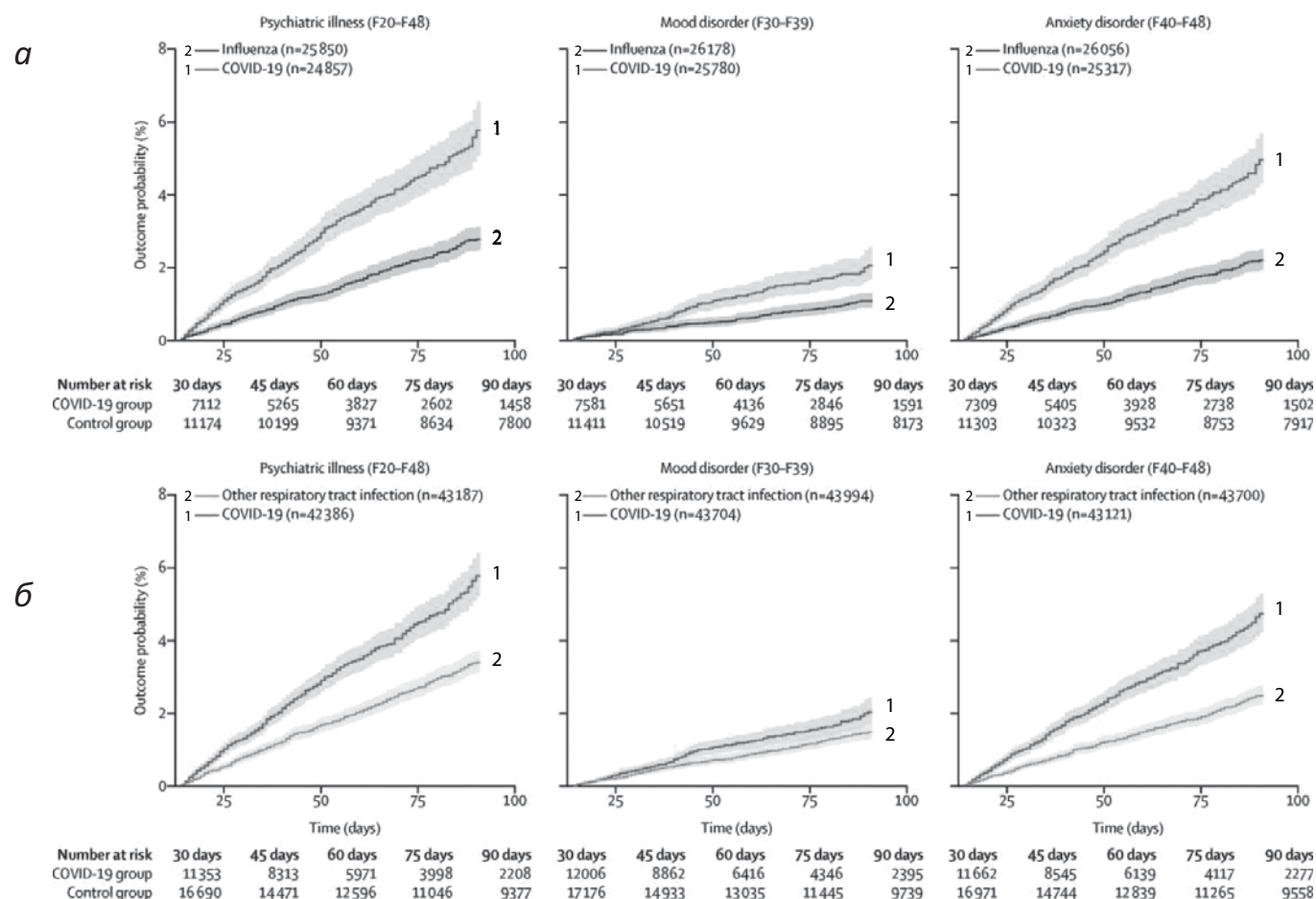


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для появления первых психиатрических диагнозов после диагностики COVID-19 по сравнению с гриппом (а) и другими инфекциями дыхательных путей (б) [17]

Частота встречаемости и продолжительность психоневрологических симптомов у пациентов с COVID-19

Симптомы	Количество/пациенты/страна	Длительность
Повышенная утомляемость (наиболее частый симптом)	53%/госпитализированные пациенты/Италия	До 9 нед.
	39%/все пациенты/Великобритания	До 12 нед.
	97% из 35% с симптомами/амбулаторные пациенты/CDC/США	2–3 нед.
Расстройства памяти/концентрации/ восприимчивой речи и/или исполнительных функций — «мозговой туман»	34%/28%/20%/у пациентов после госпитализации/Франция	До 3 мес.
	1/3 амбулаторных пациентов/CDC/США	До 2–3 нед.
Головная боль	18% пациентов с симптомами/CDC/США	До 4 нед.
	38% (из 100 пациентов) после возникновения/все пациенты/ Испания	6 нед.
	2%/все пациенты /Великобритания	До 3–4 нед.
Боли	25% в груди, животе, суставах, мышцах/Италия	До 6 нед.
Нарушения сна	26%/все пациенты/Великобритания	У пациентов после госпитализации до 3–4 мес.
	31%/все пациенты/Франция	
Посттравматическое стрессовое расстройство тревожность, депрессия, обсессивно- компульсивная симптоматика	56% из 402/госпитализированные пациенты/Италия	Через 1 мес.
	30–40%/тяжелое течение COVID-19	До 6 мес.
	25%/все пациенты/Китай	До 6 мес.
	30%/пациенты, нуждающиеся в госпитализации/Италия, Китай, США и др.	Ранний период после острого COVID-19 — 4–6 мес.
Потеря вкуса и запаха	1/10 часть пациентов/после исчезновения других симптомов/ Великобритания, Франция	До 6 мес.
Новые неврологические симптомы после острой болезни COVID-19	Более чем у четверти пациентов/среди 70 пациентов, не госпитализированных, после исчезновения других симптомов/ Франция	С 4 нед.



*Адаптировано из: Pincherle A, Johr J, Pancini L, Leocani L, Dalla Vecchia L, Rylvlin P, Schiff ND and Diserens K (2020) Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19? Front. Neurol. 11:880. doi: 10.3389/fneur.2020.00880

Рис. 2. Классификация основных клинических форм поражения ЦНС при COVID-19.

Адаптировано из: Pincherle A., Johr J., Pancini L. et al. Intensive care admission and early neuro-rehabilitation. Lessons for COVID-19? Front. Neurol. 2020. 11: 880. doi: 10.3389/fneur.2020.00880

