

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Колесникова В.В.<sup>1</sup>, Гадаборшев Р.Н.<sup>1</sup>, Дзутцев А.И.<sup>1</sup>, Вышлова И.А.<sup>1</sup>, Долгова И.Н.<sup>1</sup>, Карпов С.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России», Ставрополь, e-mail: postmaster@stgmu.ru

Несмотря на важность и актуальность проблемы новой коронавирусной инфекции, на сегодняшний день имеется недостаточно достоверных данных, касающихся особенностей взаимодействия COVID-19 и организма человека, что подчеркивает целесообразность проведения новых исследований в данном направлении. В проведенном литературном обзоре рассмотрены вопросы косвенного и прямого влияния SARS-CoV-2 на центральный и периферический отделы нервной системы и наиболее распространенные теории, объясняющие механизмы нейроинвазии вируса. Представлена структура неврологических расстройств, рассмотрены неврологические симптомы, характерные для продромального и острого периода инфекции, а также особенности развития у пациентов с COVID-19 ранних осложнений, таких как головная боль, полное или частичное расстройство обонятельной и вкусовой чувствительности, судороги, эпилептические приступы, паралич Белла, ишемические и геморрагические инсульты, церебральный венозный тромбоз, энцефалопатии, энцефалит и менингит. Также предложена и аргументирована взаимосвязь инфекции COVID-19 и развития отсроченных последствий демиелинизирующего и нейродегенеративного характера, а именно рассеянного склероза, синдромов Гийена–Барре и Миллера–Фишера, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Установлены психоневрологические нарушения, а также разнообразные соматические симптомы, ассоциированные с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, механизмы нейроинвазии, нервная система, последствия, психоневрологические расстройства.

## THE INFLUENCE OF COVID-19 ON THE DEVELOPMENT OF NERVOUS SYSTEM PATHOLOGY

Kolesnikova V.V.<sup>1</sup>, Gadaborshev R.N.<sup>1</sup>, Dzutsev A.I.<sup>1</sup>, Vyshlova I.A.<sup>1</sup>, Dolgova I.N.<sup>1</sup>, Karpov S.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, e-mail: postmater@stgmu.ru

In spite of the importance and urgency of the new coronavirus infection problem, there are not enough reliable data on the peculiarities of COVID-19 and human body interaction, which underlines the expediency of new research in this area. In this literature review the issues of indirect and direct effect of SARS-CoV-2 on central and peripheral nervous system and the most widespread theories explaining the mechanisms of neuroinvasion of the virus are reviewed. The structure of neurological disorders is presented, the neurological symptoms typical for the prodromal and acute period of infection are reviewed, and the peculiarities of the development of early complications, such as headaches, in patients with COVID-19 are described, complete or partial disorder of olfactory and gustatory sensitivity, seizures, epileptic seizures, Bell's palsy, ischemic and hemorrhagic strokes, cerebral venous thrombosis, encephalopathies, encephalitis and meningitis. Interrelation of COVID-19 infection with the development of delayed effects of demyelinating and neurodegenerative character, namely multiple sclerosis, Guillain-Barré and Miller-Fisher syndromes, Alzheimer's and Parkinson's diseases was also proposed and argued. Psychoneurological disorders as well as a variety of somatic symptoms associated with SARS-CoV-2 infection have been identified.

Keywords: COVID-19, mechanisms of neuroinvasion, nervous system, consequences, neuropsychiatric disorders.

Эпидемия, вызванная новым штаммом коронавируса – SARS-CoV-2, является кризисом для нынешней системы здравоохранения. За относительно небольшой срок эпидемия, вызванная этим вирусом, приобрела статус пандемии и стала проблемой мирового масштаба. Высокая вирулентность и контагиозность нового коронавируса сделали его опасным не только в плане развития осложнений и возможного летального исхода, вызванных развитием атипичной пневмонии, но и в плане развития патологий центральной и

периферической нервной системы. Литературный обзор обобщает имеющиеся к настоящему времени документированные данные о нейроинвазивном потенциале вируса SARS-CoV-2, а также о специфике острых и долговременных неврологических осложнений коронавирусной инфекции.

Цель исследования: на основании анализа современных литературных данных сформулировать и систематизировать возможные механизмы проникновения вируса в различные структуры нервной системы, оценить частоту встречаемости различных видов неврологических расстройств, вызванных SARS-CoV-2, более подробно рассмотреть характер патоморфологических и патофизиологических изменений, касающихся центрального и периферического отделов нервной системы.

