

## Неврологические аспекты COVID-19

Мерей Бакытжановна Алиева<sup>1\*</sup>, Самат Сагатович Сапарбаев<sup>1</sup>,  
Динмухамед Нурныязович Аяганов<sup>1</sup>, Мейрамбек Сагнаевич Курмангазин<sup>1</sup>,  
Нодира Мираталиевна Туйчибаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет  
им. Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан;

<sup>2</sup>Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

### Реферат

Коронавирусная болезнь COVID-19 начала распространяться по всему миру с декабря 2019 г. из города Ухани (Китай). COVID-19 часто сопровождается лихорадкой, гипоксемической дыхательной недостаточностью и системными осложнениями (например, желудочно-кишечным, почечным, сердечным, неврологическим и печёночным поражениями), тромботическими явлениями. Поражение центральной нервной системы обусловлено первичным воздействием на неё, прямой нейроинвазией вируса и чаще вторичными последствиями из-за системного гипервоспаления. Неврологические проявления включают усталость, головную боль, бессонницу и расстройства обоняния/вкуса. Неврологические проявления и осложнения при COVID-19 разнообразны: (1) нарушения мозгового кровообращения, в том числе ишемический инсульт и макро/микроразнообразия; (2) энцефалопатии; (3) пара/постинфекционные аутоиммунные осложнения, такие как синдром Гийена–Барре; (4) менингоэнцефалит; (5) психоневрологические осложнения (психоз и расстройства настроения). С точки зрения патогенеза неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2, цитокиновым штормом, гипоксемией, нарушением гомеостаза, а также их комбинированным воздействием. COVID-19 неблагоприятно влияет на течение и прогноз хронических неврологических нарушений у коморбидных пациентов. Обзор подчёркивает необходимость бдительности в отношении ранних неврологических осложнений у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и другими коронавирусами, особенно в связи с тем, что некоторые осложнения неврологического характера могут предшествовать респираторным проявлениям.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, неврологические проявления, неврологические расстройства, нейротропность, нейроинвазия.

**Для цитирования:** Алиева М.Б., Сапарбаев С.С., Аяганов Д.Н., Курмангазин М.С., Туйчибаева Н.М. Неврологические аспекты COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 877–886. DOI: 10.17816/KMJ2021-877.

### Neurological aspects of COVID-19

M.B. Aliyeva<sup>1</sup>, S.S. Saparbayev<sup>1</sup>, D.N. Ayaganov<sup>1</sup>, M.S. Kurmangazin<sup>1</sup>, N.M. Tuychibaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan;

<sup>2</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

### Abstract

The coronavirus disease COVID-19 began to spread worldwide in December 2019 from the city of Wuhan (China). COVID-19 is often accompanied by fever, hypoxemic respiratory failure and systemic complications (for example, gastrointestinal, renal, cardiac, neurological, and hepatic lesions), thrombotic phenomena. Central nervous system damage is caused by the primary effect on it, direct neuroinvasion of the virus, and more often by secondary effect due to systemic hyperinflammation. Neurological manifestations include fatigue, headache, insomnia, and olfactory/taste disorders. Neurological manifestations and complications of COVID-19 are diverse: (1) cerebral circulatory disorders, including ischemic stroke and macro/microhemorrhages; (2) encephalopathy; (3) para/postinfectious autoimmune complications, such as Guillain–Barre syndrome; (4) meningoencephalitis; (5) neuropsychiatric complications (psychosis and mood disorders). In terms of pathogenesis, neurological disorders in COVID-19 can be

caused by neurotropicity and neurovirulence of SARS-CoV-2, cytokine storm, hypoxemia, homeostasis disorders, as well as their combined effects. COVID-19 adversely affects the course and prognosis of chronic neurological disorders in comorbid patients. The review highlights the need for vigilance to early neurological complications in patients infected with SARS-CoV-2 and other coronaviruses, especially since some neurological complications may precede respiratory manifestations.

**Keywords:** SARS-CoV-2, coronavirus infection, neurological manifestations, neurological disorders, neurotropicity, neuroinvasion.

**For citation:** Aliyeva M.B., Saparbayev S.S., Ayaganov D.N., Kurmangazin M.S., Tychibaeva N.M. Neurological aspects of COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 877–886. DOI: 10.17816/KMJ2021-877.

Эпидемия COVID-19 уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. В декабре 2019 г. в Китае, в городе Ухани, столице провинции Хубэй, произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с такими клиническими проявлениями, как лихорадка, сухой кашель, одышка и пневмония [1, 2]. 30 января 2020 г. вспышка была определена как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение [3, 4]. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название — COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease-2019). 11 марта 2020 г. ВОЗ официально объявила COVID-19 глобальной пандемией, которая стала 11-й в XX–XXI веках [5–9].

С целью описать и систематизировать спектр неврологических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, нами проанализировано пять баз данных научных исследований (Pub Med, Scopus, Web of Science, Medline, eLibrary) где найдено 15 887 публикаций за период с декабря 2019 г. по май 2021 г. В публикациях обращено внимание на спектр ранних и отдалённых осложнений при COVID-19 с акцентом на неврологические проявления.

С начала XXI века в разных странах мира периодически появляются новые штаммы коронавирусов. В 2002 г. был выявлен тяжёлый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом SARS-CoV. В 2012 г. был впервые выявлен коронавирус MERS-CoV, который также приводил к возникновению респираторного синдрома [10].