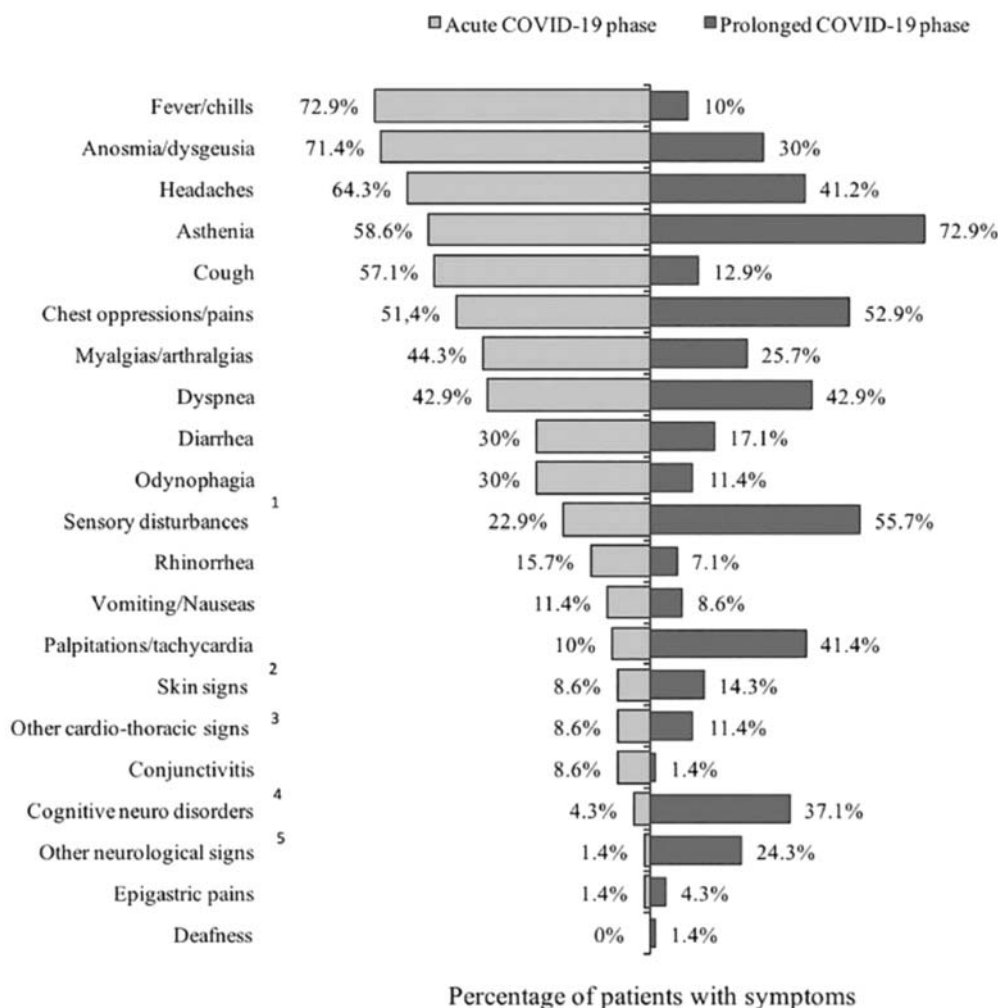


Рис. 3. Частота встречаемости постоянных и/или возобновляющихся поздних симптомов острой фазы COVID-19 по сравнению с симптомами в постковидный период у 70 пациентов с момента подтверждения SARS-CoV-2 [24]:

1 — сенсорные нарушения: нарушение равновесия, покалывание, жжение и нейрогенные боли; 2 — признаки поражения слизистых оболочек и кожи: акроцианоз, сыпь, гиперемия лица, экзема, отек языка, зуд, воспаление сосудов, спонтанный экхимоз; 3 — другие кардиологические признаки: внезапное недомогание, снижение насыщения кислородом; 4 — когнитивные психические расстройства: нарушения памяти, юмора или внимания, дезориентация; 5 — другие неврологические признаки: нарушения глотания, нарушение регуляции температуры и речи

Патофизиологические механизмы поражений. Все больше данных свидетельствует о том, что коронавирус вызывает «мозговой туман» и другие неврологические симптомы через следующие основные механизмы: прямое вирусное инфицирование, тяжелое системное воспаление, нейровоспаление, микрососудистый тромбоз и нейродегенерация [11, 25–27] (рис. 4).

В начале пандемии исследователи предположили, что вирус может проникать в мозг и заражать нейроны — клетки, ответственные за передачу и обработку информации. Но более поздние наблюдения показали, что вирусу трудно преодолеть защитную систему мозга — гематоэнцефалический барьер — и что он не обязательно атакует нейроны каким-либо существенным образом. Несмотря на то что ранее сообщалось об обнаружении при других коронавирусных инфекциях вирусных частиц в головном мозге [28], убедительных доказательств заражения нейронов SARS-CoV-2 пока нет. Тем не менее к повреждениям нейронов могут приводить токсическое воздействие белков вируса, клеточных факторов — рецепторных и корецепторных, аутоиммунные повреждения, дисбаланс цитокинов, хемокинов, БАВ, дерегуляция функций, отек интерстиция, нарушение транспорта электролитов, метаболитов, нарушение кровоснабжения, ишемия, нарушение pH, уменьшение взаимодействия между нейронами, другими клетками, другие инфекционные и неинфекционные заболевания.

Серия аутопсий показала, что SARS-CoV-2 также может приводить к изменениям в паренхиме и сосудах головного мозга (возможно, за счет воздействия на гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры), что вызывает воспаление в нейронах, клетках микроглии и сосудистой сети головного мозга. Более того, уровни иммунной активации напрямую коррелируют с когнитивно-поведенческими изменениями. Хроническое вос-

падение наряду со сниженной способностью реагировать на новые антигены и накоплением Т-клеток памяти (признаки старения иммунитета при старении и повреждении тканей) может играть роль в развитии стойких последствий COVID-19 [29–31].

Негативное влияние могут также оказывать функциональное нарушение лимфодренажа, вирусная инвазия во внеклеточные пространства обонятельного эпителия и разнообразные поражения обонятельного комплекса. «Мозговой туман» у тяжелобольных пациентов с COVID-19 может возникать вследствие пребывания пациента в условиях отделения реанимации или интенсивной терапии (ОРИТ), ПТСР, а после COVID-19 легкой степени тяжести причиной «мозгового тумана» может быть дисавтономия [13, 32, 33]. У 20–40% пациентов, выписанных из ОРИТ, наблюдаются долговременные когнитивные нарушения в рамках так называемого «посткритического синдрома» [34]. Свою роль, безусловно, играют гипоксия с развитием ацидоза, нарушение микроциркуляции вследствие иммунного повреждения с развитием нарушений свертывания, проявляющимися тромбозами и кровоизлияниями, отек на фоне васкулита, вирусный энцефалит.

В головном мозге АПФ2 экспрессируется в эндотелиоцитах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглиоцитах, нейронах, то есть практически во всех клетках, поддерживающих жизнедеятельность и функциональную активность головного мозга и висцеральную регуляцию органов и тканей. При этом плотность рецепторного аппарата у отдельных людей отличается не столь существенно и находится в пределах одного порядка величин, вместе с тем характер, степень и продолжительность психических и неврологических расстройств и синдромов весьма разнообразны в процессе и после перенесенной коронавирусной инфекции [35–38].

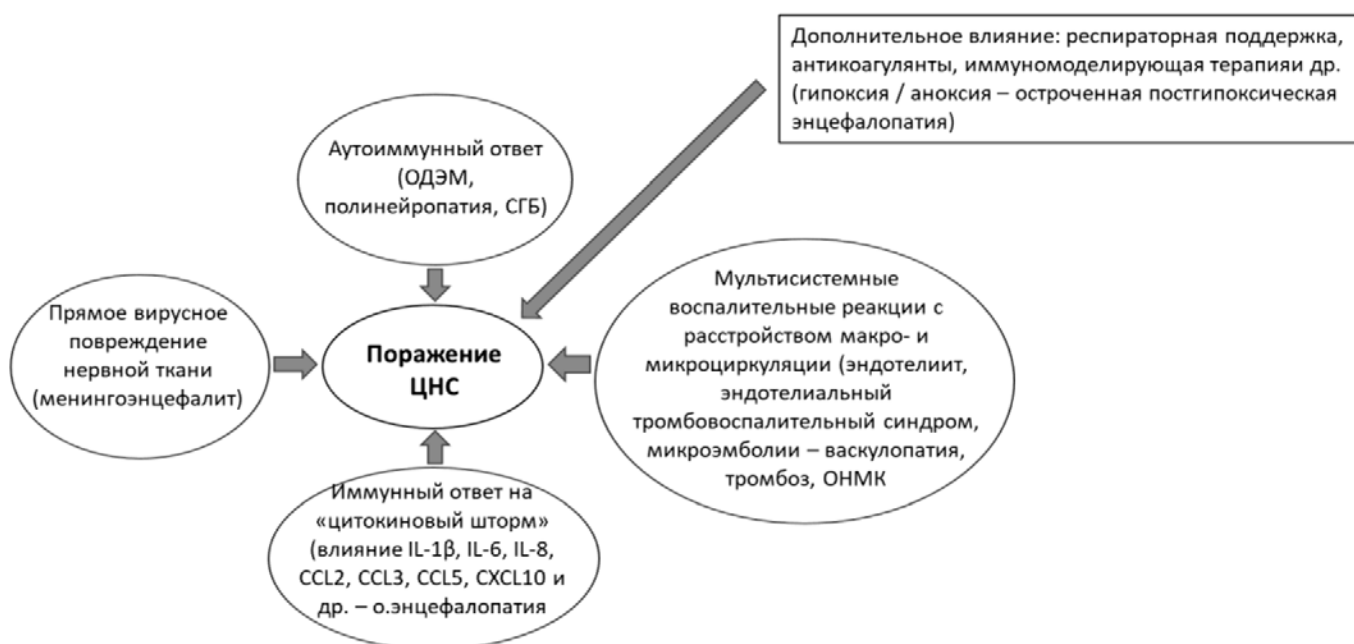


Рис. 4. COVID-19: ведущие механизмы поражения ЦНС. ЦНС — центральная нервная система, ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит, СГБ — синдром Гийена-Барре

