

Паценко М.Б.<sup>1</sup>, Глотко В.Л.<sup>1</sup>, Широков Е.А.<sup>2</sup>, Гайворонский И.Н.<sup>1</sup>

## ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» в г. Москве, Минобороны России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

На основании анализа литературных данных освещены вопросы неврологических осложнений после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Существует мало доказательств прямого механизма нейротоксичности и нейротоксичности вируса SARS-CoV-2. Обсуждаются различные механизмы проникновения коронавирусов в головной мозг — антероградный и ретроградный, нейрональное распространение, транскрипционный и гематогенный пути. Ретроградный/антероградный транспорт и транссинаптический перенос вируса подтверждены исследованиями *in vitro*. Проникновение вируса в центральную нервную систему возможно также путем распространения по периферическим нервам, например, по блуждающему, который иннервирует легкие и кишечник. Есть несколько возможных механизмов распространения SARS-CoV-2 через гематоэнцефалический барьер: циркуляция вирусных частиц в кровотоке, вирусный трансцитоз через эндотелиальные клетки сосудов и капилляров, инфицирование вирусами лейкоцитов и перенос ими вирусов сквозь гематоэнцефалический барьер. Гипоксия, вызванная цитокиновым штормом, и респираторный дистресс приводят к нарушению метаболизма мозга и развитию неврологических осложнений. **Цель работы.** Анализ данных литературы по изучению ранних и отдаленных проявлений неврологических нарушений и болезней при новой коронавирусной инфекции, постковидном синдроме (long COVID-19), а также после вакцинации. **Результаты.** Среди большого количества нарушений нервной системы выделяют пять основных видов с длительно существующими неврологическими осложнениями, связанных с COVID-19: 1) энцефалопатии с делирием/психозом; 2) воспалительные синдромы центральной нервной системы; 3) ишемические инсульты; 4) периферические невропатии, в частности, синдром Гийена–Барре и плечевые плексопатии; 5) другие расстройства центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19; вирус SARS-CoV-2; нейротоксичность; неврологические осложнения COVID-19.

**Для цитирования:** Паценко М.Б., Глотко В.Л., Широков Е.А., Гайворонский И.Н. Патогенез поражений нервной системы и клинические синдромы новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10):707–713.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-707-713>

**Для корреспонденции:** Глотко Владимир Леонидович — e-mail: [vladimir.glatko@yandex.ru](mailto:vladimir.glatko@yandex.ru)

Mikhail B. Patsenko<sup>1</sup>, Vladimir L. Glatko<sup>1</sup>, Evgeniy A. Shirokov<sup>2</sup>, Ivan N. Gaivoronskii<sup>1</sup>

## PATHOGENESIS OF NERVOUS SYSTEM LESIONS AND CLINICAL SYNDROMES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Branch, Moscow) of the Ministry of Defense of the Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow, Russia

Based on the analysis of literature data, the issues of neurological complications after the new coronavirus infection COVID-19 are highlighted. There is little evidence for a direct mechanism for the neuroinvasiveness and neurotoxicity of the SARS-CoV-2 virus. Various mechanisms of coronavirus penetration into the brain are discussed - anterograde and retrograde, neuronal spread, transcriptional and hematogenous pathways. Retrograde/anterograde transport and transsynaptic transfer of the virus have been confirmed by *in vitro* studies. Penetration of the virus into the central nervous system is also possible by spreading through peripheral nerves, for example, along the vagus nerve, which innervates the lungs and intestines. There are several possible mechanisms for the spread of SARS-CoV-2 across the blood-brain barrier: circulation of viral particles in the bloodstream, viral transcytosis through endothelial cells of blood vessels and capillaries, infection of leukocytes by viruses and transfer of viruses through the blood-brain barrier. Hypoxia caused by cytokine storm and respiratory distress lead to disruption of brain metabolism and the development of neurological complications. **Aim.** Analysis of literature data on the study of early and long-term manifestations of neurological disorders and diseases during a new coronavirus infection, post-Covid syndrome (long COVID-19), as well as after vaccination. **Results.** Among the large number of nervous system disorders, there are five main types with long-term neurological complications associated with COVID-19: 1) encephalopathy with delirium/psychosis; 2) inflammatory syndromes of the central nervous system; 3) ischemic strokes; 4) peripheral neuropathies, in particular Guillain–Barre syndrome and brachial plexopathies; 5) other disorders of the central nervous system.

