



COVID-19: НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

П.С. Спенсер¹, Г. Роман², А. Бюге³, А. Гехт⁴, Ж. Рейс⁵

¹Орегонский университет здоровья и науки, США, г. Орегон, 97201, г. Портланд

²Методистская больница Хьюстона, США, TX 77030, г. Хьюстон, Фаннин стрит, 6560

³Университет Клод Бернард Лион-1, Франция, 69622, г. Вийербан, Бульвар 11 ноября 1918 г., 43

⁴Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева, Россия, 115419, г. Москва, ул. Донская, 43

⁵Университет Страсбурга, Франция, 67205, г. Страсбург, Оберхаусберген, ул. Рю де Луар, 3

COVID-19 – это, в первую очередь, респираторное заболевание человека, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. Но в большинстве случаев оно затрагивает и нервную систему: его последствия могут ощущаться в течение многих месяцев. Последствия острой фазы заболевания COVID-19 – ослабевающие и возвращающиеся неврологические и нервно-психиатрические симптомы как у детей, так и у взрослых, включая и тех, кто переболел в довольно легкой форме.

Вследствие того, что длительное негативное воздействие COVID-19 на центральную и периферийную нервную систему невозможно игнорировать, необходимо осуществлять мониторинг здоровья как бывших пациентов, так и общества в целом. В настоящее время актуальными являются не только глобальная иммунизация против SARS-CoV-2, но и возобновление прекращенных программ массовой вакцинации против других вирусных заболеваний (например кори и полиомиелита), которые могут оказывать воздействие на нервную систему.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, PASC: постковидный синдром (длительный COVID-19), вакцины.

Происхождение COVID-19. Очевидно, пандемия COVID-19 началась в Китае в конце 2019 г., когда произошла передача однорядного РНК-вируса от животного (летучей мыши) к человеку. Возможно, через промежуточного носителя с последующей эффективной передачей от человека к человеку. Впервые заболевание было зарегистрировано в провинции Хубэй, в центральном Китае [1–7]. С учетом того, что эта страна ранее уже сталкивалась с коронавирусными заболеваниями животных и человека, включая тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и свиной синдром острой диареи, в марте 2019 г. китайские ученые предсказали, что коронавирус, переданный человеку от летучих мышей, может в будущем вызвать вспышку заболевания, подобного SARS, и случится это, скорее всего, в Китае [8]. В 2020 г. вирус SARS-CoV-2 и его мутации распространились по всему миру, и к 1 мая 2021 г.

ВОЗ сообщила о более чем 150 млн подтвержденных случаев COVID-19 со средней смертностью от заболевания на уровне 2,1 %.

Острая фаза COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 нацеливается, проникает и размножается в клетках с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) во всем организме человека, включая нервную систему [9–14]. Люди с относительным недостатком ACE2 в организме, включая пожилых и страдающих от определенных неинфекционных заболеваний (гипертония, диабет, сердечно-сосудистое заболевание или рак), подвержены более высокому риску тяжелой формы COVID-19 [15–17]. Иммунная система атакует чужеродный шип-протеин SARS-CoV-2, что приводит к локальному воспалению и образованию цитокинов и хемокинов. Инфекция сосудистого эндотелия может привести к нарушениям в гематоэнцефалическом барьере [18],

© Спенсер П.С., Роман Г., Бюге А., Гехт А., Рейс Ж., 2021

Спенсер С. Питер – профессор (e-mail: spencer@ohsu.edu; тел.: +1 503-494-1085; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-2639>).

Роман С. Густаво – доктор медицинских наук, директор (e-mail: GCRoman@houstonmethodist.org; тел.: +1 713-441-1150; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-445X>).

Бюге Ален – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник (e-mail: a.buguet@free.fr; тел.: +334-72-44-80-00; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).

Гехт Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, директор (e-mail: guekht@gmail.com; тел.: 8 (499) 237-01-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1170-6127>).

Рейс Жак – доктор наук, доцент (e-mail: jacques.reis@wanadoo.fr; тел.: +333-68-85-00-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-4662>).

к гиперкоагулирующему состоянию, вызвать повышенный риск артериального и венозного тромбоза. В то время как для острой фазы заболевания нормальным является доминирование легочной и сердечно-сосудистой дисфункции, многие пациенты также жалуются на неврологические симптомы (головная боль, тошнота, усталость, снижение или потеря обоняния и вкуса, миалгия) и признаки (изменившееся психическое состояние), а также на появление необычных / редких расстройств (таких как припадки, менингит, энцефалит, энцефалопатия, миелит и синдром Гийена – Барре) [19–28]. COVID-19 не привел к увеличению заболеваемости эпилепсией, но все же стал результатом новых терапевтических вызовов в лечении пациентов [29, 30]. Доля пациентов с COVID-19, у которых были диагностированы неврологические заболевания или симптомы, значительно различается в зависимости от изучаемой популяции, доступности оценки и многих других факторов; доля таких пациентов среди госпитализированных также различается, но в большинстве исследований говорится о 30–60 % [31].