SARS-CoV-2 проникают через мембрану клетки в местах, где находятся трансмембранные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2), и получают доступ к клетке-хозяину [11–13]. Однако различные штаммы коронавирусов используют разные рецепторы хозяина через разные домены связывания рецепторов. Рецептор АПФ2 высоко экспрессируется в клетках альвеолярного эпителия, слизистой оболочки полости рта, сердца, почек,

лимфоидных органов, семенников, кишечника, мочевыводящих путей и головного мозга [14].

SARS-CoV-2 может расщеплять свой S-белок трансмембранной протеазой клетки-хозяина серином 2 (TMPRSS2) [15]. Однако распределение TMPRSS2 ограничено в клетках предстательной железы, респираторного эпителия, в слюнных железах, почках, печени, желудке, тонкой и толстой кишке [16, 17]. TMPRSS2 регулируется андрогенами, что может объяснить более высокую восприимчивость мужчин к тяжёлым формам COVID-19.

Протеаза TMPRSS4 и катепсин L также способствуют инфицированию энтероцитов тонкой кишки человека и клеток 293/hACE2 [18]. Следовательно, тканевые паттерны экспрессии TMPRSS2, TMPRSS4 и катепсина L становятся ещё одним решающим фактором, определяющим тропность вируса.

Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 может использовать и другие белки-мишени. Предполагают, что пептидазы ANPEP, DPP4, ENPEP являются рецепторами для коронавирусов [19]. Кроме того, SARS-CoV-2 может инфицировать иммунные клетки путём рецептор-зависимого слияния S-белка вируса с мембраной клетки-хозяина и приводить к их апоптозу [20–22].

SARS-CoV-2 чаще инфицирует пожилых людей по сравнению с другими вирусами этого семейства [23–25]. Смертность от COVID-19 высока в группах пожилых (старше 70 лет) и людей с хроническими заболеваниями. У детей до 16 лет тяжёлая форма COVID-19 сопровождается мультисистемным воспалительным синдромом, что может и определять исход. В отдельных случаях неврологические осложнения протекают в менее тяжёлой форме [26, 27]. Показатель регистрируемой заболеваемости и смертности в группах в возрасте 25–49 лет снижается, но вместе с тем отмечена повышенная избыточная смертность в возрастных группах от 45 до 64 лет [28].

Многочисленные исследования показали, что вирус вызывает необратимые повреждения

многих органов, особенно лёгких, вызывая дыхательную недостаточность. Однако следует задуматься: дыхательная недостаточность вызвана поражением центра дыхания в продолговатом мозге или лёгочной патологией? До сих пор остаётся открытым вопрос, в какой степени SARS-CoV-2 повреждает центральную нервную систему (ЦНС), и связаны ли неврологические симптомы с вторичными механизмами [29]. Дискутабелен вопрос, является ли SARS-CoV-2 нейротропным и способствует ли он постинфекционным неврологическим осложнениям.

Неврологические проявления, наблюдаемые у людей с COVID-19, и выделение других коронавирусов человека из неврологических образцов поддерживают идею о возможной нейротропности вируса [30–32]. На сегодняшний день точные механизмы проникновения вируса в ЦНС до конца не изучены, однако учёные предполагают, что вирус может попадать по ретроградному пути, то есть по черепным нервам (обонятельному, тройничному, блуждающему), а затем с помощью механизма трансинаптического переноса проникать в ткань ЦНС [33, 34].

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. В этой связи стоит отметить, что обонятельная луковица — единственная часть ЦНС, не защищённая твёрдой мозговой оболочкой [35]. Есть данные, что SARS-CoV-2 достигает ствола мозга через блуждающий нерв и вызывает поражение его ядра, где находятся центры контроля дыхания и сердечной деятельности, это в свою очередь усугубляет поражение, вызванное первичной инфекцией в лёгких [36].

Эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) также могут быть возможным путём нейроинвазии [37, 38]. Существует два возможных механизма через ГЭБ: первый — инфицирование и перенос вируса в эндотелиальные клетки сосудов, второй — инфицирование лейкоцитов, которые проходят через ГЭБ, и называют это явление механизмом «тройного коня».

Попадая в кровоток, SARS-CoV-2 может связываться с рецепторами АПФ2 эндотелия [39, 40] и разрушать ГЭБ, вызывая отёк, внутричерепную гипертензию и/или проникновение вируса в ЦНС. Впервые наличие гена вируса SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости было идентифицировано у больного с COVID-19 и неврологическими расстройствами 4 марта 2020 г. исследователями из пекинской больницы Дитан (Китай) [41].

Таким образом, в головном мозге рецепторы АПФ2 широко экспрессируются во многих его отделах: дорсальном комплексе блуждающего нерва (одиночное ядро, постремная область и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва), стволе мозга, особенно в одиночном ядре, а также в базальных ганглиях, в ядре одиночного пути, паравентрикулярном ядре в сером веществе, чёрной субстанции, задней поясной коре и обонятельной луковице [42]. Таким образом, можно полагать, что мозг более уязвимым для инфекции COVID-19.