**Key words:** new coronavirus infection, COVID-19; SARS-CoV-2 virus; neurotoxicity; neurological complications of COVID-19.

**For citation:** Patsenko M.B., Glatko V.L., Shirokov E.A., Gaivoronskii I.N. Pathogenesis of nervous system lesions and clinical syndromes of the new coronavirus infection COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):707–713.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-707-713>

**For correspondence:** Glatko Vladimir L. — e-mail: [vladimir.glatko@yandex.ru](mailto:vladimir.glatko@yandex.ru)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 является представителем семейства коронавирусов, поражающих людей. Из 7 вирусов 4 (NL63-CoV, HKU1-CoV, 229e-CoV и OC43-CoV) обычно вызывают симптомы простуды, а SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 — пандемии (SARS-в 2002 и 2003 гг., MERS — в 2012 г.). Пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19) связывают с вирусом SARS-CoV-2 [1].

SARS-CoV-2 — это  $\beta$ -коронавирус, который имеет около 80% аминокислотных последовательностей, идентичных таковым SARS-CoV, и 50% аминокислотных последовательностей, идентичных таковым MERS-CoV [2]. Как и SARS-CoV, SARS-CoV-2 связывается с ферментативным доменом рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2), представленного на поверхности многих типов клеток организма (альвеолярные клетки, эпителиальные клетки кишечника, эндотелиальные клетки сосудов и почек, иммунные клетки (моноциты/макрофаги, лимфоциты), нейроэпителиальные клетки (нейроны) [3, 4]. После связывания шипового протеина вируса (S) с рецептором ACE-2 происходит проникновение вируса в клетку, механизм которого окончательно не выяснен [5, 6, 7]. SARS-CoV-2, несмотря на сходство с другими «ковидными» вирусами, демонстрирует отличия от них, обусловленные большим родством связывания с рецептором ACE-2 [8]. Предполагают, что S-протеин SARS-CoV-2 более положительно заряжен, чем такой у SARS-CoV, а интерфейс связывания ACE-2 имеет отрицательный электростатический потенциал. Электростатическая разница обеспечивает более сильное взаимодействие между этими белками [9, 10]. Вероятно, повышенная аффинность связывания S-протеина может вызвать более высокую вирулентность SARS-CoV-2 [11, 12].

Известно, что коронавирусы не всегда поражают только дыхательную систему. Они также способны критически воздействовать и на центральную нервную систему (ЦНС), что приводит к неврологическим нарушениям и заболеваниям. Однако нет доказательств прямого механизма нейроинвазивности и нейротоксичности SARS-CoV-2 [13]. Помимо системных симптомов болезни, таких как кашель, лихорадка, учащенное дыхание, пациенты могут иметь неврологические нарушения (головная боль, головокружение, гипосмия, миалгия, атаксия и судороги) [14, 15, 17]. Имеется большое количество сообщений об отеке мозга, частичной нейродегенерации и энцефалите в тяжелых случаях COVID-19 [13, 16, 18].

**Цель работы.** Анализ данных литературы по изучению ранних и отдаленных проявлений неврологических нарушений и болезней при новой коронавирусной инфекции, постковидном синдроме (long COVID-19), а также после вакцинации.

Нейроинвазивная способность продемонстрирована для большинства  $\beta$ -коронавирусов (SARS-CoV [19], MERS-CoV [20], 229e-CoV [21], OC43-CoV [22] и HEV [23]). Механизмы нейроинвазии SARS-CoV-2 окончательно не выяснены, но, учитывая высокое сходство вирусов и общие пути заражения (например, у SARS-CoV),

аналогичный путь проникновения вируса в мозг может быть характерным и для SARS-CoV-2 [24]. В случае инфекции SARS-CoV-2 гипосмия является одним из частых симптомов [16], указывающим на обонятельную дисфункцию, вероятно, из-за инфекции нейрональных и не-нейрональных клеток в обонятельной системе, а также черепных нервов [25, 26].

