Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №1, с. 92-97
https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no 1, pp. 92-97
https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192

Поражение центральной нервной системы при COVID-19

© О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме

В обзоре рассматриваются актуальные данные о поражении ЦНС при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID-19. Приведены патогенетические механизмы, приводящие к поражению головного и спинного мозга. Проводится анализ опубликованных работ и метаанализов, опубликованных осень 2020 г. Авторы приводят результаты собственных клинических наблюдений различных форм поражения ЦНС при заболевании вирусом COVID-19. Особое внимание уделяется отдельным распространенным формам поражения ЦНС, таким как энцефалиты, цереброваскулярная патология и головные боли. Выделяется форма острой геморрагической некротической энцефалопатии, которая является достаточно редкой, но фатальной патологией, коморбидной поражению вирусом COVID-19. Приводится описание собственного клинического наблюдения острой некротической энцефалопатии. Подчеркивается важность дальнейшего изучения влияния коронавируса на ЦНС и возможных путей терапии и реабилитации данной категории пациентов.

Ключевые слова: *COVID-19, острая геморрагическая некротическая энцефалопатия, центральная нервная система.*

Информация об авторах:
Курушина О.В. — https://orcid.org/0000-0003-4364-0123; e-mail: ovkurushina@mail.ru
Барулин А.Е. — https://orcid.org/0000-0001-7264-3580
Автор, ответственный за переписку: Курушина Ольга Викторовна — e-mail: ovkurushina@mail.ru

Как цитировать:
Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):92–97. https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192

Effects of COVID-19 on the central nervous system

© O.V. KURUSHINA, A.E. BARULIN

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

This review examines the current data on central nervous system damage in cases of the new coronavirus infection caused by the COVID-19 virus. The pathogenetic mechanisms leading to damage to the brain and spinal cord are considered. The analysis of available research articles and meta-analyzes published up to fall 2020 is carried out. The authors provide the results of their own clinical observations of various forms of damage to the central nervous system in cases of COVID-19 virus disease. Particular attention is paid to certain common forms of damage to the central nervous system, such as encephalitis, cerebrovascular pathology, and headaches. A form of acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy is distinguished, which is a rather rare but fatal pathology, comorbid with the COVID-19 virus. The data of our own clinical case of acute necrotizing encephalopathy are presented. The importance of further studying the effect of coronavirus on the central nervous system and possible mechanisms of therapy and rehabilitation for this category of patients is emphasized.

Keywords: *COVID-19, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, central nervous system.*

Information about authors:
Kurushina O.V. — https://orcid.org/0000-0003-4364-0123; e-mail: ovkurushina@mail.ru
Barulin A.E. — https://orcid.org/0000-0001-7264-3580
Corresponding author: Kurushina O.V. — e-mail: ovkurushina@mail.ru

To cite this article:
Kurushina OV, Barulin AE. Effects of COVID-19 on the central nervous system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(1):92–97. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии, вызванной вирусом COVID-19. С этого момента стало очевидно, что население столкнулось с новой угрозой, с неизвестными исходами и последствиями, несмотря на то что этот тип вируса знаком исследователям и уже не раз манифестировал вспышками тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2002—2003 и 2012 гг. Новый вариант, SARS-CoV-2, был впервые выявлен в г. Ухань (Китай) в ноябре 2019 г. [1—3]. Уже в начале пандемии исследователям стало очевидно, что, несмотря на название респираторного синдрома, поражение новым типом коронавируса не ограничивается только дыхательной системой, а является полиорганным и мультисистемным. Поражение нервной системы при этом хотя не является первым, манифестирующим симптомом, но зачастую обусловливает тяжесть состояния, длительные последствия, а иногда и летальный исход.

Согласно исследованиям, более чем у 35% пациентов с COVID-19 развиваются неврологические симптомы [4, 5]. Однако до сих пор нет систематизированных данных о распространенности и спектре неврологических проявлений при новой коронавирусной инфекции. В некоторых работах подчеркивается, что распространенность неврологических признаков и симптомов выше у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, которая может быть результатом церебральной гипоксии из-за дыхательной недостаточности [6, 7]. Но патогенез неврологических симптомов при этом заболевании не может исчерпываться только указанным механизмом.