Респираторный дистресс, возникающий во время инфекции, вызванной SARS-CoV-2, может быть вызван нарушением работы кардиореспираторного центра ствола мозга. Многие люди с COVID-19 имеют неспецифические неврологические симптомы, такие как головокружение, тошнота, рвота и головная боль, даже если лабораторные исследования не позволяют выявить клинические симптомы поражения нервной системы [43]. Эти неспецифические неврологические симптомы могут отражать нейротоксический эффект гипоксемии и цитокинового шторма, наблюдаемый у пациентов с тяжёлой формой COVID-19.

Первое опубликованное ретроспективное когортное исследование учёных Ling Mao и соавт. из г. Ухань показало, что в выборке из 214 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 36% имели неврологические осложнения. Ling Mao и соавт. совершили важное открытие, показав, что у 78–88% больных с тяжёлой формой COVID-19 есть признаки более серьёзного поражения ЦНС в виде нарушения сознания и цереброваскулярных расстройств, гипогевзии и гипосмии, чем у пациентов с лёгкой формой заболевания [44].

В другом более позднем отчёте L. Mao у трети пациентов с COVID-19 были зарегистрированы неспецифические неврологические проявления, включая головокружение (16,8%), головную боль (13,1%), потерю сознания (7,5%) и судороги (0,5%) [44].

Два систематических обзора и метаанализа китайских учёных показали, что головная боль и головокружение бывают одними из наиболее частых неврологических симптомов у пациентов с COVID-19, также у них есть другие черепные симптомы и аносмия/агевзия. Интересно, что головная боль может возникать как во время заболевания, так и после выздоровления. Головная боль возможна даже при отсутствии лихорадки, проявления включают мигрень, головную боль напряжения и кластерную головную боль.

Интерес представляет исследование, в котором отмечено, что у больных COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами частота головных болей в дебюте заболевания была выше, чем у пациентов без желудочно-кишечных нарушений. По мнению авторов, выявленная особенность обусловлена более высоким уровнем лихорадки и более выраженными электролитными нарушениями у больных с желудочно-кишечными проявлениями [45].

В исследовании, проведённом в Испании [46], выявлены различные виды головных болей. В него были включены 112 пациентов с COVID-19, изучаемые группы были разделены на несколько когорт на основании вида головных болей. У большинства пациентов головная боль была лёгкая/умеренная, в то время как у четверти, особенно у женщин и молодых людей, присутствовала сильная «мигреноподобная» головная боль без указаний на наличие мигрени или головных болей напряжения, других неврологических нарушений в анамнезе. Многие пациенты отмечали устойчивость боли к обычным анальгетикам или высокую частоту рецидивов головной боли на фоне активной фазы COVID-19. Пациенты же, страдавшие мигренью до развития COVID-19, описывали иной, отличающийся от мигрени характер головной боли при инфекционном поражении, но так же, как при мигрени, отмечали наличие выраженных симптомов фоно- и фотофобии [47].

Первым фактором, приводящим к возникновению головных болей при COVID-19, может быть прямое внедрение вируса в окончания тройничного нерва в носовой полости и непосредственное их повреждение. В исследовании доказано P.J. Goadsby и соавт., что ангиотензин II повышает уровень циркулирующего в крови CGRP — ключевого нейропептида при мигрени, провоцирующего возникновение головной боли, а его антагонисты эффективны при лечении мигрени [48].

Следующий механизм — сосудистый фактор, который играет значительную роль при повышенном тромбообразовании, особенно при тяжёлом течении заболевания и полиорганной недостаточности [49, 50]. Микротромбозы также могут приводить к повреждению, раздражению чувствительных нервных окончаний и возникновению болевого синдрома.

Воздействие вируса SARS-CoV-2 приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (таких, как интерлейкин-1 $\beta$ , ядерный фактор  $\kappa$ B, простагландин E2 и оксид азота) и цитокинов, которые повышают чувстви-

тельность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли (гистамин и брадикинин) [51].

Следует отметить, что степень выраженности воспаления и гипоксии, коррелирующая с тяжестью заболевания, тоже играет важную роль в интенсивности головной боли [52]. Постоянная головная боль часто представляет собой продромальный, трудно поддающийся лечению симптом COVID-19, по поводу которого пациенты могут обратиться за медицинской помощью [53].

Существует вероятность того, что COVID-19 в качестве триггера головной боли может вызывать возникновение хронического болевого расстройства, такого как ежедневная персистирующая головная боль. Однако мы знаем, что для полной оценки стойкости головной боли эти пациенты должны находиться под наблюдением не менее 3 мес. У значительного числа пациентов без головной боли в анамнезе головная боль сохраняется более 6 нед даже после исчезновения других симптомов COVID-19 [54].

Внезапная anosmia — один из первых и значимых симптомов COVID-19, но она не сопровождается отёком слизистой оболочки носа или ринитом. Более того, внезапная потеря обоняния может наступать при хорошем самочувствии и благополучном течении заболевания [55]. Наряду с указанными формами расстройства обоняния могут проявляться в виде иллюзий, искажённого восприятия, обонятельных галлюцинаций (паросмии — 32,4%, фантосмии — 12,6%) [56, 57]. Американская академия отоларингологии и Британская ассоциация оториноларингологии рекомендуют добавить эти симптомы в список первичного скрининга на COVID-19 [58].

Учёными из США было установлено, что частота потери вкуса и обоняния была выше в группе COVID-19-положительных случаев по сравнению с отрицательной группой (anosmia/нарушение обоняния — 68% против 16%, потеря вкуса — 71% против 17%). При этом указано, что большинство пациентов в этом исследовании были амбулаторными и не нуждались в госпитализации [59]. Авторы предположили, что, вероятно, у амбулаторных пациентов SARS-CoV-2 распространяется трансназально в отличие от тяжелобольных пациентов, у которых распространение вируса, наиболее вероятно, было лёгочное.