Предполагают различные механизмы проникновения коронавирусов в мозг, в частности, антероградный и ретроградный, нейрональное расширение, транскрипционный [8, 16, 19, 27] и гематогенный [28] путь. Ретроградный/антероградный транспорт и трансинаптический перенос вируса подтверждены исследованиями *in vitro*, в которых SARS-CoV-2 обнаружен в соме нейронов и нейритах с использованием органоидов головного мозга человека [29]. SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС через обонятельные рецепторные клетки, которые проходят через пластинку решетчатой кости, контактируя с нейронами второго порядка сферических клубочков [28]. Прохождение вируса по обонятельному нерву сквозь пластинку решетчатой кости получило название «транскрипционный путь». Попадая в обонятельную луковицу, коронавирус может распространяться в кору и другие мозговые структуры, в частности, гиппокамп и спинной мозг [23, 29]. Также предполагают, что вирус может проникать в ЦНС, распространяясь по периферическим нервам, например, по блуждающему, который иннервирует легкие и кишечник [28]. Однако прямые доказательства распространения SARS-CoV-2 по блуждающему нерву отсутствуют. Следует провести дополнительные исследования в этом направлении.

Широко обсуждается гематогенный путь проникновения вируса в мозг. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — один из самых частых путей проникновения вирусов в ЦНС [58]. Существует несколько возможных механизмов распространения SARS-CoV-2 через ГЭБ: циркуляция вирусных частиц в кровотоке [27, 29], вирусный транцитоз сквозь эндотелиальные клетки сосудов и капилляров, инфицирование вирусами лейкоцитов и перенос ими вирусов сквозь ГЭБ — хорошо описанный механизм, получивший название «троянский конь» [30], и характерный для многих других вирусов. Вирус, попадая в сосуды, заносится в мозг, и внутри микрососудов происходит связывание вирусного S-протеина и рецептора ACE-2 на эндотелии капилляров, что приводит к переносу вируса сквозь базолатеральную мембрану [8, 31]. Структурный анализ показал, что вирусоподобные частицы активно проходят сквозь эндотелиальные клетки капилляров головного мозга, это дает основание предположить, что гематогенный путь является наиболее вероятным путем проникновения SARS-CoV-2 [4]. Кроме того, SARS-CoV-2 вызывает системную воспалительную реакцию и цитокиновый шторм, сопровождающийся значительным нарушением проницаемости ГЭБ [32, 33]. Нарушение барьера может привести как к проникновению вируса, так и к инфицированию им иммунных клеток, что вызывает усиление воспалительной реакции [34]. Возможное инфицирование периферических лимфоци-

тов и макрофагов вирусом позволяет использовать их как средства распространения инфекции, облегчая прохождение сквозь ГЭБ в мозговые оболочки и сосудистое сплетение [30, 35]. Интересно, что способность инфицировать лейкоциты (преимущественно моноциты/макрофаги) характерна и для других коронавирусов, а именно для 229е-CoV и SARS-CoV [36, 37]. Механизм «тройного коня» обычно включает экстравазацию инфицированных лейкоцитов в мозговые оболочки и спинномозговую жидкость [38]. Однако убедительных доказательств инфицирования иммунных клеток SARS-CoV-2 нет.

Гипоксия, вызванная цитокиновым штормом, и респираторный дистресс вызывают нарушения метаболизма мозга и развитие неврологических осложнений [29]. Продолжаются споры о том, являются ли неврологические нарушения первичными неврологическими симптомами или вторичными последствиями острого респираторного дистресс-синдрома. Ранние неврологические симптомы преимущественно неспецифические и непродолжительные (потеря обоняния и вкуса, головная боль, недомогание, миалгии и головокружение). В случае среднего и тяжелого течения возникают острые цереброваскулярные нарушения (инсульты), нарушения сознания, повреждения скелетных мышц [39, 40]. Эти проявления можно рассматривать как прямое воздействие вируса на ЦНС [19, 41]. К сожалению, выздоровление от острой инфекции не всегда означает полное исчезновение вируса. Если инфекция перейдет в хроническую форму, то это может привести к отдаленным последствиям, в частности, хроническим неврологическим нарушениям и заболеванию [29]. Некоторые авторы сообщают о персистенции коронавируса в ЦНС и других тканях организма [39]. РНК МНV-CoV обнаруживали в головном мозге мышей даже через 10–12 мес. после инфицирования [42]. Хроническая демиелинизация ЦНС сохраняется в течение 90 дней после инфицирования вирусом, а в демиелинизированных аксонах вирус обнаруживают через 16 мес. после заражения [43]. Эти экспериментальные исследования подтверждены клиническими наблюдениями. Так, нейротропная вирусная инфекция вызывала обострение воспалительной реакции в мозге, что приводило к энцефалиту или аутоиммунной реакции (т.е. демиелинизации) у пациентов с COVID-19 [26, 30]. Есть публикации о случаях синдромов Гийена–Барре и Миллера–Фишера без обнаружения SARS-CoV-2 в образцах спинного мозга, подтверждающие роль воспалительной и аутоиммунной реакции в неврологических проявлениях [44, 45]. Независимо от того, сохраняются ли нарушения иммунного ответа после завершения болезни и освобождения организма от вируса, могут развиваться неврологические расстройства, в частности, слабоумие, депрессия и тревога [46]. Хотя прямая связь между SARS-CoV-2 и когнитивными нарушениями однозначно не доказана, вирусный нейротропизм и описанные отдаленные неврологические проявления подтверждают эту возможную связь. Сообщалось о жалобах на когнитивные нарушения после заражения SARS-CoV-2, в частности, через 10–35 дней после выписки из больницы [41]. В ряде