Несмотря на большое количество клинических наблюдений, результатов вскрытий умерших пациентов, неясно, какая часть из них была вызвана прямой инвазией вируса в ЦНС по сравнению с косвенными эффектами, обусловленными системными реакциями на тяжелое заболевание. По-прежнему не хватает всестороннего исследования наличия SARS-CoV-2 в тканях ЦНС. В работе G.E. Serrano и соавт. [39] было проведено обширное нейроанатомическое исследование вируса, обнаруженного с помощью ПЦР в 16 областях мозга у 20 человек, умерших от COVID-19 (средний возраст 77 лет, 11 мужчин): в ядрах черепных нервов, включая обонятельную луковицу, спинномозговом дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва и ядре тройничного нерва, а также в участках, которые могли подвергаться гематогенному инфицированию (сосудистое сплетение, гипоталамус, постремная зона мозгового вещества). У большинства имелись типичные возрастные невропатологические изменения, у 2 пациентов была тяжелая неврологическая патология (большой острый инфаркт мозга, геморрагический энцефалит), что было связано с COVID-19. У других пациентов были верифицированы неспецифические гистопатологические изменения: очаги изменения белого вещества с обнаружением белка-предшественника β -амилоида, иммунореактивность и редкие периваскулярные мононуклеарные клетки. У 4 (20%) пациентов имелась РНК SARS-CoV-2 в одной или нескольких областях мозга: обонятельной луковице, миндалине, энторинальной области, височном и лобном неокортексе, спинном мозге, мягкой и паутинной мозговых оболочках. У пациента с энцефалитом был выявлен SARS-CoV-2 в гистопатологически пораженной области, энторинальной коре головного мозга, в то время как у пациента с большим острым инфарктом головного мозга вирус не был обнаружен во всех областях мозга [39].

В исследовании, проведенном с использованием сведений британского биобанка, в котором хранятся генетические данные, подробные медицинские записи и результаты сканирования мозга в допандемическую пору более чем 40 000 людей, изучено, насколько массивные и долгосрочные повреждения вещества головного мозга сопровождают наиболее частые неврологические расстройства. Из 782 участников было отобрано 394 человека (случаи) с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 в период с марта 2020 г. по апрель 2021 г. Остальные 388 человек были контрольной группой (люди, не болевшие COVID-19). «Случаи» были сопоставлены с контрольной группой по таким факторам, как возраст, пол, этническая принадлежность, артериальное давление и индекс массы тела. Симптомы заболевания у большинства пациентов были умеренными или отсутствовали совсем. Исследователи пригласили как пациентов с положительным результатом теста, так и пациентов вошедших в контрольную группу для второго сканирования мозга, которое позволило им оценить изменения, произошедшие с момента проведения первоначального (допандемического) сканирования. Рассмотрено 2360 различных измерений мозга. Отме-

чено, что при сравнении изображений мозга у людей до и после COVID-19 обнаруживается потеря серого вещества в нескольких областях коры головного мозга, что подтверждает наличие серьезных и длительных последствий инфицирования SARS-CoV-2. Все признаки, свидетельствующие об уменьшении ткани мозга, связанном с инфекцией COVID-19, были в его областях, предназначенных для обоняния. Различия в измерениях между двумя сканированиями сопоставляли с инфекционным статусом участников — подтверждена статистически значимая связь с COVID-19. Интерпретация результатов и выводов предусматривала как прямое патогенное воздействие COVID, вызванное проникновением вируса в мозг через нос, так и то, что изменения в обонятельных областях мозга (частях, которые обрабатывают запах) являются следствием потери вкуса и запаха, а не ее причиной. Действительно, большинство людей с COVID испытывают временную потерю обоняния, что, возможно, является раздражающим, но довольно доброкачественным симптомом. К счастью, у большинства пациентов с COVID обоняние восстанавливается через несколько месяцев, и исследователи сделали предположение, что изменения головного мозга также будут временными.

Выявленные изменения мозга, вызванные COVID-19, добавляют дополнительные опасения по поводу серьезности и продолжительности заболевания. Длительные симптомы имеют четкую биологическую основу. Подобные постинфекционные симптомы были описаны для других инфекционных заболеваний, таких как грипп. Полное выздоровление от тяжелой болезни, какой бы ни была ее причина, часто занимает много времени. А некоторые из наиболее пострадавших пациентов так и не выздоровели [40].

Инфицирование астроцитов. По мнению экспертов, одним из способов доступа SARS-CoV-2 к мозгу является прохождение через обонятельную слизистую оболочку носовой полости, которая граничит с мозгом. Но даже в этом случае в мозг не проникает большое количество вирусных частиц [41]. В настоящее время исследования показывают, что SARS-CoV-2 может инфицировать астроциты — большую группу звездчатых клеток в головном мозге, которые выполняют множество функций, в том числе снабжают нейроны питательными веществами. Наблюдения показывают, что SARS-CoV-2 поражает преимущественно именно астроциты, а не другие клетки мозга. Исследователи подвергли воздействию вируса органоиды мозга — миниатюрные мозговидные структуры, выращенные в лаборатории из стволовых клеток. SARS-CoV-2 почти полностью инфицировал астроциты по сравнению со всеми остальными клетками [42].

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где при анализе образцов мозга 26 человек, умерших от COVID-19, в пяти случаях обнаружено инфицирование SARS-CoV-2 клеток мозга — 66% из них были астроцитами (рис. 5) [43].

Во всех исследованных пораженных тканях головного мозга, особенно в астроцитах, обнаружены очаги инфекции и репликации SARS-CoV-2. Результаты данного

