

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРУЕМЫЕ С COVID-19

Аникина Н.Ю.¹, Грибанов А.В.^{1,2}, Тарасова А.В.¹, Ярошенко Ю.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, e-mail: info@nsmu.ru;

²ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова», Министерство образования и науки России, Архангельск, e-mail: public@narfu.ru

В статье представлено исследование по теме неврологических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Предметом исследования является центральная и периферическая нервная системы. Целью исследования авторы ставили выявления вероятных неврологических последствий SARS-CoV-2. Авторами был проведен систематический поиск литературы в базах данных Scopus, PubMed, электронных библиотеках CambridgeCore, Medscape. В статье представлен обзор масштабных опросов и результатов лонгитюдных психологических исследований, рандомизированных и нерандомизированных контролируемых испытаний, а также результаты наблюдений неврологических проявлений у пациентов с COVID-19. В целом по результатам анализа зарубежной литературы выявлено, что неврологические проявления COVID-19 наиболее часто встречаются у пациентов с тяжелой формой заболевания. Вирус неинвазивно может поражать как нейроны клеток мозга, так и глиальные клетки, вызывая тем самым широкий спектр неврологических патологий. Наиболее негативное влияние COVID-19 на психическое здоровье населения отмечается в начальный период пандемии, во время тотального локдауна (lockdown). Наибольшее число депрессивных расстройств и состояний повышенной тревожности отмечается у женщин, молодых людей (18-39 лет), а также групп населения с незащищенным социальным обеспечением. Особое беспокойство научного психологического сообщества вызывает рост суицидальных мыслей среди молодежи. На сегодняшний день неоспоримым является тот факт, что COVID-19 оказывает пролонгированное воздействие на нервную систему человека, что, вероятно, приведет к проблемам психологического характера в период постковидного восстановления, на что необходимо обратить внимание неврологам и специалистам в области психического здоровья. В связи с этим очень важно проводить подробный долгосрочный мониторинг неврологических и психологических проявлений у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, головной мозг, ЦНС, психическое здоровье.

NEUROLOGICAL AND HUMAN NEUROLOGICAL DISORDERS ASSOCIATED WITH COVID-19

Anikina N.Yu.¹, Griбанov A.V. ¹, Tarasova A.V.¹, Yaroshenko Yu.A.¹

¹Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, e-mail: info@nsmu.ru;

²Northern (Arctic) Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Arkhangelsk, e-mail: public@narfu.ru

The article presents a study on the topic of neurological complications in patients who have undergone a new coronavirus infection SARS-CoV-2. The subject of the study is the central and peripheral nervous systems. The aim of the study was to identify the likely neurological consequences of SARS-CoV-2. The authors conducted a systematic search of literature in the databases Scopus, PubMed, electronic libraries CambridgeCore, Medscape. The article presents an overview of large-scale surveys and the results of longitudinal psychological studies, randomized and non-randomized controlled trials, as well as the results of observations of neurological manifestations in patients with COVID-19. In general, according to the results of the analysis of foreign literature, it was revealed that the neurological manifestations of COVID-19 are most often found in patients with a severe form of the disease. The virus can noninvasively infect both neurons of brain cells and glial cells, thereby causing a wide range of neurologic pathologies. The most negative impact of COVID-19 on the mental health of the population is noted in the initial period of the pandemic, during the total lockdown. The greatest number of depressive disorders and states of increased anxiety is observed in women, young people (18-39 years old), as well as groups of the population with unprotected social security. The scientific psychological community is particularly concerned about the growth of suicidal thoughts among young people. To date, it is indisputable that COVID-19 has a prolonged effect on the human nervous system, which is likely to lead to psychological problems during the post-ovoid recovery period, which should be paid attention to by neurologists and mental health professionals. In this regard, it is very important to conduct detailed long-term monitoring of neurological and psychological manifestations in patients who have undergone COVID-19.

Keywords: COVID-19, brain, central nervous system, mental health.