когортных исследований сообщалось об изменении неврологического и психического статуса, например, о развитии энцефалопатии, энцефалитов, психозов у пациентов в возрасте от 23 лет до 94 лет, которые преобладали у пациентов пожилого возраста [48]. До сих пор не ясно, являются ли неврологические симптомы COVID-19 результатом нейровоспаления, вызванного цитокиновым штормом и иммунными нарушениями, или обусловлены избирательным поражением вирусом некоторых областей мозга. Однако эти повреждения ЦНС, нарушения иммунной системы могут быть значительными и влиять на отдаленные неврологические последствия, в частности, на развитие нервно-психических расстройств.

Увеличивается количество публикаций, посвященных неврологическим нарушениям при COVID-19, поэтому нельзя привести точные статистические данные о характере и частоте этих осложнений. Многие публикации носят спорный характер из-за небольшого количества наблюдений и неполного обследования пациентов. В 2021 г. проведен метаанализ данных 44 статей, посвященных неврологическим осложнениям после инфекции, с анализом выборки из 13480 пациентов всех возрастных групп с различным клиническим течением COVID-19, средний возраст пациентов составлял 50,3 года. Из неврологических осложнений чаще всего регистрировали миалгию (22,2%), нарушение вкуса (19,6%), нарушение обоняния (18,3%), головную боль (12,1%), головокружение (11,3%), энцефалопатию или когнитивную дисфункцию (9,4%), атаксии или нарушение движения (2,1%). Около 2,5% пациентов с COVID-19 страдали острыми цереброваскулярными заболеваниями (ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние и тромбоз венозного синуса головного мозга). Треть больных (31,1%) серьезно пострадали, из них 20,6% были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Около 37,4% лиц имели сопутствующую патологию, 5,7% — неврологическое заболевание до инфекции. Первое место среди осложнений при тяжелом течении заболевания занимали боль в мышцах и клинически значимое повреждение мышц, о чем свидетельствовал повышенный уровень креатинкиназы и лактатдегидрогеназы [18]. Это может быть результатом прямого воздействия вируса на скелетные мышцы, экспрессирующие рецептор ACE-2 [50, 51], или опосредованным ответом на воспалительные реакции [52, 53, 54, 55]. Предполагают, что возникновение аносмии у пациентов с COVID-19 связано с высокой экспрессией генов, ответственных за проникновение SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки слизистой оболочки носа [51]. Эти данные могут объяснить, почему нарушение вкуса и обоняния иногда могут быть единственными признаками или очень ранними симптомами COVID-19 [51, 52]. Хотя возможны и другие объяснения, например, отек, нарушение микроциркуляции слизистой оболочки, блокада передачи нервного сигнала и тому подобное. Повышенный риск развития ишемического инсульта и тромбоза венозного синуса [56] объясняется различными механизмами: гиперкоагуляцией [57, 58], высоким системным воспалительным ответом, цитокиновым штормом

мом, повреждением эндотелия сосудов [59], нарушением работы сердца, что приводит к церебральной эмболии [60]. Патологические механизмы, лежащие в основе цереброваскулярных событий при COVID-19, требуют дальнейшего изучения.