Распространение SARS-CoV-2. В то время как SARS-CoV-2 легко определяется с помощью ревертазной количественной ПЦР в бронхиальной жидкости, слюне, мазках из носоглотки и горла, определение вируса в сыворотке крови варьируется в пределах 0–40 % [32]. Вирус или соответствующие антитела время от времени определялись в церебральной жидкости и мозговых тканях [27, 32–35]. Не доказана способность вируса проникать в головной мозг аксонально через нервные окончания в обонятельном и легочном эпителии или через языкоглоточные, тройничные и блуждающие нервы [10, 26]. Неврологические исследования, проведенные после смерти пациентов, выявили многоочаговые микровазкулярные повреждения с утечкой фибриногена, микротромбы и спонтанные кровоизлияния, периваскулярно активированную микроглию, микроглиальные узелки, инфильтраты макрофагов и астроглиоз с нейронафгией в обонятельной луковице, черном веществе, дорсальном моторном ядре блуждающего нерва и сердцевидном дыхательном центре [33, 36]. В одном исследовании в 30 процентах случаев были обнаружены острые гипоксивно-ишемические изменения [33]. Вирусный белок был обнаружен в продолговатом мозге и проксимальных отделах черепных нервов IX и X в связи с отмеченным воспалением ствола головного мозга, вызванным локализованными иммунологическими реакциями (цитокиновый шторм) и/или инфекцией SARS-CoV-2 [37]. Нигростриатальная дофаминовая дисфункция была обнаружена у трех пациентов, у которых развилась болезнь Паркинсона после тяжелой респираторной инфекции SARS-CoV-2 [38].

Постковидный синдром («длительный COVID»). Воздействия на ЦНС, связанные с данным вирусом, аноксические / ишемические, геморрагические или энцефалитические по своему проис-

хождению, вместе с повреждением других органов (в частности легких, почек и сердца) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 приводят к осложнениям после выписки из больницы, особенно у людей с сопутствующими заболеваниями. Это ведет как к увеличившемуся употреблению лекарств, так и к избыточной смертности в течение шести месяцев после выздоровления [16, 21, 39–44]. Помимо этого значительная доля взрослых и детей, включая переболевших COVID-19 в легкой форме, страдают от последствий SARS-CoV-2 (постковидный синдром) [45, 46], вызванных региональным пониженным метаболизмом в головном мозге, который может сохраняться как минимум в течение шести месяцев после завершения острой фазы заболевания [47, 48] (рисунок). Его симптомы сходны с последствиями синдрома SARS, а также с синдромом хронической усталости и функционального неврологического расстройства [24, 28, 49].

Постковидный синдром, также известный как «длительный COVID-19» [50], который чаще встречается у женщин, чем у мужчин, включает в себя следующие симптомы: неврологические / нервно-психиатрические расстройства (дезориентация, головная боль, тошнота, потеря внимания, замешательство, частая смена настроения, нарушения сна, пониженное обоняние / отсутствие обоняния и снижение / отсутствие вкуса), а также расстройства пищеварительной (боли в животе, диарея) и кардиореспираторной системы, опорно-двигательного аппарата (усталость, непереносимость физических нагрузок, миалгия, одышка, кашель, боль в суставах) [46, 48]. Также сообщается о длительных симптомах, связанных с автономными расстройствами (одышка, боль в груди, сильное сердцебиение и ортостатическая непереносимость) [50]. В Москве был проведен телефонный опрос 2640 пациентов обоего пола, перенесших COVID-19, 6–8 месяцев после выписки из больницы: они жаловались на значительную усталость (~21 %), одышку (~14 %) и забывчивость (~9 %), расстройства настроения и изменения в поведении [45]. В США было проведено обширное исследование методом «случай – контроль», в котором опрошены пациенты, не госпитализированные с заболеванием, 1–6 месяцев после выздоровления. Исследование выявило расстройство нервной системы, нейрокогнитивные и психологические расстройства, нарушения метаболизма, пищеварительные и сердечно-сосудистые расстройства, включая анемию, недомогание, усталость, боль в суставах и мышцах, чрезмерное использование опиатов и неопиатных препаратов, а также повышенную смертность (8/1000) среди перенесших COVID-19 пациентов [39].

Долгосрочные вызовы. Пациенты, перенесшие COVID-19, могут подвергаться более высокому риску отдаленных неврологических и нервно-психиатрических последствий [51, 52]. Устойчивая потеря обоняния, вызванная SARS-CoV-2, привлекает

особое внимание специалистов, так как этот симптом является ранним, но не специфическим маркером болезни Альцгеймера, заметным генетическим фактором которого является ApoE4, тесно связанный с тяжелым течением COVID-19 [23, 54, 55]. До сих пор неизвестно, сохраняются ли резервуары

SARS-CoV-2 в иммунологически «привилегированных» местах (глаза, яички, мозг), как сохраняется человеческий коронавирус OC43 в мозгу мышей [27]. Рецепторы ACE2 присутствует в человеческом глазу [11], где другие вирусы, такие как вирус Эбола, вирусы геморрагической лихорадки или краснухи, могут