Человечество на современном этапе своего развития столкнулось с глобальной проблемой в виде новой коронавирусной инфекции COVID-19. Масштаб и степень воздействия пандемии COVID-19 на мировую экономику, социальную сферу и здоровье человека пока остаются неизвестными. Непредсказуемый характер мутаций и скорость распространения вируса порождают неопределенность и панические настроения в мировом сообществе. Пандемия изменила приоритеты в обществе. Увеличение числа инфицированных и смертельных случаев вынудило многие страны к принятию радикальных мер, включающих полную социальную изоляцию, закрытие детских дошкольных учреждений и учебных заведений различного уровня, приостановку ряда промышленных предприятий и введение новых форм трудового взаимодействия.

Во всем мире происходят изменения в медицинской практике по оказанию психологической помощи населению в связи с резким ухудшением психического здоровья и нарастающим давлением в информационной и социологической сферах общества. Согласно последним исследованиям, число тех, кому понадобится психологическая и психиатрическая помощь, с течением времени будет только нарастать [1]. С точки зрения психопатологии пандемия для текущего поколения человечества является новым фактором стресса или психологической травмы [2]. Влияние вируса сравнимо с психологическими последствиями стихийного бедствия, такого как землетрясения или цунами [3]. Но обычно чрезвычайная ситуация имеет пространственные и временные рамки. Человек в этой ситуации может переместиться на более благоприятную территорию или в случае краткосрочного природного воздействия имеет представление о временных рамках данной стрессовой ситуации. При участии человека в военных конфликтах имеется четкое представление врага. В условиях пандемии «угроза» повсеместна, от нее нельзя спрятаться, убежать и, самое главное, – ты не знаешь «врага в лицо». Носителем вируса могут быть близкие родственники, рядом сидящий в общественном транспорте пассажир, коллега по работе.

Повсеместность в распространении вируса оказывает стрессовое воздействие на человека и вынуждает искать эффективные способы защиты. На начальном этапе пандемии лечение пациентов COVID-19 фокусировалось на респираторных симптомах, однако дальнейшие наблюдения показывают, что SARS-CoV2 несет целый спектр неврологических проявлений, включающих anosmia, судороги, инсульты, спутанность сознания, энцефалопатию и полный паралич. На сегодняшний день изучение влияния COVID-19 на функционирование ЦНС является чрезвычайно актуальным и востребованным.

Материалы и методы исследования. При подготовке данной статьи авторы руководствовались общепринятыми правилами и требованиями к написанию обзора литературы. Во внимание принимались результаты рандомизированных и нерандомизированных контролируемых испытаний, наблюдательные исследования, перекрестные психологические опросы, секционные исследования. В обзор не вошли научные работы, связанные с COVID, опубликованные до декабря 2019 года, тезисы и материалы конференций, а также исследования на животных.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно исследованиям Европейской ассоциации психиатров нарушение психического здоровья и наиболее тяжелые психосоциальные последствия пандемии COVID-19 могут наблюдаться у четырех групп людей. К первой группе риска относятся пациенты, непосредственно перенесшие инфекцию или контактирующие с вирусом. Во вторую группу определены уязвимые для биологических или психосоциальных факторов стресса люди, в том числе и страдающие психическими расстройствами. В третью группу риска вошли лица, связанные так или иначе с вирусом вследствие своей профессиональной деятельности (медицинские работники, социальные службы...). Четвертую группу риска составляют люди, уделяющие большую часть своего времени просмотру новостных сводок, связанных с COVID-19, в многочисленных СМИ [4].

Согласно данным лонгитюдного исследования, проведенного в Великобритании, во время пандемии COVID-19 произошло снижение как уровня благополучия, так и уровня психического здоровья. Большее негативное влияние на психическое здоровье проявляется в группах молодых людей и женщин. Люди пожилого возраста, а также мужчины в меньшей степени испытали ухудшение психического состояния [4]. Ряд исследований показывают, что взрослые, имеющие семьи с детьми, более подвержены негативным сдвигам психического состояния [5; 6].

В настоящее время научно доказано, что люди, ранее страдающие психическими расстройствами, во время вынужденной изоляции испытывали более высокий уровень тревоги, депрессии и одиночества в сравнении с лицами без психических заболеваний [7-9].

В Великобритании при помощи общего опросника здоровья GHQ-12 по Д. Гольдбергу было проведено продольное исследование психического здоровья взрослого населения в апреле 2020 (n=17761) и июле 2020 (n=13754). Анализ полученных результатов указывает на тенденцию снижения стрессорности воздействия пандемии с апреля по июль 2020 года [10].