Отмечено прямое и косвенное влияние этого вируса на структуры нервной системы, имеют значение гипоксический, ACE2-опосредованный, коагулопатический иммунопатологический факторы [1]. Исследования, подтвердившие нейротропный потенциал вируса SARS-CoV-2, стали поводом для формирования теорий, объясняющих возможные механизмы проникновения SARS-CoV-2 в структуры центральной и периферической нервной системы. Большинство ученых склоняются к возможности транснейронального и гематогенного путей нейроинвазии вируса [2].

Суть транснейронального механизма заключается в возможности проникновения вируса в головной мозг через систему периферических нейронов, позволяющих ему «обойти» гематоэнцефалический барьер. Гематогенный механизм инвазии подразумевает сосудисто-эндотелиальный путь проникновения в структуры ЦНС по транс- и парацеллюлярному механизмам, а также пути иммунных клеток, в основу которого положен механизм «троянского коня». Путь иммунных клеток позволяет вирусу COVID-19 практически беспрепятственно проникать в структуры ЦНС через сосудистую сеть мозговых оболочек и хориоидные сплетения желудочков мозга. Для реализации данного механизма необходимы активная экспрессия рецептора ACE2 на поверхности иммунокомпетентных клеток, а именно моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов, в том числе нейтрофилов, и отсутствие в указанных клетках условий для репликации вируса. Помимо вышеперечисленных, также возможны транскрибральный, лимфатический и трансгипоталамический пути передачи COVID-19 [3]. Последний механизм опосредован высокой степенью проницаемости гематоэнцефалического барьера области срединного возвышения, а также широкими связями гипоталамуса с различными структурами головного мозга. Не исключена возможность одновременного использования вирусом сразу нескольких путей инвазии.

По результатам одного из крупных ретроспективных исследований, частота развития неврологических симптомов у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции

составила порядка 36,4% [4]. По данным других исследований, частота неврологических осложнений варьировала от 4,3% и 15% до 57,4% случаев [5, 6, 7]. Клинические наблюдения позволили выявить у пациентов с COVID-19 ряд неврологических нарушений, касающихся как центральной, так и периферической нервной системы, причем частота патологии со стороны периферии была почти в 3 раза ниже [4]. Установлена положительная корреляция между тяжестью течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и выраженностью неврологической симптоматики. Так, для больных с тяжелой формой COVID-19, особенно с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), помимо выраженных неврологических симптомов, частота которых достигает 85%, характерен высокий уровень летальности [4, 8]. У пациентов с легкой формой COVID-19, напротив, неврологические проявления в основном носят неспецифический характер [8, 9]. Однако подобная зависимость прослеживается не всегда, описаны случаи развития тяжелых неврологических осложнений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой форме [10]. Легкое течение COVID-19 в большинстве случаев характеризуется развитием неспецифических общемозговых неврологических симптомов, возникновение которых обычно приурочено к периоду манифестации заболевания. Такие проявления, как миалгия, головная боль и головокружение, являются наиболее частыми неспецифическими неврологическими проявлениями инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [11]. Авторы приводят данные относительно частоты встречаемости головокружения и головной боли у пациентов с COVID-19, они составляют 16,8% и 13,1% соответственно [4]. Головная боль обычно не достигает высокой интенсивности. Механизм возникновения симптома обусловлен раздражением рецепторов мозговых оболочек, что может быть результатом действия вируса или провоспалительных цитокинов [12]. Тяжелая степень головокружения, предположительно, может быть проявлением острого лабиринтита, вестибулярного неврита, острого среднего отита или инсульта, вызванных SARS-CoV-2 [13]. Миалгия, по данным одного из исследований, была отмечена у 15% пациентов исследуемой когорты [14]. Также были представлены данные, указывающие на наличие корреляции между тяжестью течения инфекции и частотой встречаемости данного неврологического симптома [4]. Среди возможных причин поражения мышечной ткани можно выделить высокий уровень экспрессии в ней рецепторов ACE2 и, как следствие, инвазию вируса [15]. Не исключается роль цитокинов, а возможно, и аутоиммунной реакции, связанной с перекрестным реагированием антигенов вируса и антигенов клеток скелетной мускулатуры [16].