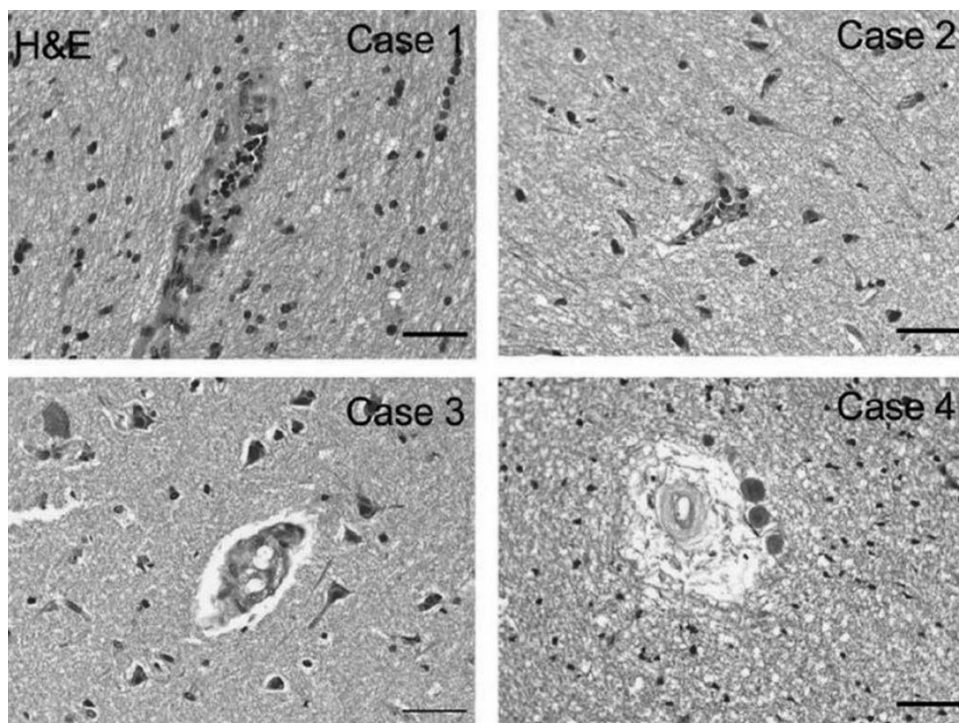


Рис. 5. Поражение центральной нервной системы и размножение в астроцитах SARS-CoV-2. Гистопатологические изменения, выявленные с помощью изображений H&E посмертной ткани мозга людей, умерших от COVID-19. Были проанализированы образцы от 26 человек; у 5 — инфицирование SARS-CoV-2.

Случай 1 — интрапаренхиматозный сосуд головного мозга с краем воспалительных клеток через эндотелий; случай 2 — очаговая инфильтрация воспалительными клетками — диапедез; случай 3 — интрапаренхиматозное повреждение сосудов; случай 4 — периваскулярный отек и старческое *astrogliosis*

исследования подтверждают модель, в которой SARS-CoV-2 достигает мозга, заражает астроциты и, следовательно, приводит к гибели или дисфункции нейронов. Эти дерегулируемые процессы также могут способствовать структурным и функциональным изменениям, наблюдаемым в мозге пациентов с COVID-19.

Зараженные астроциты могут объяснить некоторые неврологические симптомы, связанные с COVID-19, особенно усталость, депрессию и «мозговой туман», который включает спутанность сознания и забывчивость. Подобные симптомы могут не отражать повреждение нейронов, но быть проявлением нарушения каких-либо функций. Это может быть связано с уязвимостью астроцитов, даже если они не заражены вирусом. В исследовании A.C. Yang и соавт. сравнивали мозг 8 умерших людей, болевших COVID-19, с мозгом 14 человек из контрольной группы. Исследователи не нашли следов SARS-CoV-2 в мозге инфицированных людей, но обнаружили, что в некоторых астроцитах была нарушена экспрессия генов, которые не работали должным образом, была нарушена связь между астроцитами и нейронами [44].

Роль перицитов в инфицировании ЦНС. Уже имеются доказательства того, что SARS-CoV-2 может влиять на мозг, уменьшая приток крови к нему, нарушая функцию нейронов и в итоге приводя к их гибели. В исследовании L. Wang и соавт. показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать перицитоподобные клетки органных структур коры головного мозга [45]. Перициты — это клетки, обнаруженные на мелких кровеносных сосудах, капилля-

рах, по всему телу, в том числе в головном мозге, которые считаются точками инфицирования SARS-CoV-2. Перициты способствуют созреванию астроцитов, продукции компонентов базальной мембраны, а также выполняют еще ряд важных функций по поддержанию гомеостаза клеток головного мозга. Имея высокую экспрессию рецепторов АПФ2, эти клетки служат вирусными «центрами репликации» в корковом веществе, при этом вирус не только распространяется на астроциты, но также опосредует транскрипционные реакции воспаления через систему интерферона типа I.

Нейробиологи из Университетского колледжа Лондона в своем исследовании на срезах мозга хомяка подтвердили способность SARS-CoV-2 влиять на поведение перицитов за счет блокады функционирования их рецепторов, вызывая сужение капилляров. Это может объяснять развитие некоторых инсультов, развивающихся в острый и отдаленные периоды COVID-19 [46]. В настоящее время в двух клинических испытаниях изучается влияние лозартана — лекарственного средства для коррекции артериального давления — при лечении в некоторых случаях COVID-19.

Аутоиммунные механизмы поражения ЦНС. Появляется все больше свидетельств того, что некоторые неврологические симптомы и повреждения являются результатом чрезмерной реакции собственной иммунной системы организма и даже перебоев в работе после контакта с коронавирусом. За последние 15 лет стало ясно, что в ответ на инфекцию иммунная система некоторых

людей непреднамеренно вырабатывает аутоантитела, которые атакуют их собственные ткани. Это может вызвать долгосрочные заболевания, например оптический нейромиелит, при котором люди испытывают такие симптомы, как потеря зрения и слабость в конечностях. В обзоре Н. Prüss и соавт. были обобщены доказательства того, что эти аутоантитела могут проходить через гематоэнцефалический барьер и вносить свой вклад в неврологические расстройства — от нарушения памяти до психоза [47].

Этот путь также может действовать при COVID-19. В исследовании Н. Prüss и соавт. были исследованы кровь и спинномозговая жидкость 11 человек с тяжелым течением COVID-19, у которых наблюдались неврологические симптомы [48]. Во всех случаях находились продуцированные аутоантитела, способные связываться с нейронами. И есть свидетельства того, что внутривенное введение пациентам иммуноглобулина, другого типа антител, для подавления патогенного действия аутоантител весьма эффективно.

Любой из путей поражения ЦНС (инфицирование астроцитов, перичитов, выработка аутоантител) не исключают друг друга, могут наблюдаться одновременно, и, вероятно, люди с COVID-19 испытывают неврологические симптомы по ряду причин.

Психиатрические последствия SARS-COV-2 ассоциированы с затяжными депрессиями (отмечаются у 60% переболевших) и суицидальными мыслями (20%). Исследования показывают увеличение числа случаев ПТСР, панических атак, обсессивно-компульсивных расстройств на фоне COVID-19 по сравнению с прединфекционным периодом [37, 38].

К этому можно добавить разрушающее действие социальных факторов, присущих пандемии. Широкий спектр психологических и социальных исследований показал, что к числу основных факторов, оказавших негативное воздействие на психическое и соматическое здоровье многих людей, в первую очередь следует отнести карантинные. Вынужденная самоизоляция, потеря социальных контактов для большинства людей стала причиной ряда психологических проблем, в числе которых бессонница, одиночество, стресс, клиническая депрессия, страх, апатии, признаки острого стрессового расстройства. Сокращение доходов населения и меры жесткой бюджетной экономии в период COVID-19 также неизбежно привели к повышению уровня тревожности, снижению самооценки у значительного числа людей и, как следствие, к более высоким показателям употребления психоактивных веществ и росту числа самоубийств. Неуверенность в себе и завтрашнем дне, беспокойство в период неопределенности провоцируют эмоциональное истощение, ослабляют иммунитет, что, в свою очередь, оказывает негативное воздействие на нервную систему человека, приводит к обострению хронических болезней. Страхась COVID-19 и паникуя от негативных новостей, человек может спровоцировать у себя и другие соматические проблемы.

Долгосрочные психологические последствия пандемии еще неясны, но можно предположить, что риск де-

прессии, стрессовых расстройств и аддиктивного поведения на фоне пандемии может возрасти [37, 49].

Клинические аспекты поражения нервной системы при COVID-19

Среди наиболее тяжелых вариантов повреждения центральной и периферической нервной системы, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, следует выделить острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острую некротизирующую геморрагическую энцефалопатию, менингоэнцефалит, синдром Гийена–Барре, центральный pontinный миелолиз в рамках осмотического демиелинизирующего синдрома. На сегодняшний день происходит формирование статистической базы данных о развитии различных неврологических заболеваний как центральной, так и периферической нервной системы в ранний (до 6 мес.) и поздний (свыше 6 мес.) период после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Высказываются мнения о возможном влиянии COVID-19 на дебют и течение таких заболеваний, как хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и др.