Учёные предполагают, что SARS-CoV-2 не может напрямую проникать в обонятельные сенсорные нейроны, но вместо этого может воздействовать на стентакулярные клетки, клетки слизистой оболочки, клетки Боуме-

на и обонятельные стволые клетки. Также приводят данные, что SARS-CoV-2 способен вызвать цитокиновый шторм в обонятельной системе и усиленный иммунологический ответ. Высвобождение цитокинов может способствовать повреждению обонятельных сенсорных нейронов [60, 61].

SARS-CoV-2 достигает головного мозга, если вирус сначала проникает в клетки обонятельного эпителия с высоким уровнем экспрессии АПФ2, а затем переходит к зрелым нейрональным клеткам с низким уровнем экспрессии АПФ2, откуда затем транспортируется по обонятельным аксонам в мозг.

И всё же для объяснения anosмии предложено несколько гипотез. Одни авторы считают, что anosмия каким-то образом связана с воспалением обонятельных нервов, а не с повреждением структуры рецепторов, другие авторы считают её результатом повреждения нервов или воспаления обонятельных нервов, что требует дальнейших исследований [62].

У некоторых пациентов в неврологическом статусе обращал на себя внимание симптом агевзии/гипогевзии. На основании опроса выделяют несколько клинических форм — агевзию (1,4–5,6%), гипогевзию (47,5%) и дисгевзию (21,1%). Ветви лицевого нерва, за исключением *n. lingualis*, обеспечивающего восприятие солёного, кислого, горького, сладкого на передних двух третях языка, остаются интактными. «Мишенью» коронавирусов становятся: (а) хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта, глотки; (б) афферентные нервные волокна краниальных нервов; (в) при виремии и ретроградном распространении — кора височной доли, ствол мозга [63]. Возникшие на стадии инициации апоптоза нарушения обоняния и вкуса у большей части больных обратимы [64].

На поздних стадиях заболевания и чаще у пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью возможно острое нарушение мозгового кровообращения. У пациентов с инсультом риск смерти от COVID-19 увеличивается в 3 раза [65]. Интересно, что некоторые пациенты с COVID-19 поступали в стационар с гемиплегией и без респираторных симптомов в анамнезе. В исследовании Avula и соавт. сообщают, что у 4 пациентов с положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) симптомы инсульта дебютировали [66].

Более того, F. Al Saiegh и соавт., B. Neumann и соавт. представили 2 случая с подтверждённой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в которых были сопутствующие неврологические

симптомы инсульта, но при этом отрицательные результаты анализа спинномозговой жидкости. В первом случае 31-летний мужчина без сопутствующих заболеваний в анамнезе поступил с субарахноидальным кровоизлиянием, а позже был получен положительный результат ПЦР из носоглотки на COVID-19. Во втором случае поступила 62-летняя женщина с геморрагическим инсультом без каких-либо симптомов COVID-19 и положительным результатом ПЦР из носоглотки [67, 68].

Гемиплегия как результат инсульта, возникший на фоне COVID-19, в большей степени возникала у пожилых пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, чем у больных среднего возраста. Это указывает на то обстоятельство, что COVID-19 и инсульт имеют схожие факторы риска.

В исследовании Goldberg и соавт., Larson и соавт. в Нью-Йорке [69, 70] сообщают о случаях ишемического инсульта у пациентов 33 и 37 лет с лёгким течением COVID-19, ранее не имевших в анамнезе острую цереброваскулярную патологию. Эти случаи подчёркивают возможность возникновения коморбидности между COVID-19 и инсультом.

Основу патогенеза воздействия вируса SARS-CoV-2 на клетки организма составляет цитокиновый шторм, при котором значительно увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины-1 и -6. Rostami и Mansouritorghabeh приводят данные, что у пациентов с COVID-19 может развиться тяжёлая коагулопатия, определяемая как «коагулопатия, связанная с COVID-19» [71].

Установлена связь многоочагового поражения головного мозга с коагулопатией и антифосфолипидными антителами (к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину I, иммуноглобулинам А и G) [72]. В отчётах, приведённых Y. Zhang и соавт. из Китая, описаны пациенты с COVID-19, у которых развились множественные двусторонние ишемические инфаркты головного мозга. У них отмечено наличие антифосфолипидных антител и гематологических показателей, свидетельствовавших о приобретённой тромбофилии [65].

Некоторые тяжелобольные пациенты с COVID-19 имеют значительную тенденцию к образованию сгустков. В таких случаях приём антикоагулянтов, по-видимому, связан с лучшим прогнозом у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 из-за снижения риска венозной тромбоэмболии [73]. Снижение активированного частичного тромбопластинового времени крови, увеличение протромбиново-

го индекса, значительное возрастание уровня D-димера, фибрина — наиболее значимого маркера локального и системного тромбоза, всё это свидетельствует о наличии гиперкоагуляции.