Нарушение функции обоняния и вкуса довольно часто становится начальным симптомом коронавирусной инфекции. По результатам исследований авторами уточнена частота развития гипо- и аносмии, которая отмечалась у 41,0% респондентов, снижение вкусовых ощущений было фиксировано в 38,2% случаев [17]. В другом исследовании частота

вкусовой и обонятельной дисфункции была практически одинаковой с небольшим преобладанием нарушения вкуса – 5,6% и 5,1% соответственно [18]. Установлено, что вышеперечисленные нарушения среди европейской популяции (от 34% до 86%) встречаются чаще по сравнению с азиатскими когортами (от 11% до 15%) [19]. В ряде исследований было уточнено, что anosmia превалирует над гипосмией [20].

Другим проявлением инфекции COVID-19 явились судороги и эпилептические приступы. В литературе описаны четыре клинических случая, в каждом из которых судороги стали предвестниками тяжелого исхода заболевания [21]. Причиной их возникновения могло стать повреждение наиболее уязвимых участков гематоэнцефалического барьера, локализованных в области височных долей [22]. Развитие в них нейровоспаления приводило к формированию эпилептогенного очага, чему также способствовали увеличение глутамата, снижение концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и параллельное повышение поступления ионов кальция в нейроны, связанное с действием нейротоксических соединений, образующихся в результате ауто- и паракринных механизмов [23, 24]. Все вышеописанные факторы являются результатом влияния цитокинов, активирующих систему головного мозга. Также нельзя исключить роль нейроинвазии вируса и его способность вызывать выраженную гипоксию, провоцирующую повреждение коры головного мозга, гиппокампа и появление нейрональной эпилептиформной активности [22, 25].

В литературных источниках встречается описание паралича Белла у пациентов с COVID-19. В одном случае это был первый симптом манифестации коронавирусной инфекции, которая позже подтвердилась результатом ПЦР-теста, в другом – паралич Белла был описан как позднее осложнение COVID-19, возникшее через 4 недели после установления диагноза [26, 27]. В обоих случаях паралич мышц лицевого нерва удалось устранить посредством противовирусной терапии, что указало на роль вируса в развитии данного неврологического симптома.

Следует отметить острую цереброваскулярную патологию, возникающую в остром периоде инфекции, к которой необходимо отнести ишемический и геморрагический инсульты [11]. Частота их развития у пациентов с тяжелым течением инфекции составляет более 6% случаев [28]. Геморрагические инсульты, как правило, отмечаются у пациентов с наличием дополнительных факторов риска: гипертонии, ожирения, сахарного диабета, сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые в сочетании с повышением внутричерепного давления приводят к внутримозговому кровоизлиянию [29]. По мнению ряда авторов, ишемические инсульты, согласно статистике, встречаются чаще геморрагических [30]. В основе их развития могут лежать тромбоз церебральных сосудов, возникающий на фоне воспаления сосудистой стенки, а также эмболия, вызванная тромбо- или бактериальными

эмболами, образование которых связано с кардиопатическим действием вируса или присоединением вторичной бактериальной инфекции [1, 30, 31]. Ишемию усиливает длительный спазм сосудов, вызванный повышением ангиотензина II. Инфекция COVID-19 создает условия, благоприятствующие развитию церебрального венозного тромбоза [32].

Энцефалопатия может быть осложнением как острого, так и отсроченного периода инфекции COVID-19 и чаще характерна для больных с ОРДС, однако ее симптомы можно встретить и при легком течении инфекции SARS-CoV-2 [8]. В основном при COVID-19 возникает инфекционно-токсическая энцефалопатия. Ее причинами могут быть гипоксия и системная токсемия, связанные с патогенным действием вируса. Клиническая симптоматика энцефалопатии значительно варьирует, что зависит от тяжести ее течения [33]. При легкой и умеренной степени тяжести возникают головная боль, дисфория, психические расстройства, бред, делирий. В тяжелых случаях отмечается целый спектр нарушений, начиная от дезориентации и потери сознания и заканчивая развитием параличей и комы. У некоторых пациентов с COVID-19 данные КТ и МРТ выявляют достаточно редкую некротизирующую форму энцефалопатии, возникшую в результате инвазии вируса в ткани головного мозга [34]. Морфологические особенности данного вида энцефалопатии характеризуются наличием множественных симметричных очагов поражения, локализованных в стволе мозга, мозжечке, таламусе и белом веществе головного мозга. Некротизирующая энцефалопатия довольно часто сопровождается развитием судорог и умственной дезорганизацией. Но далеко не всегда вышеописанные клинические и морфологические проявления говорят о наличии данной патологии, часто подобные изменения являются проявлением гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, инициированного «цитокиновым штормом» [35].