Долгосрочные неврологические и психиатрические последствия вируса, вызывающего COVID-19, пока не определены. Немного более чем 30% инфицированных вирусом в Ухане (Китай) (результаты исследования 214 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2) имели на ранних стадиях заболевания такие неврологические

симптомы, как anosmia и ageusia, не связанные с застоем слизистых оболочек [11]. Другие коронавирусы нейротропны и способны трансинаптически инфицировать нейроны. Ряд исследователей предполагают, что инфекция и воспаление гомеостатических центров дыхания в стволе мозга могут способствовать легочной недостаточности или полной остановке дыхания [12].

Пока не много известно о невропатологии инфекции. Однако даже без прямого воздействия на мозг целесообразно ожидать долгосрочных последствий для психического здоровья. У большинства пациентов после лечения в отделении интенсивной терапии наблюдаются психические расстройства и когнитивные нарушения. Высоко вероятны посттравматические стрессовые реакции, депрессивные расстройства, состояния стойкой усталости [12].

В среднем около 30% пациентов с COVID испытывают невралгические проявления на 3–5-й день заболевания [13-15]. Наиболее часто это проявляется в виде головной боли (11,8%), головокружения (11,9%) и спутанного сознания (8%). При этом у пациентов с тяжелой формой заболевания преобладает головокружение, тогда как у пациентов со средней тяжестью больший процент приходится на головные боли. Со стороны периферической нервной системы (ПНС) наиболее частой симптоматикой нарушений у пациентов средней степени тяжести являлись потеря вкуса и запаха (в 5,6% и 5,1% случаев соответственно) [13; 15]. У пациентов с тяжелой формой заболевания наиболее часто нарушения со стороны ПНС наблюдались в виде мышечной боли и нарушения зрения (80% и 66,7%). В целом анализ данных зарубежной литературы позволяет говорить о более частом проявлении невралгической симптоматики у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в сравнении с легкой и средней формой заболевания. При этом наиболее частым невралгическим проявлением тяжелой формы COVID-2 инфекции являются инсульты и спутанное сознание [13; 16].

Коронавирус человека через обонятельные рецепторы проникает в ЦНС, вызывая воспаление и демиелинизацию [17]. После поражения инфекцией дыхательных путей вирус менее чем за 7 дней проникает в спинномозговую жидкость и головной мозг, вызывая различные нарушения со стороны ЦНС, такие как энцефалит, менингит, миелит [18; 19], а также со стороны ПНС синдром Гийена-Барра – быстро развивающаяся мышечная слабость, на начальном этапе проявляющаяся изменением в ощущениях или боли, часто в спине, а также мышечная слабость, начинающаяся в руках и ногах [20; 21]. Ряд исследователей предполагают, что SARS-CoV-2 способен проникать в нервную систему через функциональный рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2, который присутствует в глиальных клетках, нейронах, скелетных мышцах и других органах. Возможные пути

проникновения вируса в ЦНС включают гематогенное распространение и ретроградную нейрональную передачу через обонятельные нейроны в пластинке решетчатой формы [22].

Кроме того, выявлена возможность прямого проникновения вируса в ткани мозга, а непосредственное распространение коронавируса в медуллярный кардиореспираторный центр может отчасти являться причиной легочной недостаточности при COVID-19 [23]. Ряд исследователей, в том числе результаты амбулаторных данных 138 пациентов (Ухань, Китай), однако, отмечают, что дыхательная недостаточность 1-го типа, характеризуемая низким уровнем CO_2 и повышением частоты дыхания, наблюдаемыми у пациентов с COVID-19, скорее всего, связаны с пневмонией, а не с дисфункцией ствола мозга, которая приводит к нарушению дыхания, связанному со снижением частоты дыхания и высоким уровнем CO_2 (дыхательная недостаточность 2-го типа) [24; 25].