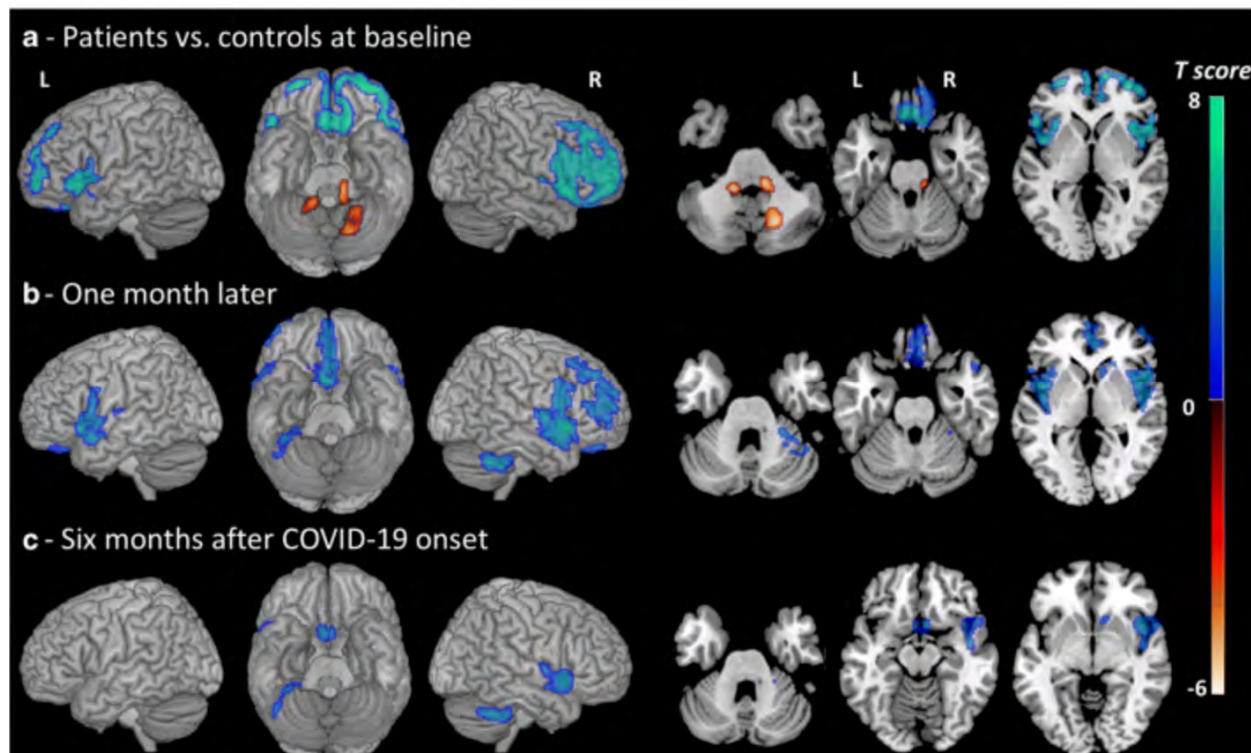


Рис. Изменения в метаболизме головного мозга при COVID-19: был изучен метаболизм головного мозга семи пациентов ($n=7$) в острой фазе, один и шесть месяцев после заболевания COVID-19 с обнаружением различных клинических признаков энцефалопатии, вызванной COVID-19. Исследования проводились с помощью 18F-позитронно-эмиссионной томографии фтордезоксиглюкозы / компьютерной томографии (FDG PET/CT). PET-изображения были проанализированы и сравнены с 32 контрольными случаями (здоровые люди). Цветовая шкала горячих и холодных оттенков показывает области с гипер- и гипо-метаболизмом у пациентов и группы сравнения соответственно. Статистические параметрические карты¹ проецируются на поверхность и на аксиальные проекции специально настроенных магнитно-резонансных образов. Аксиальные срезы показаны согласно неврологическим условиям. R – справа; L – слева. В острой фазе пониженный метаболизм определялся в билатеральной предлобной коре с акцентом на правой стороне, центральной доле, в поясной извилине ($p<0,05$). Анализ выявил небольшой гиперметаболизм в церебральном червячке мозжечка, зубчатом ядре и варолиевом мосте ($p<0,05$). Один месяц спустя пониженный метаболизм наблюдался только в медиофронтальных и дорсолатеральных областях, ольфакторных / прямых извилинах, билатеральных центральных долях, правом хвостовом ядре и мозжечке ($p<0,001$). Спустя шесть месяцев после перенесенного COVID-19 пониженный метаболизм выявлен в тех же самых областях, но в меньших объемах ($p<0,001$). В данный момент большинство пациентов выздоровели клинически, но у них сохранялись когнитивные / эмоциональные расстройства с нарушением функции внимания и симптомами депрессии и тревожности.

Все права согласно эксклюзивной лицензии принадлежат Springer-Verlag GmbH, DE как части Springer Nature 2021. Статья доступна в PubMed Central Open Access Subset для неограниченного использования в исследованиях и вторичного анализа в любой форме и с помощью любых средств при условии упоминания оригинального источника. Данное разрешение действует в течение периода, провозглашенного ВОЗ периодом глобальной пандемии COVID-19².

¹ Statistical Parametric Mapping [Электронный ресурс] // SPM. – URL: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm> (дата обращения: 03.04.2021).

² The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study / A. Kas, M. Soret, N. Pyatigorskaya, M.-O. Habert, A. Hesters, L. Le Guennec, O. Paccoud, S. Bombois, C. Delorme on the behalf of CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2021. – № 15. – P. 1–15. DOI: 10.1007/s00259-020-05178-y

сохраняться после того, как их удалось удалить из системной циркуляции [56–58]. Вирус кори может мутировать в природе таким образом, что имеет возможность вызывать латентную нейронную инфекцию, которая в случае ослабления иммунитета может реактивироваться и вызвать такое смертельное неврологическое заболевание, как подострый склерозирующий панэнцефалит (SSPE) [59, 30]. Длительная или латентная мозговая инфекция SARS-CoV-2 маловероятна, но пока исключить ее нельзя. Однако пандемия COVID-19 привела к срыву глобальных кампаний по вакцинации, включая вакцинацию против кори, свинки и краснухи; это, с учетом прогрессивной потери иммунитета к данным заболеваниям с течением времени, может привести к новым вспышкам кори и более высоким уровням заболеваемости SSPE в странах с высоким риском, например в Южной Азии [60–62].

В заключение следует отметить, что SARS-CoV-2 вызывает системную заразную инфекцию, которая часто оказывает воздействие на нервную систему в кратко- и долгосрочном периоде [63]. В дополнение к кардиопульмональным и гематогенным расстройствам, которые затем приводят к вто-

ричным гипоксиям головного мозга, коронавирус может проникнуть в нервную систему и вызвать неврологические расстройства, возникающие вследствие иммунных реакций в организме пациента и / или размножения вируса в нервной системе [63, 64]. Существует глобальная потребность в иммунизации против SARS-CoV-2 не только с целью предотвращения COVID-19, но и для того, чтобы обеспечить возможность возобновления вакцинации против обычных инфекционных заболеваний, которые проводились до начала данной пандемии.