При геморрагическом инсульте, первостепенное значение отводят нарушениям гемостаза, проницаемости ГЭБ при воспалительной васкулопатии и неконтролируемой артериальной гипертензии. Учёные из Ирана предполагают, что дисфункция рецепторов ангиотензина II из-за инвазии SARS-CoV-2 может привести к нарушению регуляции воды и натрия, что приведёт к разрыву артериальной стенки [74]. Рецепторы АПФ2 регулируют артериальное давление, и, согласно исследованиям, спайковый белок SARS-CoV-2 может взаимодействовать с рецепторами АПФ2, что приводит к повышению артериального давления и увеличению риска кровоизлияния в мозг [75].

S. Elgamasy и соавт. описывают несколько случаев повторяющихся транзиторных генерализованных тонико-клонических судорожных приступов у пациентов с COVID-19, не имевших в анамнезе эпилептических приступов или отягощённой наследственности. Частота данного осложнения при COVID-19 не превышает 10% [76].

Предложено несколько гипотез для объяснения эпилепсии, связанной с COVID-19. Во-первых, это выброс воспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , которые могут запускать гипервозбудимость нейронов через активацию рецепторов глутамата, приводящую к эпизодическим приступам [77]. Во-вторых, это структурно-функциональная дезорганизация вследствие нейровоспаления, энцефалита, гипоксемии, гипокальциемии [78]. В-третьих, нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы в головном мозге приводит к развитию судорог и эпилепсии, когда происходит гиперактивация передачи сигналов ангиотензин II/рецептор ангиотензина I в астроцитах и микроглии [79].

На сегодняшний день, по данным литературы, связь миалгии и SARS-CoV-2 всё ещё неизвестна и остаётся предметом дискуссий [80]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены следующие виды миалгии: критическая миопатия, острая квадриплегическая миопатия, миопатия толстых нитей и некротическая миопатия. Критическая миопатия, как правило, представляет собой некротическую диффузную миопатию с ассоциированной жировой дегенерацией мышечных волокон, атрофией волокон и фиброзом, и она может быть предшественницей острой некротической миопатии. Она отличается обширным мионекрозом

с вакуолизацией и фагоцитозом мышечных волокон и связана с полиорганной дисфункцией.

В американском исследовании G. Lippi и соавт. сообщают о 2 случаях рабдомиолиза с уровнем креатинфосфокиназы  $>11\ 000$  ЕД/л у пациентов с COVID-19, что может косвенно указывать на некротический аутоиммунный миозит, вызванный SARS-CoV-2. Первый случай — мужчина в возрасте 88 лет из Нью-Йорка с острой болезненной двусторонней слабостью проксимальных нижних конечностей и гиперкреатинкиназемией (13 581 ЕД/л). Второй случай — мужчина 60 лет из г. Ухани с 6-дневной COVID-положительной пневмонией и лихорадкой, у которого через 7 дней, несмотря на улучшение его клинического состояния, развилась болезненная проксимальная мышечная слабость с гиперкреатинкиназемией (11 842 ЕД/л) и повышенный уровень С-реактивного белка.

G. Lippi и соавт. пришли к выводу, что повышенные уровни лактатдегидрогеназы и креатинкиназы возможны у пациентов с тяжёлым течением COVID-19. Тяжёлый рабдомиолиз может быть редким поздним осложнением, связанным с COVID-19, а также серьёзными повреждениями печени и почек [81]. У тяжёлых больных развивается слабость из-за атрофии мышечных волокон и/или критической болезненной миопатии (и/или полиневропатии).

H. El Otmani и соавт. предполагают, что миалгия не обязательно должна сопутствовать тяжёлому течению COVID-19, поэтому её присутствие не может служить надёжным прогностическим фактором для тяжёлого заболевания COVID-19 [82].

Синдрому Гийена–Барре (СГБ) в 70% случаев может предшествовать вирусное заболевание ( $<3$  нед) [83]. Есть доказательства того, что S-белок вируса SARS-CoV-2 может связываться с гликопротеином и ганглиозидами, содержащими сиаловую кислоту, на поверхности клеток, увеличивая его вирусную передачу. Возможно, что при СГБ способна возникать перекрёстная реактивность между эпитопами внутри ганглиозидов, несущих S-белок SARS-CoV-2, и гликолипидами поверхностных периферических нервов. Антитела, вырабатываемые иммунной системой для борьбы с вирусом, перекрёстно реагируют и связываются с компонентами периферической нервной системы, вызывая арефлексию [84].

Предполагают что СГБ — симптом нового коронавируса, но спорных вопросов остаётся ещё много. Клиническая картина COVID-19 включает множество неврологических проявлений различной степени тяжести. Описываемое

в литературе «постинфекционное» проявление между инфицированием основным возбудителем болезни и развитием неврологических осложнений — классический фенотип СГБ [85].

Инфекционный агент при рассеянном склерозе играет пусковую роль у генетически предрасположенных людей [86]. Критическим состоянием в патогенезе рассеянного склероза становится инфильтрация аутореактивными CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами ЦНС после активации на периферии. Оценка провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1 $\beta$ , -6 и -8), цитокинов Th1 (интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины-2 и -12) и цитокинов Th2 (интерлейкины-4, -5 и -10) в сыворотке крови пациентов с SARS в течение 2 дней после поступления в больницу показали значительное повышение уровня интерлейкинов-12, -6, -8, -10 и интерферона  $\gamma$  [87].