Нуклеиновая кислота SARS-CoV была обнаружена в спинномозговой жидкости и тканях мозга инфицированных SARS-CoV пациентов. В экспериментах на мышах была выявлена инвазия SARS-CoV через обонятельную систему с быстрым транснейрональным распространением в различные области мозга. У мышей поражению были подвержены грушевидная и инфраламбическая кора, базальные ганглии (вентральный паллидум и латеральные преоптические области), а также средний мозг (дорсальный шов). В данных областях отмечалась значительная гибель нейронов [26].

Опубликованные в марте результаты исследования 221 пациента с диагнозом COVID-19 повторили результаты аналогичных исследований, проведенных в Китае и Гонконге, выявив 13 пациентов (5,9%) с цереброваскулярными заболеваниями. У одиннадцати (5%) был острый ишемический инсульт, у одного был тромбоз венозного синуса головного мозга (0,5%), а у одного - кровоизлияние в мозг (0,5%). Данные пациенты были старшей возрастной категории с факторами риска сердечно-сосудистой гипертензии или сахарного диабета. 11 из 13 (85%) имели тяжелую инфекцию SARS-CoV-2. Серьезным неврологическим последствиям могли способствовать повышенная воспалительная реакция организма и состояние гиперкоагуляции вследствие COVID-19. Из 13 пациентов 5 человек скончались [27; 28].

Наличие неврологических расстройств не влияет на летальность. Уровни смертности зависят от типа патогенов. Согласно данным (апрель 2020 года), SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 имеют показатели смертности 9,6, 34,4 и 5,3% соответственно [22].

На сегодняшний день считается, что COVID-19 оказывает влияние на нервную систему через четыре потенциальных механизма, которые, в свою очередь, могут иметь перекрестное взаимодействие [29; 30]. Первый, в ряде случаев не имеющий определенных доказательств, - это непосредственно прямое вирусное поражение нервной ткани, аналогичное повреждениям при герпетическом энцефалите [31; 32]. Вторым неврологическим проявлением COVID-19

большинство исследователей отмечают чрезмерный иммунный ответ организма в виде «цитокинового шторма» [33]. Цитокины могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и связаны с острой некротической энцефалопатией. Третий механизм повреждения нервной ткани возникает в результате непреднамеренного иммунного ответа организма после острой инфекции. К данному типу непрямого повреждения ЦНС относят вышеупомянутый синдром Гийена–Барре [34; 35]. Четвертый механизм косвенного вирусного поражения возникает в результате системного заболевания, проявляющийся, как правило, у тяжелобольных пациентов в виде энцефалопатии, тяжелой миопатии и невропатии. Большинство неврологических осложнений, связанных с Covid-19, попадают в эту категорию [36; 37].

Ряд исследователей отмечают отсроченные осложнения, возникающие уже после выздоровления. После перенесенной коронавирусной инфекции нередко у пациента возникают такие проблемы с ЦНС, как ухудшение сна, поражение мышц, у части пациентов было отмечена дисфункция мозга, а у некоторых - повреждение нервов или проблемы с движением [38; 39]. У пациентов с нервно-мышечными расстройствами может наблюдаться рецидив симптомов.

Сотрудники Медицинской школы при Бостонском университете выявили, что при инфицировании коронавирусом на шесть процентов увеличивается шанс получить инсульт, отметив, что он может случиться и через несколько недель после заражения или даже стать одним из симптомов болезни [40]. На сегодняшний день медицинское сообщество даже ввело такое понятие, как ковидассоциируемые инсульты [41; 42].

У значительной части пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 были обнаружены в мелких и крупных сосудах головного мозга и многих других органах различного размера сгустки крови. Анализ обсервационного исследования Li и его коллег выявил у 13 из 221 пациента подтвержденные визуализацией признаки цереброваскулярной патологии. У большинства обследуемых были обнаружены ишемические инфаркты как в мелких, так и в крупных сосудах. Проведенное КТ-исследование головного мозга выявило у одного из пациентов церебральный венозный тромбоз, а у одного из пациентов было обнаружено внутримозговое кровоизлияние. Аналогичные данные опубликованы и исследователями из Wuhan (China): у пяти из 214 пациентов были обнаружены ишемические инсульты, у одного пациента внутримозговое кровоизлияние [11]. Кроме того, у человека с хронической сосудистой недостаточностью мозга инфицирование коронавирусом в несколько раз увеличивает возможность развития деменции - без COVID-19 она развивается медленнее [43]. После перенесенной болезни у человека также могут возникнуть хронические сосудистые нарушения, сопровождающиеся сонливостью, апатией, судорогами или потерей

сознания [44]. Исследователи связывают это со сниженным кислородным обеспечением мозга из-за легочной недостаточности [45; 46].