ОНМК при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Их отличие в первую очередь состоит в более тяжелом течении, повышенном риске летального исхода, а также риске дальнейшей инвалидизации, связанной с развитием у пациента стойкого неврологического дефицита. Частота развития ОНМК среди пациентов, переносящих COVID-19, по данным разных авторов, составляет от 0,9 до 6,0% и более чем в 7 раз превышает частоту развития инсульта в популяции [50]. В наиболее крупном на сегодняшний день наблюдении приводится статистика 119 967 случаев COVID-19, данные были собраны на шести континентах в 70 странах на базе 457 инсультных центров. Согласно полученным данным частота ОНМК составила 1,48% на 119 967 госпитализаций вследствие COVID-19 [51]. Среди факторов риска развития ОНМК при COVID-19 основное значение, как правило, имеет декомпенсация сопутствующих заболеваний, в первую очередь таких, как сахарный диабет, атеросклероз коронарных и церебральных артерий, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия [50].

Клинические проявления ОНМК при COVID-19 имеют ряд особенностей, среди которых более молодой возраст пациентов (частота развития инсульта в возрасте от 30 до 50 лет в 7 раз превышает риск инсульта среди других возрастных категорий), возможность развития ОНМК и на фоне бессимптомно протекающей новой коронавирусной инфекции, высокая частота развития ОНМК с тяжелым течением (по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) более 19 баллов). Для ОНМК с тяжелым течением характерны высокий риск летального исхода по причине системного воспаления, которое провоцирует отек головного мозга и формирование крупных очагов поражения, а также частые геморраги-

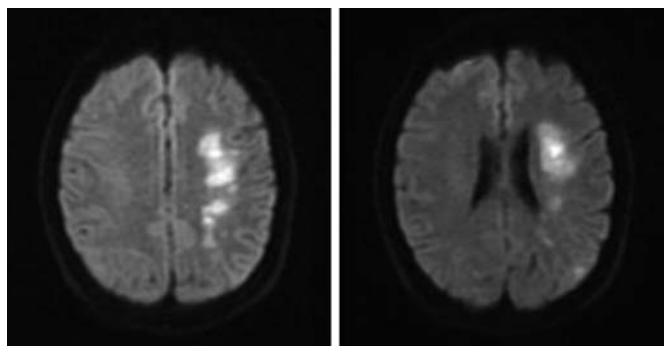


Рис. 6. МР-картина острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемии у пациента 58 лет с тяжелым течением COVID-19

ческие трансформации, многоочаговость с вовлечением нескольких бассейнов [52]. Существенно усугубляется процесс у пациентов на фоне сахарного диабета, а также выраженного атеросклероза церебральных и брахиоцефальных артерий.

Развитие ОНМК чаще происходит в острый период коронавирусной инфекции на фоне пика гипертермии и пневмонии. Для «классического» варианта ОНМК наиболее характерно крупноочаговое повреждение в каротидном сосудистом бассейне по типу тромботической окклюзии. COVID-ассоциированный инсульт имеет существенное отличие из-за отсутствия связи тромбоза с атеросклеротической бляшкой и преобладающего влияния на развитие ишемии процессов воспаления эндотелия сосудистой стенки по типу острого васкулита (рис. 6). При оценке основных показателей коагулограммы у пациентов с COVID-ассоциированным инсультом отмечаются следующие изменения: уровень D-димера увеличивается в 14–46% случаев, при этом отмечается корреляция между уровнем D-димера и тяжестью ОНМК; число тромбоцитов снижается в 5–18% случаев, отмечается корреляция между степенью тромбоцитопении и тяжестью инсульта; протромбиновое время (ПТВ) удлинится в 2–11% случаев; АЧТВ удлинится в 6–26% случаев.

COVID-19 существенно повышает также риск развития ОНМК при заболеваниях, связанных с генетически детерминированной дисфункцией церебральных артерий. Описаны случаи клинического дебюта церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, CADASIL-синдром (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). CADASIL-синдром является редким генетическим заболеванием, обусловленным мутацией в гене *NOTCH-3* на хромосоме 19q12, с аутосомно-доминантным типом наследования. CADASIL-синдром характеризуется низкой распространенностью, в мире регистрируется 2–5 случаев на 100 000 человек. Клинические проявления CADASIL-синдрома, как правило, представлены рецидивирующими ишемическими эпизодами, впоследствии приводящими к деменции, нарушениям баланса равновесия, функции тазовых органов. Ранний признак CADASIL-синдрома — это мигрень с аурой, которая встречается у 20–50% пациентов. Транзиторные ишемические атаки и лакунарные инфаркты головного мозга при CADASIL-синдроме встречаются у 60–85% больных в возрасте 50–60 лет [53]. Морфологической характеристикой синдрома CADASIL является системная артериопатия с преимущественным поражением мелких церебральных артерий и артериол. Типичны концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидный некроз и интрамуральный отек. Указанные изменения могут наблюдаться не только в церебральных сосудах, но и в артериях внутренних органов (почках, печени, селезенке), а также в скелетных мышцах и коже.

Длительное время течение CADASIL-синдрома может быть бессимптомным. Нередки случаи выявления радиологических признаков типичной для CADASIL картины лейкоэнцефалопатии у пациентов без каких-либо симптомов поражения нервной системы. В то же время COVID-19, способствуя активации процессов эндотелиальной дисфункции, ремоделированию артери-

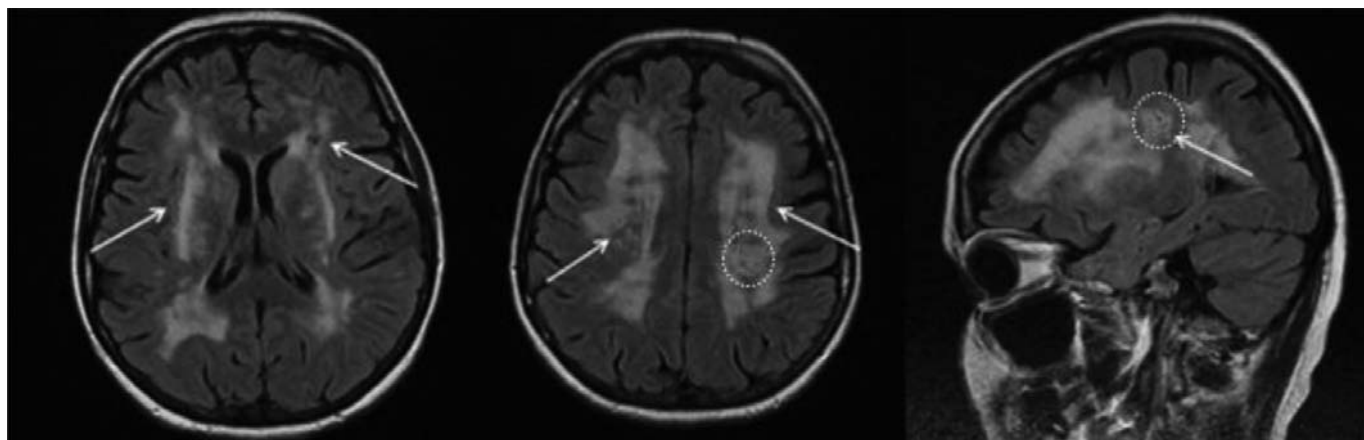


Рис. 7. МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии у пациентки 42 лет с тяжелым течением COVID-19 и генетически подтвержденным CADASIL-синдромом.

МР-признаки остаточных ишемических изменений в левой теменной доле (обратное развитие ОНМК)

альной стенки, гиперкоагуляции и повышая риск тромбозов, усугубляет течение бессимптомного CADASIL-синдрома.