Существует биологическое обоснование васкулопатии с повреждением SARS-CoV-2 эндотелия сосудистой сети головного мозга и всего организма, напоминающей цереброваскулярные события типа коагулопатии, характерные для инсульта при сепсисе [49]. Для доказательства этого следует провести комплексные исследования с контрольными группами (пациенты, госпитализированные с COVID-19, но без цереброваскулярных нарушений, и больные с цереброваскулярными нарушениями без COVID-19).

Среди большого количества нарушений нервной системы выделяют пять основных видов с неврологическими осложнениями, длительно существующими, связанными с COVID-19:

1) энцефалопатии с делирием/психозом при отсутствии характерных изменений на магнитно-резонансных томограммах или в ликворе;

2) воспалительные синдромы центральной нервной системы, в частности, энцефалит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, который часто бывает геморрагическим;

3) ишемические инсульты (половина из них с тромбоэмболией легочной артерией);

4) периферические невропатии, в частности, синдром Гиена–Барре и плечевые плексопатии;

5) другие расстройства центральной нервной системы [62].

Есть также указания, что неврологические нарушения могут возникать раньше классических признаков COVID-19, таких как лихорадка, кашель, заложенность носа, поэтому нужна своевременная диагностика с учетом возможных неврологических проявлений COVID-19.

Анализ 42 публикаций (конец 2019 г. — начало 2020 г.) выявил 82 случая COVID-19 с серьезными неврологическими осложнениями [63]. У всех пациентов были положительные результаты полимеразной цепной реакции мазков из носоглотки на наличие SARS-CoV-2, у 2 — ликвора. У 40 (48,8%) пациентов выявлены цереброваскулярные инсульты, у 23 (28%) — нервно-мышечные расстройства, у 19 (23%) — осложнения со стороны ЦНС, связанные с инфекцией или воспалительным процессом головного мозга. Последствия заболеваний были разные: 27 (32,9%) пациентов выздоровели, 15 (18,3%) — имели хорошие результаты, 21 (25,6%) — плохие результаты, 15 (18,3%) — умерли. Следовательно, у более чем 40% пациентов результаты лечения неврологических осложнений были неудовлетворительны.

Отдаленные последствия связанного с COVID-19 повреждения и/или дисфункции нервной системы точно неизвестны. В некоторых сообщениях [45, 46] описаны стойкие симптомы заболевания через несколько месяцев после исчезновения инфекции, в частности, нарушение обоняния и/или вкуса, хроническая усталость и наруше-

ние распознавания. Отдаленные осложнения инфекции называют «постострыми» последствиями COVID-19 (PASC), или постковидным синдромом (long COVID). Прямых доказательств таких осложнений пока мало. Похожие неврологические нарушения наблюдают и при других вирусных инфекциях, вызывающих неврологические заболевания (вирус иммунодефицита человека, вирус лихорадки Западного Нила, герпес и пикорнавирусы).

Не совсем ясно, поражает ли SARS-CoV-2 непосредственно нейроны или другие клетки ЦНС, и если да, то будет ли вирус уничтожен в этих клетках и областях мозга после «выздоровления» от COVID-19 [64]. При патологоанатомическом исследовании тканей пациентов, «выздоровевших» от инфекции, но умерших по другим причинам, обнаружен активный вирус в ткани легких [64]. Данные этого наблюдения свидетельствуют, что у некоторых пациентов вирус не исчезает из организма после условного «выздоровления» (купирования выраженных клинических симптомов инфекции), а сохраняется в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, что повышает вероятность того, что SARS-CoV-2 может ускользнуть от иммунного надзора и длительное время существовать в организме [64].

Если репликационно способный вирус будет сохраняться в ЦНС после клинического выздоровления, то это может иметь серьезные последствия для мозга. Даже наличие abortивной инфекции или воспалительная реакция на вирус может негативно повлиять на функцию клеток.

Результаты обзора литературы свидетельствуют о недостаточности или противоречивости данных (в том числе статистических), касающихся развития неврологических осложнений после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Это подчеркивает необходимость дальнейшего тщательного изучения всех ранних и отдаленных выявленных неврологических нарушений и болезней при COVID-19, уточнения механизмов их развития и разработки способов лечения с учетом патогенеза и клинических форм инфекции.