У пожилых пациентов из-за коронавируса обостряется болезнь Альцгеймера или Паркинсона. При этом различные нарушения выявляют не только у этой возрастной категории [46; 47]. Исследователи связывают высокий риск развития COVID-19 у пациентов с болезнью Альцгеймера (или иными психическими расстройствами) прежде всего с несоблюдением ими мер профилактики. Пациенты с тяжелой степенью психических расстройств, подверженные значительному возбуждению и психозам, могут оказаться в принудительной изоляции, что в свою очередь еще в большей степени окажет негативное воздействие на психическое состояние пациента.

Лонгитюдные исследования по оценке влияния COVID-19 на когнитивные способности, проведенные группой исследователей из Великобритании совместно с BBC2 Horizon (n=84285), выявили у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, на протяжении последующих месяцев восстановления объективный когнитивный дефицит семантического решения проблем, пространственной рабочей памяти, избирательное внимание и излишнюю эмоциональность. Авторы связывают степень снижения когнитивных функций с тяжестью легочной недостаточности, как следствие нарушения кислородного обеспечения головного мозга [48; 49].

Заключение. Таким образом, нет никаких сомнений в том, что COVID-19 вызывает различного рода нарушения нескольких физиологических систем организма. Реакция на инфекцию COVID-19, а также воздействие вируса на головной, спинной мозг, нервы и мышцы могут быть особенно разрушительными и способствовать сохранению инвалидности даже после того, как вирус будет выведен из организма [46].

Исходя из этого, существует настоятельная необходимость понять неврологические проблемы, связанные с COVID-19, которые нередко включают головные боли, усталость, когнитивные трудности, инсульт, боль и нарушения сна, а также некоторые очень редкие серьезные осложнения [50]. Учитывая тот факт, что у пациентов с COVID-19 смертность и большая часть сопутствующих патологий связана с цитокин-индуцированной гиперкоагуляцией и образованием тромбов, профилактика сосудистых поражений может привести к снижению частоты тромбоэмболии легочной артерии, сердечных приступов, почечной недостаточности и эмболических инсультов. Все это актуализирует проведение широкомасштабных исследований по оценке влияния вирусных инфекций на организм человека, а также мер профилактики, способствующих снижению тяжести протекания заболевания.

На сегодняшний день сложно определить острое начало проявления неврологических симптомов COVID-19. Вследствие этого некоторые пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут обращаться в поликлиники или амбулатории с неврологическими симптомами в качестве единственного проявления COVID-19. На этот факт, по нашему мнению, стоит обратить внимание медицинскому персоналу неврологических и психиатрических отделений с целью минимизирования рисков дальнейшего распространения инфекции.

Список литературы

1. Fiorillo A., Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *European Psychiatry*. 2020. no. 63 (1). P. 1-4. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.35.
2. Kang L., Li Y., Hu S., Chen M., Yang C., Yang B.X., Wang Y., Hu J., Lai J., Ma X., Chen J., Guan L., Wang G., Ma H., Liu Z. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020. no. 7 (3). P. 14. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30047-X.
3. Morganstein J.C., Ursano R.J. Ecological disasters and mental health: causes, consequences, and interventions. *Frontiers in Psychiatry*. 2020. no. 11 (1). P. 1-15. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00001.
4. Etheridge B., Spantig L. The gender gap in mental well-being during the Covid-19 outbreak: Evidence from the UK. *ISER Working Paper Series*. 2020. no. 8. P. 1-26.
5. Kwong A.S.F., Pearson R.M., Adams M.J., Northstone K., Tilling K., Smith D., Timpson N.J. Mental health during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *The British Journal of Psychiatry*. 2021. no. 1. P. 1-10. DOI: 10.1192/bjp.2020.242.
6. Xue B., McMunn A. Gender differences in unpaid care work and psychological distress in the UK Covid-19 lockdown. *PLoS ONE*. 2021. no. 16 (3). P. 1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0247959.
7. Fancourt D., Feifei B., Wan Mak H., Steptoe A. Covid-19 social study results release 18. London: Nuffield Foundation, 2020. 48 p.
8. Fancourt D., Steptoe A., Bu F. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19: longitudinal analyses of 36,520 adults in England (preprint). London, 2020. 23 p. DOI: 10.1101/2020.06.03.20120923.
9. Li L. Z., Wang, S. Prevalence and predictors of general psychiatric disorders and loneliness during COVID-19 in the United Kingdom. *Psychiatry Research*. 2020. no. 291. P. 1-6. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113267.