В качестве клинического примера можно привести случай наблюдения на базе клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ пациентки 42 лет с впервые выявленным и генетически подтвержденным CADASIL на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся развитием ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии. Результаты магнитно-резонансной томографии (рис. 7) соответствовали радиологическим критериям CADASIL: наличие многочисленных двусторонних, симметричных перивентрикулярных очагов в белом веществе головного мозга, гиперинтенсивных на T2 и FLAIR; преимущественное повреждение лобной, теменной и височной областей; наличие лакунарных инсультов, петехиальных внутримозговых кровоизлияний.

Возникающие в более позднем периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 вторичные дегенеративные изменения в веществе головного мозга могут служить причиной развития когнитивных нарушений и инсультоподобных состояний [54].

Еще одним грозным осложнением со стороны центральной нервной системы на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 является *острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия* (ОНГЭ).

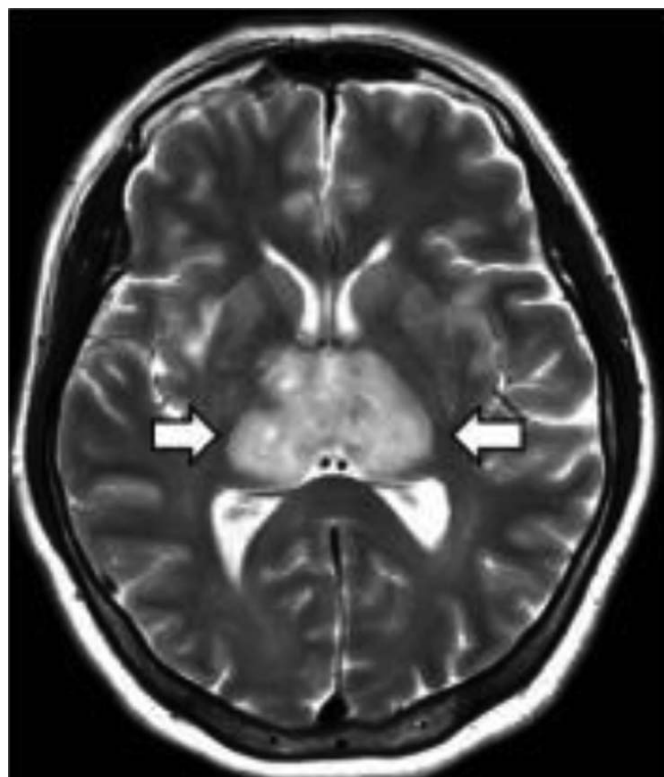


Рис. 8. МР-картина острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии с формированием симметричных двусторонних гиперинтенсивных в режиме T2 сигналов от медиальных отделов таламуса с геморрагическим пропитыванием по периферии [55]

ОНГЭ является весьма редким осложнением COVID-19, описаны лишь единичные случаи, однако клиническая значимость и достоверная частота развития данного осложнения при тяжелых формах COVID-19 может быть недооценена в связи со сложностью прижизненной диагностики.

Первый клинический случай COVID-19, ассоциированный с острой некротизирующей геморрагической энцефалопатией был описан 31 марта 2020 г. в журнале *Radiology* у 50-летней пациентки. По результатам компьютерной томографии головного мозга у пациентки на фоне тяжелого течения COVID-19 обнаружены симметричные двусторонние очаги поражения в области таламуса, при МРТ головного мозга в режиме T2 были выявлены гиперинтенсивные сигналы от медиальных отделов зрительных бугров с геморрагическим «ободком», медиальных отделов височных долей и подостровковых зон с обеих сторон, которые не были связаны с демиелинизацией или прямым вирусным поражением мозга (рис. 8) [55].

Клиническими проявлениями ОНГЭ являются головная боль, поведенческие нарушения (дезориентировка, двигательное беспокойство, непонимание и игнорирование речи окружающих), потеря сознания, развитие гиперкинезов, судороги. При оценке неврологического статуса очаговые и оболочечные симптомы выявляются не всегда. При нейровизуализации находят симметричные очаги поражения белого вещества височной доли, островка, базальных ганглиев, таламуса с признаками кровоизлияния (от множественных рассеянных микрогеморрагий до сливных). Существенно реже в процесс вовлекаются ствол мозга и мозжечок. Накопление контраста при магнитно-резонансной томографии (МРТ) может выявляться в коре, по ходу извилин, в паренхиме полушарий мозга в виде «кольца». Нейровизуализационные признаки ОНГЭ выявляются преимущественно у больных с низкими показателями сатурации (менее 80%) и признаками нарушения свертываемости крови. Дифференциальный диагноз ОНГЭ необходимо проводить прежде всего с острым рассеянным энцефаломиелитом, который также может являться весьма редким осложнением COVID-19. Острый рассеянный энцефаломиелит, как правило, развивается либо в острой фазу коронавирусной инфекции на фоне цитокинового шторма, либо отсрочено, спустя несколько недель у лиц реконвалесцентов. В отличие от ОНГЭ для рассеянного энцефаломиелита более характерно преобладание очаговых симптомов над мозговыми, мультифокальность при нейровизуализации, билатеральное поражение зрительных нервов, белого вещества полушарий мозга, возможное поражение спинного мозга, лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе [56].

Среди клинических проявлений поражения периферической нервной системы при COVID-19 следует выделить *синдром Гийена–Барре* (СГБ). Считается, что частота данного осложнения не превышает частоту развития СГБ после других вирусных заболеваний, а в основе патогенетического механизма — аутоиммунное (вследствие

«молекулярной мимикрии») поражение периферической нервной системы. Основным клиническим проявлением СГБ является вялый паралич конечностей с нарушением чувствительной и двигательной функций. Развитие симптомов (нарастающая слабость, парализация нижних конечностей) происходит на протяжении суток с наличием или без предшествующих признаков острого респираторного заболевания, но в ряде случаев COVID-19 первоначально возникает потеря обоняния и вкуса. Как правило к 3–4-му дню заболевания выраженность двигательных нарушений достигает максимума.

Особенно неблагоприятным вариантом является развитие СГБ по типу восходящего паралича Ландри, который может осложниться нарушением работы дыхательной мускулатуры. При осмотре у пациентов с СГБ выявляется выпадение коленных и ахилловых рефлексов, снижение тактильной и болевой чувствительности по типу «носок». В ликворе патогномичной является картина белково-клеточной диссоциации с существенным повышением белка (более 124 мг/дл при норме 8–43) при неизменном цитозе. Важную роль в диагностике будут играть данные электронейрофизиологического исследования с типичным для демиелинизирующей полинейропатии удлинением дистальной латенции, значительным снижением скорости проведения по двигательным волокнам, отсутствием F-волны и H-рефлекса. Помимо стимуляционной электронейромиографии пациентам с подозрением на СГБ рекомендовано выполнять количественное сенсорное тестирование для определения вовлеченности в процесс тонких немиелинизированных волокон. Клинические проявления миелино- и аксонопатий могут предшествовать появлению соматических жалоб (сухой кашель, одышка, повышение температуры до 38 °C) или возникают с интервалом 5–10 дней. Как правило, в ликворе идентифицировать SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции не удастся. Первый случай СГБ, ассоциированного с COVID-19, был описан в журнале *Lancet* 1 апреля 2020 г.

Постковидный период и поражения нервной системы

Многие клинические проявления функциональных и органических нарушений в работе нервной системы присущи пациентам в ранний и отдаленный периоды после перенесенного COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners в своих рекомендациях от 30 октября 2020 г. впервые описал следующие формы COVID-19: 1) острый COVID-19 (acute COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 нед.; 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 нед.; 3) постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) — жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, длятся более 12 нед. и не являются результатом другого заболевания [57].