Также Sonag и соавт. показали, что интерферон  $\gamma$  способствует трансэндотелиальной миграции CD4<sup>+</sup>-Т-клеток с апикальной на базальную сторону эндотелиального монослоя. Эти данные демонстрируют, что интерферон  $\gamma$ , продуцируемый в ответ на инфекцию и воспаление, может способствовать разрушению ГЭБ и миграции CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в мозг.

Высвобождение компонентов миелина также может спровоцировать аутоиммунную атаку. Инфекция или активация астроцитов и микроглии способна привести к высвобождению медиаторов воспаления, которые могут повредить олигодендроциты, тем самым усугубляя патологию. Эти данные важны, поскольку распад ГЭБ при COVID-19 предшествует развитию новых очагов рассеянного склероза [88].

Таким образом, повреждение эндотелиальных клеток, вызванное инфицированием SARS-CoV-2, приводит к нарушению целостности ГЭБ, способствуя прогрессированию рассеянного склероза.

С каждым днём растёт количество публикаций о связи COVID-19 со значительными неврологическими осложнениями как в остром периоде, так и после него. Однако из-за короткой продолжительности наблюдения за пациентами до настоящего времени неясно, будет ли эта инфекция связана с более долгосрочными неврологическими последствиями. Крайне важно проводить скрининг переболевших пациентов для контроля любых долгосрочных неврологических последствий. На сегодняшний день необходимо больше данных для установления распространённости краткосрочных и долгосрочных последствий неврологических нарушений.

**Участие авторов.** М.Б.А. и Д.Н.А. — написание текста; С.С.С. — дизайн статьи; М.С.К. и Н.М.Т. — редактирование; А.И.М. — сбор материала.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.

2. Покровский В.И., Киселёв О.И., Назаров П.Г. SARS: тяжёлый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. *Цитокины и воспаление*. 2003; 2 (2): 42–51. [Pokrovsky V.I., Kiselev O.I., Nazarov P.G. SARS: severe acute respiratory syndrome. New virus, new disease. *Tsitokiny i vospalenie*. 2003; 2 (2): 42–51. (In Russ.)]

3. Всемирная организация здравоохранения. *Вспышка вируса 2019-нCoV объявлена чрезвычайной ситуацией, имеющей международное значение*. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern> (дата обращения: 31.01.2020). [World Health Organization. *2019-nCoV virus outbreak declared an international emergency*. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern> (access date: 31.01.2020). (In Russ.)]

4. World Health Organization (WHO). *Pneumonia of unknown cause — China 2020*. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en> (access date: 15.04.2020).

5. Rodriguez-Morales A.J., Sánchez-Duque J.A., Hernández Botero S., Pérez-Díaz C.E., Villamil-Gómez W.E., Méndez C.A., Verbanaz S., Cimerman S., Rodriguez-Enciso H.D., Escalera-Antezana J.P., Balbin-Ramón G.J., Arteaga-Livias K., Cvetkovic-Vega A., Orduna T., Savio-Larrea E., Paniz-Mondolfi A.; LANCOVID-19. Preparation and control of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America. *Acta Med. Peru*. 2020; 37 (1): 3–7. (In Spanish) DOI: 10.35663/amp.2020.371.909.

6. Sánchez-Duque J.A., Arce-Villalobos L.R., Rodríguez-Morales A.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America: Role of primary care in preparedness and response. *Aten Primaria*. 2020; 52: 369–372. (In Spanish) DOI: 10.1016/j.aprim.2020.04.001.

7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Jinlin Wang, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Yahua Hu, Peng P., Jianming Wang, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *J. Emerg. Med.* 2020; 58 (4): 711–712. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004.

8. Всемирная организация здравоохранения. *Хронология ВОЗ — COVID-19*. <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline%2D%2D-COVID-19> (дата обращения: 27.04.2020). [World Health Organiza-

tion. *WHO Timeline — COVID-19*. <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline%2D%2D-COVID-19> (access date: 27.04.2020). (In Russ.)]

9. Всемирная организация здравоохранения. *ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения: 12.03.2020). [*World Health Organization. WHO announced the start of the COVID-19 pandemic*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (access date: 12.03.2020). (In Russ.)]

10. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567

11. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

12. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.

13. Golota A.S., Kamilova T.A., Shneider O.V., Vologzhanin D.A., Sherbak S.G. Pathogenesis of the initial stages of severe COVID-19. *J. Clin. Pract.* 2021; 12 (2): 83–102. DOI: 10.17816/clinpract71351.

14. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; 14 (2): 185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.

15. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

16. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W., Sonnek N.M., Liu Z., Brulois K.F., Wang X., Greenberg H.B., Diamond M.S., Ciorba M.A., Whelan S.P.J., Ding S. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582.

17. Lin B., Ferguson C., White J.T., Wang S., Vessella R., True L.D., Hood L., Nelson P.S. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res.* 1999; 59 (17): 4180–4184. PMID: 10485450.

18. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S., Glowacka I., Welsch K., Winkler M., Schneider H., Hofmann-Winkler H., Thiel V., Pöhlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virol.* 2013; 87 (11): 6150–6160. DOI: 10.1128/JVI.03372-12.

19. Vanarsdall A.L., Pritchard S.R., Wisner T.W. CD147 Promotes entry of pentamer-expressing human cytomegalovirus into epithelial and endothelial cells. *mBio.* 2018; 9 (3): 781–800. DOI: 10.1128/mBio.00781-18.