10. Chandola T., Kumari M., Booker C.L., Benzeval M. The mental health impact of COVID-19 and lockdown-related stressors among adults in the UK. *Psychological Medicine*. 2020. P. 1-10. DOI: 10.1017/S0033291720005048.
11. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Li Y., Jin H., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. no. 77. P. 683-90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
12. Hotopf M., Bullmore E., O'Connor R., Holmes E.A. The scope of mental health research during the COVID-19 pandemic and its aftermath. *The British Journal of Psychiatry*. 2020. no. 217. P. 540-542. DOI: 10.1192/bjp.2020.125.
13. Jin H., Hong C., Chen S., Zhou Y., Wang Y., Mao L., Li Y., He Q., Li M., Su Y., Wang D., Wang L., Hu B. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020. no. 5 (2). P. 1-6. DOI: 10.1136/svn-2020-000382.
14. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of Neurology Science*. 2020. no. 413. P. 1-4. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116832.
15. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Yu, Chen Sh., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Ya., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. no. 77 (6). P. 683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
16. Carod-Artal F.J. Neurological complications from coronavirus and COVID-19. *Revue Neurologique*. 2020. no. 70 (9). P. 311-322. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
17. Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P., Renisi G., Signorini L., Migliorati K., Fontanella M.M. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2020. no. 162 (3). P. 1491-1494. DOI: 10.1007/s00701-020-04374-x.
18. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Images Radiology*. 2019. no. 296 (2). P. 119-120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.
19. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behavior Immunity*. 2020. no. 88. P. 945-946. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
20. Dinkin M., Gao V., Kahan J., Bobker S., Simonetto M., Wechsler P., Harpe J., Greer C., Mints G., Salama G., Tsiouris A.J., Leifer D. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020. no.95(5).P.221-223.DOI:10.1212/WNL.0000000000009700.

21. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A., Rodrigo-Rey S. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. no. 95 (5). P. 601-605. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009619.
22. Natoli S., Oliveira V., Calabresi P., Maia L.F., Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *European Journal of Neurology*. 2020. no. 5. P. 1764-1773. DOI: 10.1111/ene.14277.
23. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020. no. 92. P. 552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
24. Wang D., Hu C., Hu B., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. no. 323 (11). P. 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
25. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. 2020. no. 92. P. 705-706. DOI: 10.1002/jmv.25828.
26. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*. 2008. no. 82 (15). P. 7264-7275. DOI: 10.1128/jvi.00737-08.
27. Cai Q., Huang D., Ou P., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Ma Z., Zhang Y., Li Z., He Q., Fu Y., Liu L., Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 2020. no. 75 (7). P. 1742-1752. DOI: 10.1111/all.14309.
28. Xu X.-W., Wu X.-X., Jiang X.-G., Xu K.-J., Ying L.-J., Ma C.-l., Li S.-B., Wang H.-Y., Zhang S., Gao H.-N., Sheng J.-F., Cai H.-L., Qiu Y.-Q., Li L.-J. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020. no. 368. P. 1-7. DOI: 10.1136/bmj.m606.
29. 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. *Journal of Neurology*. 2020. no. 267 (8). P. 2179-2184. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7.
30. Calcagno N., Colombo E., Maranzano A., Pasquini J., Keller Sarmiento I.J., Trogu F., Silani V. Rising evidence for neurological involvement in COVID-19 pandemic. *Neurology Science*. 2020. no. 41 (6). P. 1339-1341. DOI: 10.1007/s10072-020-04447-w.
31. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H., Inoue O., Suzuki-Inoue K., Kubokawa K., Ogihara Sh., Sasaki T., Kinouchi H., Kojin H., Ito M., Onishi H., Shimizu T., Sasaki Yu, Enomoto N., Ishihara H., Furuya Sh., Yamamoto T., Shimada Sh. A first case of meningitis/encephalitis

associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. no. 94. P. 55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

32. Al-Olama M., Rashid A., Garozzo D. COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. *Acta Neurochirurgica*. 2020. no. 162. P. 1495-1499. DOI: 10.1007/s00701-020-04402-w.