Сокращения: ACE2 – фермент ангиотензин конвертирующий 2; COVID-19 – заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2 2019; PASC – постковидный синдром (длительный COVID-19); SARS-CoV-1 – вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS); SARS-CoV-2 – SARS заболевание, вызванное вирусом 2; SSPE – подострый склерозирующий панэнцефалит.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K.G. Andersen, A. Rambaut, W.I. Lipkin, E.C. Holmes, R.F. Garry // *Nat Med.* – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 450–452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
2. Lawrence S.V. COVID-19 and China: A Chronology of Events (December 2019-January 2020). – USA: Congressional Research Service, 2020. – 47 p.
3. Lu D. The hunt to find the coronavirus pandemic's patient zero // *New. Sci.* – 2020. – Vol. 4, № 245. – P. 9. DOI: 10.1016/S0262-4079(20)30660-6
4. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei Province / J. Pekar, M. Worobey, N. Moshiri, K. Scheffler, J.O. Wertheim // *Science.* – 2021. – № 372. – P. 412–417. DOI: 10.1126/science.abf8003
5. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading / S. Platto, Y. Wang, J. Zhou, E. Carafoli // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2021. – № 538. – P. 14–23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087
6. Platto S., Xue T., Carafoli E. COVID19: an announced pandemic // *Cell. Death. Dis.* – 2020. – № 11. – P. 799. DOI: 10.1038/s41419-020-02995-9
7. Zaheer A. The first 50 days of COVID-19: A detailed chronological timeline and extensive review of literature documenting the pandemic // *Surveying the COVID-19 Pandemic and its implications.* – 2020. – P. 1–7. DOI: 10.1016/B978-0-12-824313-8.00001-2
8. Bat coronaviruses in China / Y. Fan, K. Zhao, Z.L. Shi, P. Zhou // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 210. DOI: 10.3390/v1103021
9. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the human and mouse brains / R. Chen, K. Wang, J. Yu, D. Howard, L. French, Z. Chen, C. Wen, Z. Xu // *Front. Neurol.* – 2021. – Vol. 20, № 11. – P. 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095
10. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury / M. Fenrich, S. Mrdenovic, M. Balog, S. Tomic, M. Zjalic, A. Roncevic, D. Mandic, Z. Debeljak, M. Heffer // *Front. Cell. Neurosci.* – 2020. – Vol. 5, № 14. – P. 229. DOI: 10.3389/fncel.2020.00229
11. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system – focus on eye // *Open Ophthalmol. J.* – 2017. – № 11. – P. 122–142. DOI: 10.2174/1874364101711010122
12. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor / A. Higaki, M. Mogi, J. Iwanami, L.-J. Min, H.-Y. Bai, B.-S. Shan, M. Kukida, T. Yamauchi [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121
13. Body localization of ACE-2: On the trail of the keyhole of SARS-CoV-2 / F. Salamanna, M. Maglio, M.P. Landini, M. Fini // *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. 594495. DOI: 10.3389/fmed.2020.594495
14. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function / X.L. Wang, J. Iwanami, L.J. Min, K. Tsukuda, H. Nakaoka, H.-Y. Bai, B.-S. Shan, H. Kan-No [et al.] // *NPJ Aging. Mech. Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 16024. DOI: 10.1038/npjamd.2016.24
15. Analysis of risk actors in COVID-19 adult mortality in Russia / Y. Kirillov, S. Timofeev, A. Avdalyan, V.N. Nikolenko, L. Gridin, M.Y. Sinelnikov // *J. Prim. Care. Community. Health.* – 2021. – Vol. 12. – P. 21501327211008050. DOI: 10.1177/21501327211008050

16. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19 / A. Sanyaolu, C. Okorie, A. Marinkovic, R. Patidar, K. Younis, P. Desai, Z. Hosein, I. Padda [et al.] // *SN Compr. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 25. – P. 1–8. DOI: 10.1007/s42399-020-00363-4
17. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, A. Fabio // *Eur. J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 76. – P. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
18. Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier / M.A. Erickson, E.M. Rhea, R.C. Knopp, W.A. Banks // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 6, № 22 (5). – P. 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681
19. Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A. COVID-19 and the central nervous system // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 198. – P. 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116
20. Neurological associations of COVID-19 / M.A. Ellul, L. Benjamin, B. Singh, S. Lant, B.D. Michael, A. Easton, R. Kneen, S. Defres [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 9. – P. 767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
21. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2021. – Vol. 15. – P. 1–15. DOI: 10.1007/s11356-021-12969-9
22. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients / E.M. Liotta, A. Batra, J.R. Clark, N.A. Shlobin, S.C. Hoffman, Z.S. Orban, I.J. Koralnik [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2020. – Vol. 7, № 11. – P. 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210
23. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / S. Nazari, A. Azari Jafari, S. Mirmoeeni, S. Sadeghian, M. Eghbal Heidari, S. Sadeghian, F. Assarzadegan, S. Mahmoud Puormand [et al.] // *Brain Behav.* – 2021. – P. e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025
24. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum / D.L. Perez, M.J. Edwards, G. Nielsen, K. Kozłowska, M. Hallett, W. Curt LaFrance Jr. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 92, № 6. – P. 668–667. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323953
25. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors / R. Qi, W. Chen, S. Liu, P.M. Thompson, L.J. Zhang, F. Xia, F. Cheng, A. Hong [et al.] // *medRxiv.* – 2020. – № 11. – P. 1–21. DOI: 10.1101/2020.05.08.20031666
26. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries / G.C. Román, P.S. Spencer, J. Reis, A. Buguet, M. El Alaoui Faris, S.M. Katrak, M. Láinez, M. Tulio Medina [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 414. – P. 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
27. Neurological involvement in the respiratory manifestations of COVID-19 patients / B.H. Tan, J.M. Liu, Y. Gui, S. Wu, J.-L. Suo, Y.-C. Li // *Aging (Albany NY).* – 2021. – Vol. 14, № 13 (3). – P. 4713–4730. DOI: 10.18632/aging.202665
28. Wildwing T., Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* – 2021. – Vol. 12. – P. 2040622320976979. DOI: 10.1177/2040622320976979
29. Epilepsy course during COVID-19 pandemic in three Italian epilepsy centers / C. Cabona, F. Deleo, L. Marinelli, D. Audenino, D. Arnaldi, F. Rossi, R. Di Giacomo, C. Buffoni [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 112. – P. 107375. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107375
30. Эпилепсия и COVID-19: ведение больных и оптимизация противосудорожной терапии в условиях пандемии / Ф.К. Ридер, А.В. Лебедева, В.Р. Мкртчян, А.Б. Гехт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2020. – Vol. 120, № 10. – P. 100–107.
31. Prognostic indicators and outcomes of hospitalised COVID-19 patients with neurological disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis / B. Singh, S. Lant, S. Cividini, J.W.S. Cattrall, L. Goodwin, L. Benjamin, B. Michael, A. Khawaja [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 27. – P. 95. DOI: 10.21213/ssrn.3834310
32. Azghandi M., Kerachian M.A. Detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) RNA in peripheral blood specimens // *J. Transl. Med.* – 2020. – № 18. – P. 412. DOI: 10.1186/s12967-020-02589-1
33. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update / J.J. Lou, M. Movassaghi, D. Gordy, M.G. Olson, T. Zhang, M.S. Khurana, Z. Chen, M. Perez-Rosendahl [et al.] // *Free Neuropathol.* – 2021. – Vol. 2, № 2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993
34. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms / B. Neumann, M.L. Schmidbauer, K. Dimitriadis, S. Otto, B. Knier, W.-D. Niesen, J.A. Hosp, A. Günther [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 418. – P. 117090. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117090
35. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao, R. Lu, K. Han, G. Wu, W. Tan // *JAMA.* – 2020. – Vol. 12, № 323 (18). – P. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
36. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19 / M.H. Lee, D.P. Perl, G. Nair, W. Li, D. Maric, H. Murray, S.J. Dodd, A.P. Koretsky [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. Vol. 4, № 384 (5). – P. 481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
37. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series / J. Matschke, M. Lütgehetmann, C. Hagel, J.P. Sperhake, A.S. Schröder, C. Edler, H. Mushumba, A. Fitzek [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 11. – P. 919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
38. Brundin P., Nath A., Beckham J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's Disease? // *Trends Neurosci.* – 2020. – № 43. – P. 931–933. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.009
39. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // *Nature.* – 2021. – Vol. 594, № 7862. – P. 259–264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9
40. Carfi A., Bernabei R., Landi F. for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA.* – 2020. – Vol. 11, № 324 (6). – P. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
41. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // *Alzheimers. Res. Ther.* – 2020. – № 12. – P. 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w

42. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222) / G.C. Román, F. Gracia, A. Torres, A. Palacios, K. Gracia, D. Harris [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 26, 12. – P. 653786. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653786
43. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view / H. Simon Junior, T.M.S. Sakano, R.M. Rodrigues, A.P. Eisencraft, V.E. Lemos de Carvalho, C. Schvartsman, A.G.A. da Costa Reis // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2021. – Vol. 97, № 2. – P. 140–159. DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.004
44. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J.R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, P.J. Harrison // *Lancet Psychiat.* – 2021. – № 8. – P. 416–427. DOI: 10.1016/s2215-0366(21)00084-5
45. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalized adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: Stop COVID cohort study / D. Munblit, P. Bobkov, E. Spiridonova, A. Shikhaleva, A. Gamirova, O. Blyuss, N. Nekliudov, P. Bugaev [et al.] // *medRxiv.* – 2021. – № 19. – P. 26. DOI: 10.1101/2021.02.17.21251895
46. Torjesen I. Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms // *BMJ.* – 2021. – № 372. – P. n829. DOI: 10.1136/bmj.n829
47. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: Need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers // *J. Med. Virol.* – 2021. – № 93. – P. 2555–2556. DOI: 10.1002/jmv.26624
48. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An integrative classification / C. Fernández-de-Las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo, M.L. Cuadrado, L.L. Florencio // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – № 18. – P. 2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621
49. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study // *BMC Neurol.* – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
50. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli, M. Torocastro, D. Panagopoulos, R. Sutton, P.B. Lim // *Clin. Med. J.* – 2021. – № 21. – P. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-089
51. Wijeratne T., Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community // *J Neurol Sci.* – 2020. – № 419. – P. 117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179
52. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system / L. Zhou, M. Zhang, J. Wang, J. Gao // *Travel. Med. Infect. Dis.* – 2020. – № 36. – P. 101642. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101642
53. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder // *Adv Otorhinolaryngol.* – 2006. – № 63. – P. 133–151. DOI: 10.1159/000093759
54. APOE e4 Genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort / C.L. Kuo, L.C. Pilling, J.L. Atkins, J.A.H. Masoli, J. Delgado, G.A. Kuchel, D. Melzer // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 75 (11). – P. 2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
55. ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response / C. Wang, M. Zhang, G. Garcia Jr, E. Tian, Q. Cui, X. Chen, G. Sun, J. Wang [et al.] // *Cell. Stem. Cell.* – 2021. – № 28. – P. 331–342.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2020.12.018
56. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg / J.S. Gear, G.A. Cassel, A.J. Gear, B. Trappler, L. Clausen, A.M. Meyers, M.C. Kew, T.H. Bothwell [et al.] // *Br. Med. J.* – 1975. – Vol. 29, № 4. – P. 489–493. DOI: 10.1136/bmj.4.5995.489
57. Van Gelder R.N., Margolis T.P. Ebola and the ophthalmologist // *Ophthalmology.* – 2015. – № 122. – P. 2152–2154. DOI: 10.1016/j.opththa.2015.08.027
58. Persistence of Ebola Virus in ocular fluid during convalescence / J.B. Varkey, J.G. Shantha, I. Crozier, C.S. Kraft, G.M. Lyon, A.K. Mehta, G. Kumar, J.R. Smith [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – № 372. – P. 2423–2427. DOI: 10.1056/NEJMoal1500306
59. A dangerous measles future looms beyond the COVID-19 pandemic / D.N. Durrheim, J.K. Andrus, S. Tabassum, H. Bashour, D. Githanga, G. Pfaff [et al.] // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 360–361. DOI: 10.1038/s41591-021-01237-5
60. Fading measles immunity over time. Center for Infectious Disease Research and Policy [Электронный ресурс] // CIDRAP. – URL: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/09/news-scan-sep-02-2020> (дата обращения: 03.04.2021).
61. Impact of COVID-19 on routine immunisation in South-East Asia and Western Pacific: Disruptions and solutions / R.C. Harris, Y. Chen, P. Côte, A. Ardillon, M.C. Nievera, A. Ong-Lim, S. Aiyamperumal, C.P. Chong [et al.] // *Lancet. Reg. Health. West. Pac.* – 2021. – № 10. – P. 100140. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100140
62. The upsurge of SSPE—a reflection of national measles immunization status in Pakistan / S.H. Ibrahim, N. Amjad, A.F. Saleem, P. Chand, A. Rafique, K. Nuzhat Humayun // *J. Trop. Pediatr.* – 2014. – Vol. 60, № 6. – P. 449–453. DOI: 10.1093/tropej/fmu050
63. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? / M. Desforges, A. Le Coupanec, P. Dubeau, A. Bourgouin, L. Lajoie, M. Dubé, P.J. Talbot // *Viruses.* – 2019. – Vol. 20, № 12 (1). – P. 14. DOI: 10.3390/v12010014
64. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43 / M. Dubé, A. Le Coupanec, A.H.M. Wong, J.M. Rini, M. Desforges, P.J. Talbot // *J. Virol.* – 2018. – Vol. 16, № 92 (17). – P. e00404-18. DOI: 10.1128/JVI.00404-18

COVID-19: неврологические последствия / П.С. Спенсер, Г. Роман, А. Бюге, А. Гехт, Ж. Рейс // Анализ риска здоровья. – 2021. – № 2. – С. 168–176. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.16

Review

COVID-19: NEUROLOGICAL SEQUELAE

P.S. Spencer¹, G. Román², A. Buguet³, A. Guekht⁴, J. Reis⁵

¹Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, 97201, USA

²Houston Methodist Hospital, 6560 Fannin Street, Houston, TX 77030, USA

³University Claude-Bernard Lyon-1, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622, Villeurbanne, France

⁴Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov, 43 Donskaya Str., 115419, Moscow, Russian Federation

⁵University of Strasbourg, 3 rue du loir, Oberhausbergen, Strasbourg, 67205, France

COVID-19, the human primarily respiratory disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2, commonly involves the nervous system, the effects of which may persist for many months. Post-acute sequelae of COVID-19 include relapsing and remitting neurological and neuropsychiatric symptoms that can affect children and adults, including those who had mild acute illness. Since longer-term adverse effects on the central and peripheral nervous system of COVID-19 cannot be excluded, patient and societal health trends should be monitored going forward. Urgent present needs include not only global immunization against SARS-CoV-2 but also the reestablishment of lapsed mass vaccination programs to prevent resurgence of other viral diseases (e.g., measles, polio) that can impact the nervous system.

Key words: SARS-CoV-2, PASC: post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (Long Covid), vaccines.

References

1. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 450–452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
2. Lawrence S.V. COVID-19 and China: A Chronology of Events (December 2019-January 2020). USA, Congressional Research Service Publ., 2020, 47 p.
3. Lu D. The hunt to find the coronavirus pandemic's patient zero. *New. Sci.*, 2020, vol. 4, no. 245, pp. 9. DOI: 10.1016/S0262-4079(20)30660-6
4. Pekar J., Worobey M., Moshiri N., Scheffler K., Wertheim J.O. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei Province. *Science*, 2021, no. 372, pp. 412–417. DOI: 10.1126/science.abf8003
5. Platto S., Wang Y., Zhou J., Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, no. 538, pp. 14–23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087
6. Platto S., Xue T., Carafoli E. COVID19: an announced pandemic. *Cell. Death. Dis.*, 2020, no. 11, pp. 799. DOI: 10.1038/s41419-020-02995-9
7. Zaheer A. The first 50 days of COVID-19: A detailed chronological timeline and extensive review of literature documenting the pandemic. *Surveying the COVID-19 Pandemic and its implications*, 2020, pp. 1–7. DOI: 10.1016/B978-0-12-824313-8.00001-2
8. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 210. DOI: 10.3390/v1103021
9. Chen R., Wang K., Yu J., Howard D., French L., Chen Z., Wen C., Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front. Neurol.*, 2021, vol. 20, no. 11, pp. 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095
10. Fenrich M., Mrdenovic S., Balog M., Tomic S., Zjalic M., Roncevic A., Mandic D., Debeljak Z., Heffer M. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury. *Front. Cell. Neurosci.*, 2020, vol. 5, no. 14, pp. 229. DOI: 10.3389/fncel.2020.00229
11. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system – focus on eye. *Open Ophthalmol. J.*, 2017, no. 11, pp. 122–142. DOI: 10.2174/1874364101711010122
12. Higaki A., Mogi M., Iwanami J., Min L.-J., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kukida M., Yamauchi T. [et al.]. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121

© Spencer P.S., Román G., Buguet A., Guekht A., Reis J., 2021

Peter S. Spencer – Professor (e-mail: spencer@ohsu.edu; tel.: +1 503-494-1085; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-2639>).