20. Wu C., Ye D., Mullick A.E., Le Z., Jan Danser A.H., Daugherty A., Lu H.S. Effects of renin-angioten-

sin inhibition on ACE2 and TMPRSS2 expression: insights into COVID-19. *bioRxiv.* 2020; 2020.06.08.137331. DOI: 10.1101/2020.06.08.137331.

21. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685.

22. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R., Haaf P., Widmer A.F., Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1801–1803. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235.

23. Wevers B.A., van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol.* 2010; 5 (2): 145–161. DOI: 10.2217/fvl.10.4.

24. Rabi F.A., Al Zoubi M.S., Kasasbeh G.A., Salameh D.M., Al Nasser A.D. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens.* 2020; 9 (3): E231. DOI: 10.3390/pathogens9030231.

25. Yu F., Du L., Ojcius D.M., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020; 22 (2): 74–79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.

26. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87: 281–286. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.

27. 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 J.W., Zhou D. New onset neurologic events in people with COVID-19 infection in three regions in China. *Neurology.* 2020; 95 (11): e1479–e1487. DOI: 10.1212/WNL.00000000010034.

28. *Еженедельный бюллетень по эпиднадзору за COVID19 Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и Европейского регионального бюро ВОЗ*. <https://worldhealthorg.shinyapps.io/euro-covid19/> (дата обращения: 09.05.2021). [*Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Weekly COVID-19 Surveillance Bulletin*. <https://worldhealthorg.shinyapps.io/euro-covid19/> (access date: 09.05.2021).]

29. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.

30. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh., Tong Sh. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; 145 (6): 712–713. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

31. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P., Weiss S.R. Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread. *J. Virol.* 2010; 84 (21): 11 030–11 044. DOI: 10.1128/jvi.02688-09.

32. Kakodkar P., Kaka N., Baig M.N. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020; 12 (4): e7560. DOI: 10.7759/cureus.7560.

33. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., Zhang R., Jiang S., Lu L. Retracted article: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (8): 894. DOI: 10.1038/s41423-020-0424-9.



34. Delmas B., Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J. Virol.* 1990; 64: 5367–5375. DOI: 10.1128/JVI.64.11.5367-5375.1990.
35. Heidari F., Karimi E., Firouzifard M., Khamushian P., Ansari R., Mohammadi Ardehali M., Heidari F. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020; 58 (3): 302–303. DOI: 10.4193/Rhin20.140.
36. Soler Z.M., Patel Z.M., Turner J.H., Holbrook E.H. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 814–820. DOI: 10.1002/alr.22578.
37. Li J., Gao J., Xu Y.P., Zhou T.L., Jin Y.Y., Lou J.N. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007; 87 (12): 833–837. (In Chinese.) PMID: 17565868.
38. Steardo L., Zorec R., Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020; 229 (3): e13473. DOI: 10.1111/apha.13473.
39. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 34–39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
40. 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. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
41. 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. DOI: 10.1002/jmv.25915.
42. 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.* 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
43. 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: 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
44. 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 Neurol.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
45. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L., Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B., Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qv T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
46. Porta-Etessam J., Matías-Guiu J.A., González-García N., Gómez-Iglesias P., Santos-Bueso E., Arriola-Villalobos P., García-Azorín D., Matías-Guiu J. Spectrum of headaches associated with SARS-CoV-2 infection: Study of healthcare professionals. *Headache.* 2020; 60 (8): 1697–1704. DOI: 10.1111/head.13902.
47. Imboden H., Patil J., Nussberger J., Nicoud F., Hess B., Ahmed N., Schaffner T., Wellner M., Müller D., Inagami T., Senbonmatsu T., Pavel J., Saavedra J.M. Endogenous angiotensinergic system in neurons of rat and human trigeminal ganglia. *Regulatory Peptides.* 2009; 154 (1–3): 23–31. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.02.002.
48. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol. Rev.* 2017; 97 (2): 553–622. DOI: 10.1152/physrev.00034.2015.
49. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Mochly H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10 234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
50. Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Lancet.* 2020; 5 (3): 279–284. DOI: 10.1136/svn-2020-000431.
51. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews. Neurology.* 2019; 15 (8): 483–490. DOI: 10.1038/s41582-019-0216-y.
52. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Холин А.А. Головная боль и другие неврологические симптомы в структуре клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Нервные болезни.* 2020; (2): 60–68. [Nesterovsky Yu.E. Zavadenko N.N., Kholin A.A. Headache and other neurological symptoms as clinical manifestations of novel coronavirus infection (COVID-19). *Nervnyye bolezni.* 2020; (2): 60–68. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12181.
53. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache.* 2020; 60 (7): 1415–1421. DOI: 10.1111/head.13856.
54. Ong J.J.Y., Bharatendu C., Goh Y., Tang J.Z.Y., Sooi K.W.X., Tan Y.L., Tan B.Y.Q., Teoh H.L., Ong S.T., Allen D.M., Sharma V.K. Headaches associated with personal protective equipment — A cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache.* 2020; 60: 864–877. DOI: 10.1111/head.13811.
55. Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020; 58 (3): 299–301. DOI: 10.4193/Rhin20.114.
56. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-06024-5.
57. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K., Jalessi M., Mohebbi A., Alizadeh R., Honarmand A.A., Ghalehbaghi B., Salimi A., Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam Repub. Iran.* 2020; 34: 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62.
58. 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. *J. Virol.* 2008; 82: 7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08.
59. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symp-