В научной литературе можно найти публикации клинических случаев пациентов с симптомами инфекционного энцефалита: лихорадкой, судорогами, изменением психического статуса, высоким содержанием лейкоцитов в цереброспинальной жидкости и очаговыми изменениями головного мозга при нейровизуализации [36, 37]. В части случаев энцефалит был подтвержден результатами положительного ПЦР-теста РНК SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости, в других при помощи биопсии удалось зафиксировать наличие периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов и гипоксически измененных нейронов. В остальных случаях признаки энцефалита не были зафиксированы. По мнению одних авторов, приведенные клинические случаи были проявлением энцефалита, остальные отводят ведущую роль энцефалопатии, вызванной тяжелыми осложнениями коронавирусной инфекции, а также применением значительных доз седативных препаратов [38, 39]. Не исключается возможность инфекционного энцефалита дисиммунного и аутоиммунного характера, для которого наличие вируса в ЦНС не является обязательным.

Менингит при COVID-19 является достаточно редким осложнением и имеет обычную, характерную для него клиническую симптоматику, обусловленную повреждением вирусом и цитокинами сосудов мозговых оболочек, результатом которого может стать их воспаление [36].

Возможной причиной отсроченных неврологических последствий служит длительная персистенция вируса в структурах центральной и периферической нервных систем, которая объясняется тем, что гематоэнцефалический барьер служит препятствием как для проникновения вируса в мозг, так и для элиминации из него [40]. Кроме того, в нейронах отсутствует главный комплекс гистосовместимости, что делает невозможной элиминацию инфицированных нервных клеток и самого вируса иммунокомпетентными клетками, исключение составляют лишь Т-киллеры (цитотоксические клетки), но и они с трудом преодолевают барьер мозга. Апоптоз инфицированных нейронов также умело блокируется вирусом [41]. Все вышеперечисленные факторы способствуют хроническому существованию вируса в структурах нервной системы, а также вызывают искажение иммунной реактивности организма с последующим приобретением аутоиммунного характера. Хронизация инфекции COVID-19 подтверждается наличием ультраструктурных изменений: выраженного увеличения объемов двусторонней обонятельной коры, инсулы, гиппокампа, левого роландова оперкулума, левой извилины Гешля и правой поясной извилины, выявленных в постинфекционном периоде при помощи диффузионно-тензорной томографии и церебральной волюметрии [40].

В литературе описаны отсроченные неврологические нарушения демиелинизирующего и нейродегенеративного характера. Потенциальную возможность развития рассеянного склероза можно объяснить диффузной демиелинизацией серого и белого вещества, вызванной «цитокиновым штормом» или же непосредственным участием вируса. В некоторых научных исследованиях представлена информация о наличии связи между инфекцией SARS-CoV-2 и симптомами, похожими на таковые при рассеянном склерозе [42]. Синдром Гийена–Барре – возможное осложнение COVID-19. На сегодняшний день в научной литературе было описано около 19 случаев данной патологии с классическими клиническими проявлениями. Синдром Миллера–Фишера является вариантом вышеописанного синдрома, с вовлечением в патологический процесс черепно-мозговых нервов. Характеризуется развитием офтальмоплегии, атаксии и арефлексии. Развитие данного синдрома, как и синдрома Гийена–Барре, обусловлено аутоиммунной реакцией, что подтверждается данными об обнаружении антиганглиозидных антител [43].

Была предположена возможная взаимосвязь между патогенезом развития болезни Альцгеймера и вирусной инфекцией [44]. Вирус SARS-CoV-2 способен ускорять

нейровоспалительные реакции, синаптическую обрезку и гибель нейронов – процессы, лежащие в основе болезни Альцгеймера [45]. Более того, подтверждена роль вируса в нарушении баланса ГАМК- и глутаматергических сигнальных путей, а также в запуске эксайтотоксических реакций, способствующих гибели нейронов [46]. По аналогии с болезнью Альцгеймера можно предположить возможное существование связи между болезнью Паркинсона и COVID-19. Последнее подтверждается тем, что при болезни Паркинсона, так же как и при коронавирусной инфекции, ранними клиническими симптомами являются гипо- и аносмия, что подчеркивает возможное существование общих звеньев в патогенезе данных заболеваний [47].