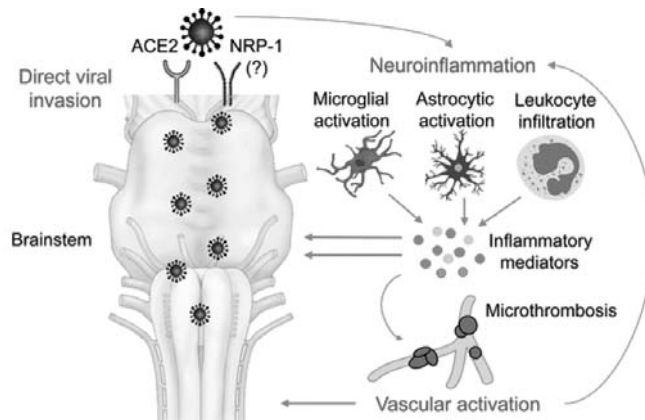


Рис. 9. Механизм поражения ствола мозга при COVID-19 [58]

Постковидный синдром (ПКС) может возникнуть вне зависимости от того, в какой форме протекал COVID-19 у пациента: скрытой, легкой, средней, тяжелой или критической, в связи с чем является общепризнанной социально-экономической и клинической проблемой. Признаки ПКС можно разделить на несколько групп. К основным признакам нарушения общего самочувствия после COVID-19 относится выраженное снижение толерантности к физической нагрузке с эпизодами приступообразной выраженной слабости. Также могут развиваться различные варианты нарушения сна: бессонница, избыточная сонливость, инверсия сна (бодрствование ночью, сон днем); боли в мышцах; психоэмоциональные нарушения: депрессивное настроение, уныние, подавленность, меланхолия. В отдельных случаях ПКС сопровождается депрессивным состоянием, суицидальными мыслями, неустойчивостью эмоционального фона с резкими перепадами настроения, низким самоконтролем поведения, паническими атаками и другими проявлениями, такими как повышенное артериальное давление, удушье, тошнота, головокружение. К основным неврологическим проявлениям относятся интенсивные головные боли, которые могут быть постоянными или эпизодическими. Еще одним проявлением являются нарушения терморегуляции в виде субфебрильной температуры (37–37,5 °C) или, наоборот, пониженной (ниже 36 °C). Нарушение терморегуляции может сопровождаться чувством озноба, особенно по вечерам, ощущением мышечной дрожи, нарушением зрения по типу «затуманенности», светобоязнью, парестезиями с ощущением жжения, покалывания, ползания мурашек на поверхности кожи. ПКС может демонстрировать симптомы стойкого нарушения обоняния (по типу аносмии, гипосмии, паросмии, какосмии) и вкуса. Такие симптомы могут наблюдаться до нескольких месяцев.

Причины развития ПКС в первую очередь связывают с развивающейся дисфункцией ствола головного мозга за счет способности SARS-CoV-2 проникать в эту область непосредственно через поверхностную экспрессию АПФ 2-го типа и, возможно, рецепторов нейропилина-1 (NRP-1) и запускать воспалительный процесс в клетках нервной системы (рис. 9) [58].

Сохраняющееся при ПКС нейровоспаление сопровождается процессами окислительного дистресса, накоплением в структурах мозга альфа-синуклеина, инициированием локальных аутоиммунных реакций. Данные процессы являются ключевым условием для развития и прогрессирования нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе, что повышает риск развития и/или ухудшения течения таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, и других вариантов деменции [59]. Разрушительное действие COVID-19 особенно выражено у пациентов с болезнью Паркинсона и Альцгеймера, при этом показатель смертности выше при болезни Альцгеймера [60].

В литературе широко представлены случаи поражения структур центральной и периферической нервной системы, так или иначе ассоциированные с COVID-19. Основными известными механизмами повреждения нервной системы являются цитокиновый шторм, прямое повреждающее действие вируса и аутоиммунное воздействие. Новые данные, полученные по мере динамического наблюдения за реконвалесцентами новой коронавирусной инфекции COVID-19, позволяют объективно говорить о риске развития отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2. Уже сейчас активно обсуждается вероятность отсроченных последствий COVID-19, связанная с бессимптомным персистированием SARS-CoV-2 внутри нейронов без явных клинических проявлений, возможно, приводящих к нейродегенерации многие годы спустя [61].

Заключение

Таким образом, поражения ЦНС при COVID-19 представлены спектром фенотипов (синдромов), которые так или иначе ассоциированы с основным инфекционным процессом. В большинстве случаев – это клинический диагноз, основанный на результатах комплексного обследования пациента с COVID-19. Прямое вирусиндуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное воспаление и тромбофилия/гиперкоагуляция, цитокиновый и метаболический дисбаланс, а также аутоиммунные изменения являются основными патогенетическими механизмами при развитии психоневрологических заболеваний у пациентов с COVID-19, что обуславливает необходимость в комплексном обследовании, междисциплинарном подходе и многокомпонентной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Необходимо рассматривать индивидуальный и междисциплинарный подход к терапии на каждом этапе течения заболевания. Динамическое наблюдение за реконвалесцентами COVID-19 позволит объективно говорить о риске развития отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2. В связи с этим очевидно сохранение клинической настороженности в отношении возможного развития неврологических симптомов у большинства пациентов с COVID-19 как в острый период заболевания, так и в период выздоровления, восстановления и комплексной реабилитации: неврологической, психологической, скелетно-мышечной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Needham E.J., Chou Coles, Menon D.K. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):667–671. DOI: 10.1007/s12028-020-00978-4
2. Chou Sh. H-Y., Beghi E., Helbok R., Moro E., Sampson J., Altamirano V., Mainali Sh., Bassetti C., Suarez J.I., McNett M. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(5):e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
3. Fauci A. International AIDS conference. [Electronic resource]. URL: https://www.youtube.com/watch?v=UMmT48IC0us&feature=emb_logo (2020).
4. Belvis R. Headaches During COVID-19: My clinical case and review of the literature. *Headache*. 2020;60(7):1422–1426. DOI: 10.1111/head.13841
5. Arca K.N., Starling A.J. Treatment-refractory headache in the setting of COVID-19 pneumonia: migraine or meningoencephalitis? Case Report. *SN Compr. Clin. Med*. 2020;25;1–4. DOI: 10.1007/s42399-020-00369-y
6. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7). DOI: 10.1111/head.13856
7. Pozo-Rosich P. Headache and COVID-19: a short-term challenge with long-term insights. In Proc. AHSAM 2020 Virtual Annual Scientific Meeting. Infomedica, 2020.
8. [Electronic resource]. URL: <https://www.ahshighlights.com/summaries-podcasts/article/headache-covid-19-a-short-term-challenge-with-long-term-insights>
9. Arnold D.T. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2020;76(4). DOI: 10.1136/thorax-jnl-2020-216086
10. Garrigues E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect*. 2020;81:e4–e6.
11. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res. Ther*. 2020;12:69.
12. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020;2:fcaa069.
13. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol*. 2020;34:1498–1514.
14. Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry*. 2020;78(4). DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795
15. Mazza M.G. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun*. 2020;89:594–600.
16. Rogers J.P. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:611–627.
17. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:130–40. Published Online November 9, 2020, DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
18. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020;35:318–322.
19. Parada S.C., Gao V., Gewirtz A.N., Parikh N.S., Merkler A.E., Lantos J., White H., Leifer D., Navi B.B., Segal A.Z. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J. Neurol. Sci*. 2020;416:117019. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117019. Epub 2020 Jul 9.
20. Ellul M.A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767–783.