Таким образом, необходимо изучить вопросы, связанные с неврологическими осложнениями после COVID-19, особенно в отношении нейротропных и нейротропных свойств вируса, механизмов прямого или опосредованного действия вируса на нервную систему, роли нейровоспаления и иммунопатологических реакций, характера неврологических нарушений при новой коронавирусной инфекции, постковидном синдроме (long COVID-19), а также после вакцинации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhou Z., Kang H., Li S., Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J. Neurol.* 2020;267(8):2179–2184. PMID: 32458193; PMCID: PMC7249973. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7

2. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
3. Lukiw W.J., Pogue A., Hill J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020;1–8. DOI: 10.1007/s10571-020-00947-7
4. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020;92(7):699–702. PMID: 32314810; PMCID: PMC7264598. DOI: 10.1002/jmv.25915
5. Millet J.K., Whittaker G.R.. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3–8. PMID: 29275820; PMCID: PMC7112017. DOI: 10.1016/j.virol.2017.12.015
6. Matias-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P., Gomez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Matias-Guiu J.A. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(3):170–175. English, Spanish. PMID: 32299636; PMCID: PMC7136883. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.03.001
7. Yang N., Shen H.M. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16(10):1724–1731. PMID: 32226290; PMCID: PMC7098027. DOI: 10.7150/ijbs.45498
8. Sanclemente-Alaman I., Moreno-Jiménez L., Benito-Martín M.S., Canales-Aguirre A., Matias-Guiu J.A., Matias-Guiu J., Gómez-Pinedo U. Experimental models for the study of central nervous system infection by SARS-CoV-2. *Front. Immunol.* 2020;11:2163. PMID: 32983181; PMCID: PMC7485091. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02163
9. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(7):995–998. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
10. Amin M., Sorour M.K., Kasry A. Comparing the binding interactions in the receptor binding domains of SARS CoV-2 and SARS-CoV. *J. Phys. Chem. Lett.* 2020;11(12):4897–4900. PMID: 32478523; PMCID: PMC7294866. DOI: 10.1021/acscjpclett.0c01064
11. Hassanzadeh K., Perez Pena H., Dragotto J., Buccarello L., Iorio F., Pieraccini S., Sancini G., Feligioni M. Considerations around the SARS-CoV-2 spike protein with particular attention to COVID-19 brain infection and neurological symptoms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(15):2361–2369. PMID: 32627524; PMCID: PMC7374936. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00373
12. Gussow A.B., Auslander N., Faure G., Wolf Y.I., Zhang F., Koonin E.V. Genomic determinants of pathogenicity in SARS CoV-2 and other human coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(26):15193–15199. PMID: 32522874; PMCID: PMC7334499. DOI: 10.1073/pnas.2008176117
13. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–1448. PMID: 32132184; PMCID: PMC7164635. DOI: 10.1126/science.abb2762
14. Wang L., Shen Y., Li M., Chuang H., Ye Y., Zhao H., Wang H. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2020;267(10):2777–2789. PMID: 32529575; PMCID: PMC7288253. DOI: 10.1007/s00415-020-09974-2
15. Acharya A., Kevadiya B.D., Gendelman H.E., Byrreddy S.N. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(2):167–173. PMID: 32447746; PMCID: PMC7244399. DOI: 10.1007/s11481-020-09924-9
16. Rothan H.A., Byrreddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020;109:102433. PMID: 32113704; PMCID: PMC7127067. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
17. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(23):2268–2270. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
18. Chen X., Laurent S., Onur O.A., Kleineberg N.N., Fink G.R., Schweitzer F., Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J. Neurol.* 2021;268(2):392–402. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
19. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):552–555. PMID: 32104915; PMCID: PMC7228394. DOI: 10.1002/jmv.25728
20. Glass W.G., Subbarao K., Murphy B., Murphy P.M. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J. Immunol.* 2004;173(6):4030–9. PMID: 15356152. DOI: 10.4049/jimmunol.173.6.4030
21. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016;213(5):712–22. PMID: 26486634; PMCID: PMC4747621. DOI: 10.1093/infdis/jiv499
22. Talbot P.J., Ekandé S., Cashman N.R., Mounir S., Stewart J.N. Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993;342:339–46. PMID: 8209751. DOI: 10.1007/978-1-4615-2996-5\_52
23. Dubé M., Le Coupanec A., Wong A.H.M., Rini J.M., Desforges M., Talbot P.J. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J. Virol.* 2018;92(17):e00404–18. PMID: 29925652; PMCID: PMC6096804. DOI: 10.1128/JVI.00404-18
24. Zhang B.Z., Chu H., Han S., Shuai H., Deng J. Hu Y.F. et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell. Res.* 2020;30(10):928–931. PMID: 32753756; PMCID: PMC7399356. DOI: 10.1038/s41422-020-0390-x
25. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020;6(31):eabc5801. PMID: 32937591. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
26. Bullen C.K., Hogberg H.T., Bahadiri-Talbot A., Bishai W.R., Hartung T., Keuthan C. et al. Infectability of human BrainSphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2. *ALTEX*. 2020;37(4):665–671. PMID: 32591839. DOI: 10.14573/alte.2006111
27. Yavarpour-Bali H., Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci.* 2020;257:118063. PMID: 32652139; PMCID: PMC7346808. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118063
28. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. PMID: 32469387; PMCID: PMC7484225. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
29. Li Y.C., Bai W.Z., Hirano N., Hayashida T., Taniguchi T., Sugita Y., Tohyama K., Hashikawa T. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J. Comp. Neurol.* 2013;521(1):203–12. PMID: 22700307; PMCID: PMC7162419. DOI: 10.1002/cne.23171
30. Kim W.K., Corey S., Alvarez X., Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. *J. Leukoc. Biol.* 2003;74(5):650–6. PMID: 12960230. DOI: 10.1189/jlb.0503207
31. Dey J., Alam M.T., Chandra S., Gupta J., Ray U., Srivastava A.K., Tripathi P.P. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain. *J. Med. Virol.* 2021;93(3):1296–1303. PMID: 32964419. DOI: 10.1002/jmv.26521
32. Iadecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*. 2020;183(1):16–27.e1. PMID: 32882182; PMCID: PMC7437501. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.028
33. Li Z., Liu T., Yang N., Han D., Mi X., Li Y. et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front. Med.* 2020;14(5):533–541. PMID: 32367431; PMCID: PMC7197033. DOI: 10.1007/s11684-020-0786-5
34. Al-Obaidi M.M.J., Bahadoran A., Wang S.M., Manikam R., Raju C.S., Sekaran S.D. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol.* 2018;62(1):16–27. PMID: 29521099. DOI: 10.4149/av.2018.102
35. Miner J.J., Diamond M.S. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. *Curr. Opin. Immunol.* 2016;38:18–23. PMID: 26590675; PMCID: PMC4715944. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.008
36. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005;202(3):415–24. PMID: 16043521; PMCID: PMC2213088. DOI: 10.1084/jem.20050828