Параллельно с развитием отсроченных неврологических нарушений часто наблюдаются различные психоневрологические расстройства: повышенная раздражительность, тревожность, депрессивные состояния, обсессивно-компульсивные и посттравматические стрессовые расстройства, хроническая боль, панические атаки, а также разнообразные соматические симптомы: нарушения сна, хроническая усталость и мышечное напряжение [48, 49].

Частым спутником коронавирусной инфекции служат когнитивные расстройства, отличающиеся устойчивостью и часто сохраняющиеся до 1 года и более. Их причиной являются нарушения в работе фронто-темпоральных и межполушарных сетей головного мозга [50].

### **Заключение**

В настоящее время не представляется возможным в полной мере оценить вероятность развития новых или прогрессирования имеющихся неврологических последствий инфекции COVID-19. Тем не менее, многие из постковидных неврологических осложнений уже сейчас представляют собой потенциальную угрозу жизни и здоровью населения. В связи с этим становится очевидной важность эффективной профилактики, ранней диагностики и лечения ассоциированных с COVID-19 острых и долгосрочных неврологических последствий.

### **Список литературы**

1. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. World Neurosurgery. 2020. vol. 140. P. 49-53.

2. Valizadeh N, Rudmann EA, Solomon IH, Mukerji SS. Mechanisms of Entry Into the Central Nervous System by Neuroinvasive Pathogens. *Journal of Neuroophthalmology*. 2022.
3. Liu JM, Tan BH, Wu S, Gui Y, Suo JL, Li YC. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*. 2021. vol. 93. no. 3. P. 1304-1313.
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. vol. 77. no. 6. P. 683-690.
5. Xiong W, Mu J, Guo J, Lu L, Liu D, Luo J, Li N, Liu J, Yang D, Gao H, Zhang Y, Lin M, Shen S, Zhang H, Chen L, Wang G, Luo F, Li W, Chen S, He L, Sander JW, Zhou D. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 2020. vol. 95. no. 11. P. e1479-e1487.
6. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M, Sengupta S, Zhang B, Carrierio A, Bachir S, Crivelli P, Paschè A, Premi E, Padovani A, Gasparotti R. Imaging of Neurologic Disease in Hospitalized Patients with COVID-19: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020. vol. 297. no. 2. P. E270-E273.
7. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Pérez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Fera-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020. vol. 95. no. 8. P. e1060-e1070.
8. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*. 2020 .vol.382. no. 23. P. 2268-2270.
9. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Critical Care*. 2019. vol. 23. no. 1. P. 214.
10. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England journal of medicine*. 2020. vol. 382. no. 20. P. e60.
11. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian journal of neurological sciences*. 2021. vol. 48. no. 1. P. 66-76.



12. McFarland AJ, Yousuf MS, Shiers S, Price TJ. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *Pain Reports*. 2021. vol. 6. no. 1. P. e885.
13. Saniasiaya J, Kulasegarah J. Dizziness and COVID-19. *Ear Nose Throat Journal*. 2021.vol.100.no.1.P. 29-30.
14. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Revista de Neurologia*. 2020. vol. 70. no. 9. P. 311-322.
15. Fernandes T, Hashimoto NY, Oliveira EM. Characterization of angiotensin-converting enzymes 1 and 2 in the soleus and plantaris muscles of rats. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2010. vol. 43. no. 9. P. 837-842.
16. Baird GS, Montine TJ. Multiplex immunoassay analysis of cytokines in idiopathic inflammatory myopathy. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2008. vol. 132. no. 2. P. 232-238.
17. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020. vol. 95. no. 8. P. 1621-1631.
18. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, Jalessi M, Mohebbi A, Alizadeh R, Honarmand AA, Ghalehbaghi B, Salimi A, Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2020. vol. 34. P. 62.
19. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, Salina H. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *The medical journal of Malaysia*. 2020. vol. 75. no. 5. P. 574-581.
20. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International forum of allergy and rhinology*. 2020. vol. 10. no. 8. P. 944-950.
21. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, Mu J, Guo J, Li W, Wang G, Gao H, Zhang Y, Lin M, Chen L, Shen S, Zhang H, Sander JW, Luo J, Chen S, Zhou D. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020 .vol. 61. no. 6. P. e49-e53.
22. van Vliet EA, da Costa Araújo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007. vol. 130. Pt. 2. P. 521-34.
23. Samuelsson AM, Jennische E, Hansson HA, Holmäng A. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA(A) dysregulation

and impaired spatial learning. *American journal of physiology. Regulatory, integrative, and comparative physiology*. 2006. vol. 290. no. 5. P. R1345-56.

24. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal Neuroinflammation*. 2018. vol. 15. no. 1. P. 144.

25. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, Li Z, Deng P, Zhang J, Zhong N, Ding Y, Jiang Y. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical infectious diseases*. 2005. vol. 41. no. 8. P. 1089-1096.

26. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, Pokhrel G, Tu ZL, Huang DY. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Critical Care*. 2020. vol. 24. no. 1. P. 421.

27. Oke IO, Oladunjoye OO, Oladunjoye AO, Paudel A, Zimmerman R. Bell's Palsy as a Late Neurologic Manifestation of COVID-19 Infection. *Cureus*. 2021. vol. 13. no. 3. P. e13881.

28. Brouwer MC, Ascione T, Pagliano P. Neurologic aspects of covid-19: a concise review. *Le infezioni di medicina*. 2020. vol. 28. suppl 1. P. 42-45.

29. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infections*. 2020. vol. 35. P. 100669.

30. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *International journal of stroke*. 2020. vol. 15. no. 4. P. 361-364.

31. Dalager-Pedersen M, Thomsen RW, Schønheyder HC, Nielsen H. Functional status and quality of life after community-acquired bacteraemia: a matched cohort study. *Clinical microbiology and infection*. 2016. vol. 22. no. 1. P. 78.e1-78.e8.

32. Medicherla CB, Pauley RA, de Havenon A, Yaghi S, Ishida K, Torres JL. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the COVID-19 Pandemic. *Journal Neuroophthalmology*. 2020. vol. 40. no. 4. P. 457-462.

33. Dobbs MR. Toxic encephalopathy. *Seminars in neurology*. 2011. vol. 31. no. 2. P. 184-93.

34. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020. vol. 296. no. 2. P. E119-E120.

35. Alsolami A, Shiley K. Successful Treatment of Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalitis in an Adult Using High-Dose Oseltamivir and Methylprednisolone: Case Report and Literature Review. *Open Forum Infect Diseases*. 2017. vol. 4. no. 3. P. ofx145.

36. 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 S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S,

- Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International journal of infectious diseases*. 2020. vol. 94. P. 55-58.
37. Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain Behavior and immunity*. 2020. vol. 87. P. 149.
38. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. 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. vol. 7.no. 7. P. 611-627.
39. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020. vol. 395. no. 10239. P. 1763-1770.
40. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, Jia T, Zhao Y, Wang D, Xiao A, Yin B. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020. vol. 25. P. 100484.
41. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system-a review. *Pflugers Archiv*. 2017. vol. 469. no. 1. P. 123-134.
42. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020. vol. 45. P. 102377.
43. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, de Aragón-Gómez F, Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. vol. 95. no. 5. P. e601-e605.
44. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*. 2017. vol. 15. no. 7. P. 996-1009.
45. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM, Herrup K, Frautschy SA, Finsen B, Brown GC, Verkhratsky A, Yamanaka K, Koistinaho J, Latz E, Halle A, Petzold GC, Town T, Morgan D, Shinohara ML, Perry VH, Holmes C, Bazan NG, Brooks DJ, Hunot S, Joseph B, Deigendesch N, Garaschuk O, Boddeke E, Dinarello CA, Breitner JC, Cole GM, Golenbock DT, Kummer MP. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*. 2015. vol. 14. no. 4. P. 388-405.
46. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2020. vol. 15. no. 1. P. 40.

47. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2011. vol. 56. no. 2. P. 173-181.
48. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, McKyer ELJ, Ahmed HU, Ma P. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Research*. 2020. vol. 9. P. 636.
49. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2021. vol. 58. no. 5. P. 297-310.
50. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, Greenhouse B, Martin JN, Chow FC, Deeks SG, Greene M, Miller BL, Annan W, Henrich TJ, Peluso MJ. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *Journal of Neurovirology*. 2021. vol. 27. no. 1.P. 191-195.