33. Hepburn M., Mullaguri N., George P., Hantus S., Punia V., Bhimraj A., Newey C.R. Acute symptomatic seizures in critically ill patients with COVID-19: Is there an association? *Neurocrit Care*. 2021. no. 34 (1). P. 139-143. DOI: 10.1007/s12028-020-01006-1.

34. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M.G., Franciotta D., Baldanti F., Daturi R., Postorino P., Cavallini A., Micieli G. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020. no. 382. P. 2574-2576. DOI: 10.1056/nejmc2009191.

35. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020. no. 76. P. 233-235. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.

36. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurology*. 2020. no. 19 (9). P. 767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.

37. Avula A., Nalleballe K., Narula N., Sapozhnikov S., Dandu V., Toom S., Glaser A., Elsayegh D. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behavior Immunity*. 2020. no. 87. P. 115-119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.

38. Hinduja A., Moutairou A., Calvet J.H. Sudomotor dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Neurophysiologie Clinique*. 2021. no. 51 (2). P. 193-196. DOI: 10.1016/j.neucli.2021.01.003.

39. Beyrouiti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.F., Goh Y.Y., Humphries F., Jager H.R., Losseff N.A., Perry R., Shah S., Simister R.J., Turner D., Chandratheva A., Werring D.J. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020. no. 91 (8). P. 1-3. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586.

40. Lima C.F.C., Holanda J.L.B., Pessoa M.S.L., Coimbra P.P.A. Acute ischemic stroke in a patient with COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020. no. 78 (7). P. 454-455. DOI: 10.1590/0004-282X20200057.

41. Marín-Medina D.S., Orozco-Hernández J.P., Martínez-Muñoz M.A., Sánchez-Duque J.A. Stroke as a complication of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Le infezioni in medicina*. 2020. no. 28 (3). P. 456-458.

42. Annie F., Bates M.C., Nanjundappa A., Bhatt D.L., Alkhouli M. Prevalence and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Among Patients ≤ 50 Years of Age With Laboratory Confirmed COVID-19

- Infection. *The American Journal of Cardiology*. 2020. no. 130. P. 169-170. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.06.010.
43. Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L., Hong C., Chen S., Wang Y., Wang H., Li M., Jin H., Hu B. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020. no. 5 (3). P. 279-284. DOI: 10.1136/svn-2020-000431.
44. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., AitBenali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurology Science*. 2020. no. 41 (10). P. 2657-2669. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3.
45. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological Manifestations of COVID-19 and other Coronavirus Infections: A Systematic Review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020. no. 194. P. 105921. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
46. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurology*. 2020. no. 19 (9). P. 767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
47. Rangon C.M., Krantic S., Moyse E., Fougère B. The Vagal Autonomic Pathway of COVID-19 at the Crossroad of Alzheimer's Disease and Aging: A Review of Knowledge. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2020. no. 28-4 (1). P. 537-551. DOI: 10.3233/ADR-200273.
48. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S. R., Jolly A., Grant J. E., Patrick F., Mazibuko N., Williams S., Barnby J.M., Hellyer P., Mehta M.A. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study (preprint). London, 2020. 43 p. DOI: 10.1101/2020.10.20.20215863.
49. Atchison C.J., Bowman L., Vrinten C., Redd R., Pristera P., Eaton J.W., Ward H. Perceptions and behavioural responses of the general public during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey of UK adults. 2020(preprint). London, 2020. 21 p. DOI: 10.1101/2020.04.01.20050039.
50. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., Winskill P., Whittaker C., Imai N. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. no. 20. P. 669–677. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.