37. Desforges M., Milette T.C., Gagnon M., Talbot P.J. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res.* 2007;130(1–2):228–40. virusres.2007.06.016. PMID: 17669539; PMCID: PMC7114174. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.06.016
38. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(18):2793–2803. PMID: 32845609; PMCID: PMC7460807. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00434
39. Yachou Y., Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.* 2020;41(10):2657–2669. PMID: 32725449; PMCID: PMC7385206. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3
40. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
41. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020;9:100163. PMID: 33111132; PMCID: PMC7581383. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163
42. Jacomy H., Frago G., Almazan G., Mushynski W.E., Talbot P.J. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006;349(2):335–46. PMID: 16527322; PMCID: PMC7111850. DOI: 10.1016/j.viro.2006.01.049
43. Matthews A.E., Weiss S.R., Paterson Y. Murine hepatitis virus—a model for virus-induced CNS demyelination. *J. Neurovirol.* 2002;8(2):76–85. PMID: 11935460; PMCID: PMC7095071. DOI: 10.1080/13550280290049534
44. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. PMID: 32622375; PMCID: PMC7332267. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
45. Groiss S.J., Balloff C., Elben S., Brandenburger T., Müttel T., Kindgen-Milles D. et al. Prolonged neuropsychological deficits, central nervous system involvement, and brain stem affection after COVID-19-A case series. *Front. Neurol.* 2020;11:574004. PMID: 33224088; PMCID: PMC7674620. DOI: 10.3389/fneur.2020.574004
46. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and metaanalysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611–627. PMID: 32437679; PMCID: PMC7234781. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
47. Bougakov D., Podell K., Goldberg E. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. *Mol. Neurobiol.* 2021;58(2):564–575. PMID: 32990925; PMCID: PMC7523266. DOI: 10.1007/s12035-020-02152-5
48. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L. et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875–882. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul 14; PMID: 32593341; PMCID: PMC7316461. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
49. Yassin A., Nawaiseh M., Shaban A., Alsherbini K., El-Salem K., Soudah O., Abu-Rub M. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):138. PMID: 33784985; PMCID: PMC8007661. DOI: 10.1186/s12883-021-02161-4
50. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004Jun;203(2):631–7. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720. DOI: 10.1002/path.1570
51. Sungnak W., Huang N., Bécaivin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. et al. HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020;26(5):681–687. PMID: 32327758; PMCID: PMC8637938. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6
52. Sedaghat A.R., Gengler I., Speth M.M. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020;163(1):12–15. PMID: 32366160. DOI: 10.1177/0194599820926464
53. Cabello-Verrugio C., Morales M.G., Rivera J.C., Cabrera D., Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med. Res. Rev.* 2015;35(3):437–63. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25764065. DOI: 10.1002/med.21343
54. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004;203(2):622–30. PMID: 15141376; PMCID: PMC7167761. DOI: 10.1002/path.1560
55. Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M., Konaris M.A., Piacentini A.N., Edon D.L. et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2020;102(14):1197–1204. PMID: 32675661; PMCID: PMC7508274. DOI: 10.2106/JBJS.20.00847
56. Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A., Nimjee S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointer ventionalis. *J. Neurointerv. Surg.* 2021;13(3):202–206. PMID: 33298508. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016794
57. Devreese K.M.J., Linskens E.A., Benoit D., Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID19: A relevant observation? *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(9):2191–2201. PMID: 32619328; PMCID: PMC7361253. DOI: 10.1111/jth.14994
58. Mankad K., Perry M.D., Mirsky D.M., Rossi A. COVID-19: A primer for Neuroradiologists. *Neuroradiology.* 2020;62(6):647–648. PMID: 32342126; PMCID: PMC7186113. DOI: 10.1007/s00234-020-02437-5
59. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
60. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 2020;126(10):1443–1455. PMID: 32252591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
61. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020;194:105921. PMID: 32422545; PMCID: PMC7227498. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
62. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L., Nortley R., Wiethoff S., Bharucha T. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104–3120. PMID: 32637987; PMCID: PMC7454352. DOI: 10.1093/brain/awaa240
63. Chen X., Laurent S., Onur O.A., Kleiberg N.N., Fink G.R., Schweitzer F., Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J. Neurol.* 2021;268(2):392–402. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
64. Yao X.H., He Z.C., Li T.Y., Zhang H.R., Wang Y., Mou H., Guo Q., Yu S.C., Ding Y., Liu X., Ping Y.F., Bian X.W. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell. Res.* 2020;30(6):541–543. PMID: 32346074; PMCID: PMC7186763. DOI: 10.1038/s41422-020-0318-5