- toms. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 806–813. DOI: 10.1002/alr.22579.
60. Vaira L.A., Salzano G., Fois A.G., Piombino P., De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (9): 1103–1104. DOI: 10.1002/alr.22593.
61. Trejo Gabriel Y., Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurología.* 2020; 35: 318–322. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.04.013.
62. Yao L., Yi X., Pinto J.M., Yuan X., Guo Y., Liu Y., Wei Y. Olfactory cortex and olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious olfactory loss. *Brain Imaging Behav.* 2018; 12: 1355–1362. DOI: 10.1007/s11682-017-9807-7.
63. Morassi M., Bagatto D., Cobelli M., D'Agostini S., Gigli G.L., Bnà C., Vogrig A. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 2020; 267 (8): 2185–2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2.
64. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клин. практика.* 2020; 11 (2): 60–80. [Belopasov V.V., Yachou Y., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. The nervous system damage in COVID-19. *Klinicheskaya pratika.* 2020; 11 (2): 60–80. (In Russ.)] DOI: 10.17816/clinpract34851.
65. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., Wang C., Zhao J., Sun X., Tian R., Wu W., Wu D., Ma J., Chen Y., Zhang D., Xie J., Yan X., Zhou X., Liu Z., Wang J., Du B., Qin Y., Gao P., Qin X., Xu Y., Zhang W., Li T., Zhang F., Zhao Y., Li Y., Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
66. Avula A., Nalleballe K., Narula N., Sapozhnikov S., Dandu V., Toom S., Glaser A., Elsayegh D. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 115–119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
67. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.X. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020; 91 (8): 846–848. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323522.
68. Neumann B., Schmidbauer M.L., Dimitriadis K., Otto S., Knier B., Niesen W.D., Hosp J.A., Günther A., Lindemann S., Nagy G., Steinberg T., Linker R.A., Hemmer B., Bösel J., PANDEMIC and the IGNITE study groups. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J. Neurol. Sci.* 2020; 418: 117090. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117090.
69. Goldberg M.F., Goldberg M.F., Cerejo R., Tayal A.H. Cerebrovascular disease in COVID 19. *Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41: 1170–1172. DOI: 10.3174/ajnr.A6588.
70. Larson A.S., Savastano L., Kadirvel R., Kallmes D.F., Hassan A.E., Brinjikji W. Coronavirus disease 2019 and the cerebrovascular-cardiovascular systems: what do we know so far. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9: e016793. DOI: 10.1161/JAHA.120.016793.
71. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev. Hematol.* 2020; 13: 1265–1275. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
72. Karimi N., Razavi S.R., Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: a case report. *Iran Red. Crescent Med. J.* 2020; 3 (22): 20200301. DOI: 10.5812/iremj.10282821.
73. Chougar L., Mathon B., Weiss N., Degos V., Shor N. Atypical deep cerebral vein thrombosis with hemorrhagic venous infarction in a patient positive for COVID-19. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41 (8): 1377–1379. DOI: 10.3174/ajnr.A6642.
74. Yasri S., Wiwanikit V. COVID-19 and epilepsy. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2020; 23 (7): 43. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_254\_20\_22.
75. 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 J.W., Luo J., Chen S., Zhou D. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in corona virus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020; 61 (6): e49–e53. DOI: 10.1111/epi.16524.
76. Elgamasy S., Kamel M.G., Ghozy S., Khalil A., Morra M.E., Islam S.M.S. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2238–2242. DOI: 10.1002/jmv.26113.
77. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* 2020; 108: 107122. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107122.
78. Gefen A.M., Palumbo N., Nathan S.K., Singer P.S., Castellanos-Reyes L.J., Sethna C.B. Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatr. Nephrol.* 2020; 35 (8): 1517–1520. DOI: 10.1007/s00467-020-04617-0.
79. Madia F., Merico B., Primiano G., Cutuli S.L., De Pascale G., Servidei S. Acute myopathic quadriplegia in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Neurology.* 2020. 95 (11): 492–494. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010280.
80. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
81. Lippi G., Wong J., Henry B.M. Myalgia may not be associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *World J. Emerg. Med.* 2020; 11 (3): 193–194. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.013.
82. El Otmani H., El Moutawakil B., Rafai M.A., El Benna N., El Kettani C., Soussi M., El Mdaghri N., Barrou H., Afif H. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence! *Rev. Neurol. (Paris).* 2020; 176 (6): 518–519. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.007.
83. Wakerley B.R., Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2013; 9: 627–639. DOI: 10.1586/1744666X.2013.811119.
84. 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. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
85. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M.G., Franciotta D., Baldanti F., Daturi R., Postorino P., Cavallini A., Miceli G. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (26): 2574–2576. DOI: 10.1056/NEJMc2009191.
86. Owens G.P., Gilden D., Burgoon M.P., Yu X., Bennett J.L. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2011; 17 (6): 659–676. DOI: 10.1177/1073858411386615.
87. Kurtzke J.F. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 1993; 6 (4): 382–427. DOI: 10.1128/cmr.6.4.382.
88. Sonar S.A., Shaikh S., Joshi N., Atre A.N., Lal G. IFN- $\gamma$  promotes transendothelial migration of CD4<sup>+</sup> T cells across the blood-brain barrier. *Immunol. Cell. Biol.* 2017; 95 (9): 843–853. DOI: 10.1038/icb.2017.56.