В настоящий момент обсуждается целый ряд патогенетических вариантов для объяснения возможного вовлечения SARS-CoV-2 в нервную систему, включая прямую инвазию вируса через нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) посредством высвобождения цитокинов и ретро- или антероградного нейронального транспорта через динеин и белки кинезинов [8]. Кроме того, возможные повреждения нервов могут быть опосредованы иммунной системой, гипоксией, вызванной пневмонией, и/или присоединением к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [9—11]. Согласно исследованиям, поверхностный спайковый гликопротеид SARS-CoV-2 может взаимодействовать с рецепторами АПФ2, что приводит к эндотелиальной дисфункции и вторичным неврологическим нарушениям вследствие поражения микроциркуляции. В своем исследовании L. Steardo и соавт. указали, что коронавирусы оказывают прямое повреждающее действие на нейроны ствола головного мозга, которые отвечают за кардиореспираторную регуляцию, что приводит к дыхательной недостаточности и гипоксии [12].

С одной стороны, похоже, что SARS-CoV-2 приводит как к пневмонии, так и к дисфункции кардиореспираторного центра ствола мозга, что усугубляет гипоксию. Тяжелая пневмония может привести к системной гипоксии, ведущей к повреждению головного мозга. Гипоксия, возникающая в результате тяжелого респираторного дистресс-синдрома и пневмонии, вызванной COVID-19, в первую очередь влияет на мозг через различные физиологические и компенсаторные изменения, которые приводят к неврологическим проявлениям и патологии [13]. Гипоксия приводит к метаболическому ацидозу, внутриклеточному накоплению молочной кислоты, увеличению количества свободных радикалов и уменьшению продукции АТФ [14]. Снижение сатурации крови вызывает расширение внутричерепной сосудистой сети, повреждение мембран нейронов, что способствует их набуханию, интерстициальному отеку мозга, и в конечном итоге приводит к развитию необратимого повреждения [15].

С другой стороны, гипоксия может усугубить поражение ЦНС, что приведет к формированию порочного круга и в результате к летальному исходу. Это подтверждает более высокую распространенность неврологических симптомов у тяжелых пациентов [16].

Необходимо учитывать и иные механизмы развития поражения ЦНС, такие, в частности, как иммунное и аутоиммунное поражение. Иммуноопосредованное повреждение в основном происходит из-за цитокинового шторма с повышенным уровнем воспалительных цитокинов и активацией Т-лимфоцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Дальнейшее высвобождение интерлейкина-6 вызывает избыточное пропитывание из сосудов, активацию каскадов комплемента и коагуляции, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и повреждение органов-мишеней, в том числе головного и спинного мозга [17, 18].

Учитывая отсутствие доказательств и важность возможной роли повреждения ЦНС и периферической нервной системы в клинической картине и исходах новой коронавирусной инфекции, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Клинические формы поражения нервной системы

Ретроспективная серия наблюдений, проведенная с 16 января 2020 г. по 18 февраля 2020 г. в г. Ухань (Китай), показала, что у 36,4% пациентов наблюдались неврологические симптомы, из которых 24,8% являлись поражениями ЦНС, а 8,9% — периферической. Распространенность неврологических симптомов коррелировала с тяжестью респираторной дисфункции на фоне заболевания SARS-CoV-2 и чаще встречалась у пожилых пациентов, у которых были сопутствующие заболевания, в первую очередь артериальная гипертензия [19].

Другой группой исследователей был проведен одноцентровой ретроспективный анализ всех пациентов с COVID-19, поступивших в одно из перепрофилированных отделений респираторной интенсивной терапии в академическом центре в Новом Орлеане (штат Луизиана, США) 22 апреля 2020 г. В общей сложности 76 пациентов были госпитализированы, из них 27 пациентов (35,5%) имели признаки нового неврологического заболевания, которое варьировало от легкой головной боли и дисгевзии до тяжелого очагового неврологического дефицита. У всех, кроме 1 пациента с неврологическими проявлениями, во время пребывания в стационаре появились изменения в психоэмоциональном статусе (96,3%) [20].

Надо сказать, что предпринимались попытки систематического обзора и метаанализа с участием почти 4700 пациентов из более чем 41 опубликованной статьи о неврологических проявлениях COVID-19. Распространенные симптомы включают астению (33,2%), анорексию (30,0%), недомогание (26,7%), одышку (26,9%), миалгию (16,0%), головокружение (10,0%), головную боль (9,2%), спутанность сознания (5,2%), тошноту и рвоту (5,1%) [21].

По мнению целого ряда исследователей из различных стран, наиболее распространенными проявлениями поражения ЦНС являются острая геморрагическая энцефалопатия, энцефалит, нарушения мозгового кровообращения, головная боль и головокружение [22].