Поступила 06.05.2024  
Принята в печать 21.05.2024

#### Информация об авторах

**Паценко Михаил Борисович** — д-р мед. наук, доцент, главный терапевт Минобороны России, начальник кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, SPIN-код: 5681-3603, AuthorID 1122515, <http://orcid.org/0000-0001-8391-1691>

**Глотко Владимир Леонидович** — д-р мед. наук, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России в г. Москве, SPIN-код: 3895-2772, AuthorID: 638113, <http://orcid.org/0000-0002-2727-4090>

**Широков Евгений Алексеевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, SPIN-код: 2634-5568, AuthorID: 481848.

**Гайворонский Иван Николаевич** — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии неотложных состояний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, SPIN-код: 8238-3937, AuthorID: 899062, <http://orcid.org/0000-0002-2330-8302>

#### Information about the authors

**Mikhail B. Patsenko** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Therapist of the Ministry of Defense of the Russian Federation,

Head of the Department of Emergency Medicine at the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Moscow branch), SPIN-cod: 5681-3603, AuthorID 1122515, <http://orcid.org/0000-0001-8391-1691>

*Vladimir L. Glotko* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine at the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Moscow branch), SPIN-cod: 3895-2772, AuthorID: 638113, <http://orcid.org/0000-0002-2727-4090>

*Evgeniy A. Shirokov* — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, SPIN-код: 2634-5568, AuthorID: 481848.

*Ivan N. Gaivoronskii* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine at the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Moscow branch), SPIN-cod: 8238-3937, AuthorID: 899062, <http://orcid.org/0000-0002-2330-8302>