Gustavo C. Román – Doctor of Medical Sciences, Director (e-mail: GCRoman@houstonmethodist.org; tel.: +1 713-441-1150; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5429-445X>).

Alain Buguet – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher (e-mail: a.buguet@free.fr; tel.: +334-72-44-80-00; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).

Alla B. Guekht – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director (e-mail: guekht@gmail.com; tel.: +7 (499) 237-01-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1170-6127>).

Jacques Reis – Associate Professor (jacques.reis@wanadoo.fr; tel.: +333-68-85-00-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-46627205>).

13. Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M. Body localization of ACE-2: On the trail of the keyhole of SARS-CoV-2. *Front. Med. (Lausanne)*, 2020, vol. 3, no. 7, pp. 594495. DOI: 10.3389/fmed.2020.594495
14. Wang X.L., Iwanami J., Min L.J., Tsukuda K., Nakaoka H., Bai H.-Y., Shan B.-S., Kan-No H. [et al.]. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging. Mech. Dis.*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. 16024. DOI: 10.1038/npjamd.2016.24
15. Kirillov Y., Timofeev S., Avdalyan A., Nikolenko V.N., Gridin L., Sinelnikov M.Y. Analysis of risk actors in COVID-19 adult mortality in Russia. *J. Prim. Care. Community. Health*, 2021, vol. 12, pp. 21501327211008050. DOI: 10.1177/21501327211008050
16. Sanyaolu A., Okorie C., Marinkovic A., Patidar R., Younis K., Desai P., Hosein Z., Padda I. [et al.]. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr. Clin. Med.*, 2020, vol. 25, pp. 1–8. DOI: 10.1007/s42399-020-00363-4
17. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Fabio A. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 76, pp. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
18. Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A. Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 6, no. 22 (5), pp. 2681. DOI: 10.3390/ijms22052681
19. Alomari S., Abou-Mrad Z., Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin. Neurol. Neurosurg*, 2020, vol. 198, pp. 106116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106116
20. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S. [et al.]. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*, 2020, vol. 19, no. 9, pp. 767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
21. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2021, vol. 15, pp. 1–15. DOI: 10.1007/s11356-021-12969-9
22. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R., Shlobin N.A., Hoffman S.C., Orban Z.S., Koralnik I.J. [et al.]. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2020, vol. 7, no. 11, pp. 2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210
23. Nazari S., Azari Jafari A., Mirmoenei S., Sadeghian S., Eghbal Heidari M., Sadeghian S., Assarzagdegan F., Mahmoud Puormand S. [et al.]. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav.*, 2021, pp. e02025. DOI: 10.1002/brb3.2025
24. Perez D.L., Edwards M.J., Nielsen G., Kozłowska K., Hallett M., Curt LaFrance Jr. W. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2021, vol. 92, no. 6, pp. 668–667. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323953
25. Qi R., Chen W., Liu S., Thompson P.M., Zhang L.J., Xia F., Cheng F., Hong A. [et al.]. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. *medRxiv*, 2020, no. 11, pp. 1–21. DOI: 10.1101/2020.05.08.20031666
26. Román G.C., Spencer P.S., Reis J., Buguet A., El Alaoui Faris M., Katrak S.M., Láinez M., Tulio Medina M. [et al.]. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J. Neurol. Sci.*, 2020, vol. 15, no. 414, pp. 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
27. Tan B.H., Liu J.M., Gui Y., Wu S., Suo J.-L., Li Y.-C. Neurological involvement in the respiratory manifestations of COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*, 2021, vol. 14, no. 13 (3), pp. 4713–4730. DOI: 10.18632/aging.202665
28. Wildwing T., Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services. *Ther. Adv. Chronic. Dis.*, 2021, vol. 12, pp. 2040622320976979. DOI: 10.1177/2040622320976979
29. Cabona C., Deleo F., Marinelli L., Audenino D., Arnaldi D., Rossi F., Di Giacomo R., Buffoni C. [et al.]. Epilepsy course during COVID-19 pandemic in three Italian epilepsy centers. *Epilepsy Behav*, 2020, vol. 112, pp. 107375. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107375
30. Rider F.K., Lebedeva A.V., Mkrtchyan V.R., Gekht A.B. Epilepsy and COVID-19: patient management and optimization of antiepileptic therapy during pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2020, vol. 120, № 10, pp. 100–107 (in Russian).
31. Singh B., Lant S., Cividini S., Cattrall J.W.S., Goodwin L., Benjamin L., Michael B., Khawaja A. [et al.]. Prognostic indicators and outcomes of hospitalised COVID-19 patients with neurological disease: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2021, vol. 27, pp. 95. DOI: 10.212139/ssrn.3834310
32. Azghandi M., Kerachian M.A. Detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) RNA in peripheral blood specimens. *J. Transl. Med.*, 2020, no. 18, pp. 412. DOI: 10.1186/s12967-020-02589-1
33. Lou J.J., Movassaghi M., Gordy D., Olson M.G., Zhang T., Khurana M.S., Chen Z., Perez-Rosendahl M. [et al.]. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. *Free Neuropathol.*, 2021, vol. 2, no. 2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993
34. Neumann B., Schmidbauer M.L., Dimitriadis K., Otto S., Knier B., Niesen W.-D., Hosp J.A., Günther A. [et al.]. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J. Neurol. Sci.*, 2020, vol. 15, no. 418, pp. 117090. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117090
35. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020, vol. 12, no. 323 (18), pp. 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
36. Lee M.H., Perl D.P., Nair G., Li W., Maric D., Murray H., Dodd S.J., Koretsky A.P. [et al.]. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 4, no. 384 (5), pp. 481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
37. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Sperhake J.P., Schröder A.S., Edler C., Mushumba H., Fitzek A. [et al.]. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.*, 2020, vol. 19, no. 11, pp. 919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
38. Brundin P., Nath A., Beckham J.D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's Disease? *Trends Neurosci*, 2020, no. 43, pp. 931–933. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.009
39. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 2021, vol. 594, no. 7862, pp. 259–264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9