Острая геморрагическая некротическая энцефалопатия

Острая геморрагическая некротическая энцефалопатия (ОГНЭ) является редким прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся множественными симметричными участками отека и некроза в ЦНС и развивающимся на фоне или после вирусной инфекции. Ранее ОГНЭ описывалась как осложнение вирусной инвазии, чаще всего вызванной вирусом гриппа, при этом наиболее распространенной она была у детей. До настоящего времени были описаны лишь единичные случаи этой энцефалопатии у взрослых. Считается, что основным повреждающим фактором при ОГНЭ является цитокиновый шторм, который приводит к нарушению ГЭБ без прямой вирусной инвазии [23, 24]. Клинические проявления ОГНЭ неспецифичны, чаще всего наблюдается изменение психического статуса, в частности количественное и качественное нарушение сознания (от угнетения до делирия и комы) и судороги. Вирус в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и веществе мозга при этом не определяется, анализ ЦСЖ не демонстрирует значимых изменений. Микроскопически выявляются повреждения эндотелия сосудов мозга, что подтверждает мнение о цитокиновом повреждении ГЭБ, наиболее характерной особенностью являются симметричные очаги петехиальных кровоизлияний и некроза в веществе головного мозга, по границам очагов выявляются зоны отека. Эти изменения наблюдаются при нейровизуализации на КТ или МРТ и служат основой для верификации диагноза ОГНЭ.

Первое сообщение о возможном возникновении ОГНЭ на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 появилось весной 2020 г., когда была опубликована история болезни пациентки 50 лет. Первоначальные проявления включали лихорадку, кашель, изменение психического статуса, при этом результат теста на вирус гриппа был отрицательным, а мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 — положительным, что подтвердило диагноз. КТ и МРТ головного мозга продемонстрировали симметричные геморрагические очаги в области медиальных отделов таламуса и височных долей [25].

Нами наблюдался пациент *С.* 20 лет, у которого на фоне обширного туберкулезного поражения легких было верифицировано дополнительное инфицирование вирусом SARS-CoV-2. Неврологические симптомы возникли на первой неделе заболевания, первыми появились легкие изменения психоэмоционального статуса, включающие тревожность, легкую когнитивную недостаточность, инсомнию и ночные кошмары. Учитывая выраженность соматического заболевания, данные симптомы были выявлены уже ретроспективно. Осмотр невролога был проведен на второй неделе инфекционного заболевания, когда без видимых причин в вечернее время у пациента развился судорожный тонико-клонический приступ с потерей сознания. В неврологическом статусе очаговой неврологической патологии выявлено не было, в ходе стандартной электроэнцефалографии во внеприступный период изменений не зафиксировано. Пациенту была назначена противоэпилептическая терапия, но, несмотря на высокие дозы препаратов, кратковременные приступы сохранялись, когнитивные нарушения нарастали. Пациенту была проведена МРТ, которая продемонстрировала патологическое повышение интенсивности сигнала по T2/TIRM и DWI от коры вещества головного мозга, симметричное изменение сигнала от базальных ядер с геморрагической трансформацией, симметричное повышение сигнала от медиальных отделов таламусов, периакведуктального серого вещества по T2/TIRM **(рис. 1)**. На основании данных нейровизуализации и клинической картины пациенту *С.* был поставлен диагноз ОГНЭ, была назначена терапия метилпреднизолоном. Но нарушения сознания у пациента нарастали, несмотря на проводимую терапию, и через несколько дней выраженная полиорганная недостаточность привела к летальному исходу.

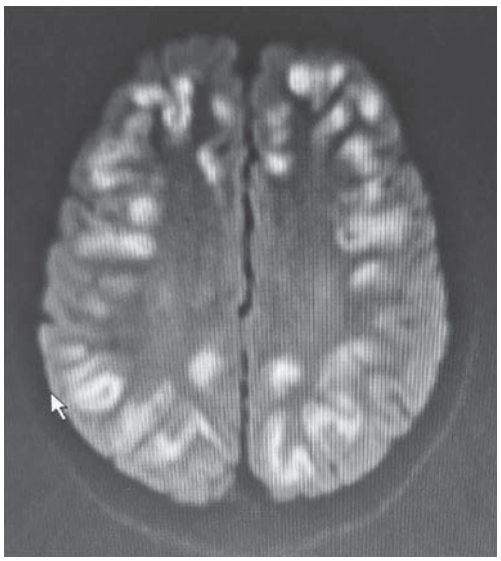


Рис. 1. **МРТ пациента *С.* с диагнозом ОГНЭ.**

Fig. 1. **Magnetic resonance imaging of patient *S.* with a diagnosis of acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy.**