21. Paterson R.W. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological, and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-3120. DOI: 10.1093/brain/awaa240
22. Tankisi H. et al. Critical illness myopathy as a consequence of COVID-19 infection. *Clin. Neurophysiol.* 2020;131:1931-1932.
23. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. *Лечащий Врач*. 2021;2(24):54-60. [Demyanovskaya E.G., Kryzhanovsky S.M., Vasiliev A.S., Shmyrev V.I. Neurological aspects of COVID-19. Tactics of patient management by a neurologist taking into account the epidemiological situation. *Lechashiy vrach*. 2021;2(24):54-60. (In Russian)]. DOI: 10.26295/OS.2021.63.96.011
24. Salmon-Ceron D. et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J. Infect.* 2021;82(2):e1-e4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.12.002
25. Muccioli L. et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* 2020;88:860-861.
26. Pilotto A., Padovani A. & ENCOVID-BIO Network. Reply to the letter "COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation". *Ann. Neurol.* 2020;88:861-862.
27. South K. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int. J. Stroke*. 2020;15(7):722-732. DOI: 10.1177/1747493020943815
28. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res*. 2014;194:145-158.
29. Romero-Sánchez C. M. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology*. 2020;95:e1060-e1070.
30. Reichard R.R. et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140:1-6.
31. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K., Perini G.I., McIntyre R.S. The Involvement of TNF- α in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain-Specific Treatments. *Curr. Neuropsychopharmacol.* 2015;13(5):558-76. DOI: 10.2174/1570159x13666150630171433
32. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *Neurological. Sci.* 2020;21:100276.
33. Miglis M.G., Goodman, B.P., Chémali K.R., Stiles L. Re: 'Post-COVID-19 chronic symptoms' by Davido et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.028
34. Sakusic A., Rabinstein A.A. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2018;24:410-414.
35. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021:410. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., et al. The evolution of the COVID-19 pandemic: a monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021:410. (In Russian)]
36. Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Гаврилов П.В., Гриненко О.А. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(2):7-30. [Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N., Lukina O.V., Gavrillov P.V., Grinenko O.A. Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of the severity of COVID-19 disease taking into account concomitant pathology. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020;12(2):7-30. (In Russian)]
37. Рассохин В.В., Улюкин И.М., Орлова Е.С. Поражения центральной нервной системы, вызванные коронавирусом SARS-CoV-2. В кн. Эволюция пандемии COVID-19: монография. Н. А. Беляков, С. Ф. Багненко, В. В. Рассохин, Т. Н. Трофимова и др. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021:240-287. [Rassokhin V.V., Ulyukin I.M., Orlova E.S. Central nervous system lesions caused by SARS-CoV-2 coronavirus. In the book. The evolution of the COVID-19 pandemic: monograph. N.A. Belyakov, S.F. Bagnenko, V.V. Rassokhin, T.N. Trofimova, St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021:240-287. (In Russian)]
38. Sorokin M.Yu., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Makarevich O.V., Neznanov N.G., Morozov P.V., Lutova N.B., Mazo G.E. Stress and stigmatization in health care workers during the COVID-19 pandemic. *Indian Journal of Psychiatry*. 2020;62(9):445-453.
39. Serrano G.E., Walker J.E., Arce R., Glass M., Vargas D., et al. Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease. *medRxiv*. 2021.02.15.21251511. DOI: DOI: 10.1101/2021.02.15.21251511
40. Marshall M. COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs. *Nature*. 2021;595(7868):484-485. DOI: 10.1038/d41586-021-01693-6
41. Farhadian S.F., Seilhean D., Spudich S. Neuropathogenesis of acute coronavirus disease 2019. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(3):417-422. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000944
42. Andrews M.G., Mukhtar T., Eze U.C., Simoneau C.R., Perez Y., Mostajo-Radji M.A., Wang S., Velmeshev D., Salma J., Kumar G.R., Pollen A.A., Crouch E.E., Ott M., Kriegstein A.R. Tropism of SARS-CoV-2 for Developing Human Cortical Astrocytes. *bioRxiv*. 2021.01.17.427024. DOI: 10.1101/2021.01.17.427024
43. Crunfli F., Carregari V.C., Veras F.P., Vendramini P.H., Martins-de-Souza D. et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv*. 2020.10.09.20207464. DOI: 10.1101/2020.10.09.20207464
44. Yang A.C., Kern F., Losada P.M. 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
45. Wang L., Sievert D., Clark A.E., Federman H. et al. A Human 3D neural assembled model for SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2021.02.09.430349. DOI: 10.1101/2021.02.09.430349
46. Hirunpattarasilp Ch., James G., Freitas F., Sethi H., Kittler J.T., Huo J., Owens R.J., Attwell D. SARS-CoV-2 binding to ACE2 triggers pericyte-mediated angiotensin-evoked cerebral capillary constriction. *bioRxiv*. DOI: 10.1101/2021.04.01.438122
47. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(12):798-813. DOI: 10.1038/s41577-021-00543-w. Online ahead of print.
48. Franke C., Ferse C., Kreye J., Reincke S.M. 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
49. Беляков Н.А., Халезова Н.Б., Исаева Е.Р., Мохова Ю.С., Ситкина Е.В., Незнанов Н.Г. Психологические и социальные последствия пандемии COVID-19. В кн: Эволюция пандемии COVID-19. Санкт-Петербург, Балтийский медицинский образовательный центр. 2021:361-383. [Belyakov N.A., Khalezova N.B., Isaeva E.R., Makhova Y.S., Sitkina E.V., Neznanov N.G. Psychological and social consequences of the COVID-19 pandemic. In the book: The evolution of the COVID-19 pandemic. St. Petersburg, Baltic Medical Educational Center. 2021:361-383. (In Russian)]
50. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;e201127. DOI: 10.1001/jama-neurol.2020.1127
51. Nogueira R.G., Qureshi M.M., Abdelkader M., Martins Sh.O. et al. COVID19 Global Stroke Registry. *Neurology* 2021;96:e2824-e2838. DOI:10.1212/WNL.00000000000011885
52. Morassi M., Bagatto D., Cobelli M., D'Agostini S., Gigli G.L., Bnà C., Vogrig A. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 2020;267:2185-2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2
53. Заславская Е.Л., Заславский Л.Г., Баранова Е.И., Алексеева А.М., Марков Н.В., Загидуллин Н.Ш. Клинический случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с CADASIL-синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):4170. [Zaslavskaya E.L., Zaslavsky L.G., Baranova E.I., Alekseeva A.M., Markov N.V., Zagidullin N.S. A clinical case of a new coronavirus infection (COVID-19) in a patient with CADASIL syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(54):4170. (In Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4170
54. Desforges M., Favreau D.J., Brison E., Desjardins J., Meessen-Pinard M., Jacomy H., Talbot P.J. Human Coronaviruses: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents. *Neuroviral Infections RNA Viruses and Retroviruses*. CRC Press. 2013:526.
55. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
56. Parsons T., Banks S., Bae C. et al. COVID-19-associated Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM). *J. Neurol.* 2020;1-4. DOI: 10.1007/s00415-020-09951-9
57. Spruit M.A., Holland A.E., Singh S.J., Tonia Th., Wilson K.C., Troosters Th. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the

- hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur. Respir. J.* 2020;56(6):2002197. Published online 2020 Dec 3. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020
58. Yong Shin Jie. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(4):573–580. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
59. Brundin P., Nath A., Beckham J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? *Trends Neurosci.* 2020;43(12):931–933. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.009
60. Yu Y., Travaglio M., Popovic R., Nuno S.L., Martins L.M. Alzheimer's and Parkinson's Diseases Predict Different COVID-19 Outcomes: A UK Biobank Study. *Geriatrics* 2021;6(1):10. DOI: 10.3390/geriatrics6010010
61. Lippi A., Domingues R., Setz C., Outeiro T.F., Krisko A. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *MOV Disord.* 2020;35:716–720.

Поступила 22.10.2021

Информация об авторах/Information about the authors

Рассохин Вадим Владимирович (Rassokhin Vadim V.) — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, заведующий

лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, ведущий научный сотрудник Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, <https://orcid.org/0000-0002-1159-0101>

Беляков Николай Алексеевич (Belyakov Nikolay A.) — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, <https://orcid.org/0000-0002-2006-2255>

Яковлев Алексей Александрович (Yakovlev Alexey A.) — канд. мед. наук, заведующий неврологическим отделением №2 клиники научно-исследовательского института неврологии научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Симакина Ольга Евгеньевна (Simakina Olga E.) — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, <https://orcid.org/0000-0001-6384-2772>