40. Carfi A., Bernabei R., Landi F. for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 2020, vol. 11, no. 324 (6), pp. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
41. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res. Ther.*, 2020, no. 12, pp. 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w
42. Román G.C., Gracia F., Torres A., Palacios A., Gracia K., Harris D. [et al.]. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol.*, 2021, vol. 26, no. 12, pp. 653786. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653786
43. Simon Junior H., Sakano T.M.S., Rodrigues R.M., Eisencraft A.P., Lemos de Carvalho V.E., Schwartsman C., da Costa Reis A.G.A. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J. Pediatr (Rio J)*, 2021, vol. 97, no. 2, pp. 140–159. DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.004
44. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiat.*, 2021, no. 8, pp. 416–427. DOI: 10.1016/s2215-0366(21)00084-5
45. Munblit D., Bobkov P., Spiridonova E., Shikhaleva A., Gamirova A., Blyuss O., Nekliudov N., Bugaev P. [et al.]. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalized adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: Stop COVID cohort study. *medRxiv*, 2021, no. 19, pp. 26. DOI: 10.1101/2021.02.17.21251895
46. Torjesen I. Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms. *BMJ*, 2021, no. 372, pp. n829. DOI: 10.1136/bmj.n829
47. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: Need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J. Med. Virol.*, 2021, no. 93, pp. 2555–2556. DOI: 10.1002/jmv.26624
48. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An integrative classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2021, no. 18, pp. 2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621
49. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.*, 2011, vol. 24, no. 11, pp. 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
50. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med. J.*, 2021, no. 21, pp. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-089
51. Wijeratne T., Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J. Neurol. Sci.*, 2020, no. 419, pp. 117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179
52. Zhou L., Zhang M., Wang J., Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2020, no. 36, pp. 101642. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101642
53. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv. Otorhinolaryngol*, 2006, no. 63, pp. 133–151. DOI: 10.1159/000093759
54. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Kuchel G.A., Melzer D. APOE e4 Genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2020, vol. 15, no. 75 (11), pp. 2231–2232. DOI: 10.1093/gerona/glaa131
55. Wang C., Zhang M., Garcia Jr G., Tian E., Cui Q., Chen X., Sun G., Wang J. [et al.]. ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response. *Cell. Stem. Cell.*, 2021, no. 28, pp. 331–342.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2020.12.018
56. Gear J.S., Cassel G.A., Gear A.J., Trappier B., Clausen L., Meyers A.M., Kew M.C., Bothwell T.H. [et al.]. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br. Med. J.*, 1975, vol. 29, no. 4, pp. 489–493. DOI: 10.1136/bmj.4.5995.489
57. Van Gelder R.N., Margolis T.P. Ebola and the ophthalmologist. *Ophthalmology*, 2015, no. 122, pp. 2152–2154. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.027
58. Varkey J.B., Shantha J.G., Crozier I., Kraft C.S., Lyon G.M., Mehta A.K., Kumar G., Smith J.R. [et al.]. Persistence of Ebola Virus in ocular fluid during convalescence. *N. Engl. J. Med.*, 2015, no. 372, pp. 2423–2427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500306
59. Durrheim D.N., Andrus J.K., Tabassum S., Bashour H., Githanga D., Pfaff G. [et al.]. A dangerous measles future looms beyond the COVID-19 pandemic. *Nat. Med.*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 360–361. DOI: 10.1038/s41591-021-01237-5
60. Fading measles immunity over time. Center for Infectious Disease Research and Policy. *CIDRAP*. Available at: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/09/news-scan-sep-02-2020> (03.04.2021).
61. Harris R.C., Chen Y., Côte P., Ardillon A., Nievera M.C., Ong-Lim A., Aiyamperumal S., Chong C.P. [et al.]. Impact of COVID-19 on routine immunisation in South-East Asia and Western Pacific: Disruptions and solutions. *Lancet Reg. Health West. Pac.*, 2021, no. 10, pp. 100140. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100140
62. Ibrahim S.H., Amjad N., Saleem A.F., Chand P., Rafique A., Nuzhat K. Humayun The upsurge of SSPE—a reflection of national measles immunization status in Pakistan. *J. Trop. Pediatr.*, 2014, vol. 60, no. 6, pp. 449–453. DOI: 10.1093/tropej/fmu050
63. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P.J. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*, 2019, vol. 20, no. 12 (1), pp. 14. DOI: 10.3390/v12010014
64. Dubé M., Le Coupanec A., Wong A.H.M., Rini J.M., Desforges M., Talbot P.J. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J. Virol.*, 2018, vol. 16, no. 92 (17), pp. e00404-18. DOI: 10.1128/JVI.00404-18

Spencer P.S., Román G., Buguet A., Guekht A., Reis J. COVID-19: neurological sequelae. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 168–176. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.16.eng

Получена: 26.05.2021

Принята: 15.06.2021

Опубликована: 30.06.2021