Энцефалит на фоне инфекции SARS-CoV-2

Симптомы энцефалита при инфекции SARS-CoV-2 включают лихорадку, головную боль, судороги, поведенческие расстройства и изменение уровня сознания. Ранняя диагностика является ключевым фактором снижения смертности этой категории пациентов, поскольку изначально симптомы могут быть маскированы клинической картиной пневмонии и тяжелой гипоксии. Был описан случай энцефалита у 56-летней женщины из г. Ухань, у которой в январе 2020 г. диагностировали COVID-19 [26]. Второй случай менингоэнцефалита описан у 24-летнего японца с симптомами COVID-19, у которого наблюдались генерализованные судороги и нарушение сознания. Анализ ЦСЖ выявил незначительный плеоцитоз — 12 клеток/мкл. При МРТ головного мозга были выявлены гиперинтенсивные области в правой перивентрикулярной области, мезиальной области височной доли и гиппокампе. Пациенту потребовалась искусственная вентиляция легких из-за пневмонии и повторных генерализованных судорог [27].

В нашей практике показательным является случай пациентки *Х.* 59 лет, госпитализированной в специализированный госпиталь, у которой на фоне подтвержденной пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, на второй неделе заболевания возникли головные боли, головокружения, выраженная общая слабость, рассеянность внимания и нарушения сна. Было принято решение транспортировать пациентку в больницу скорой медицин-

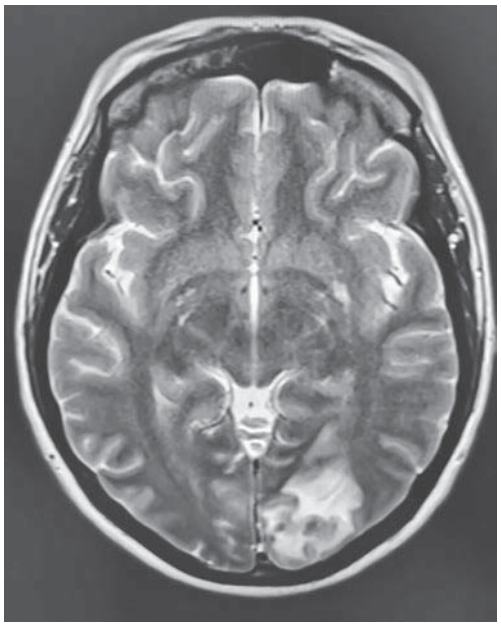


Рис. 2. **МРТ пациентки *X.* с диагнозом «энцефалит» на фоне инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.**

Fig. 2. **Magnetic resonance imaging of patient *Kh.* diagnosed with encephalitis associated with the SARS-CoV-2.**

ской помощи для проведения нейровизуализации и консультации невролога. При осмотре в неврологическом статусе пациентки *X.* были выявлены легкая анизорефлексия, распространенная мышечная слабость с координаторными нарушениями, легкая заторможенность. По результатам нейровизуализации у пациентки выявлены очаги одностороннего усиления сигнала, подтверждающие диагноз энцефалита **(рис. 2)**. Исследование ЦСЖ выявило повышение давления до 220 мм вод.ст., лимфоцитарный плеоцитоз — 18 клеток/мкл, при посеве рост микроорганизмов не выявлен. Исследование ПЦР на вирусные агенты не проводилось по техническим причинам. В настоящий момент пациентка проходит курс лечения в неврологическом стационаре.

Цереброваскулярные нарушения

Исследование, посвященное пациентам с COVID-19 в Италии, показало, что, несмотря на поступление пациентов с подтвержденной инфекцией и проведенной профилактикой венозной тромбоэмболии, частота ишемического инсульта увеличилась на 2,5% [28]. Кроме того, у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с подтвержденной инфекцией в Китае, частота ишемического инсульта увеличилась на 5%, а в Нидерландах — на 3,7% [29]. Более того, у более молодых пациентов, инфицированных COVID-19, наблюдались признаки ишемического инсульта. Наконец, любые сопутствующие заболевания у пожилых пациентов, такие как инфекции и состояния гиперкоагуляции, могут увеличить риск ишемического инсульта [30].

Тот факт, что SARS-CoV2 связывается с рецепторами ACE2 на эндотелиальных клетках, вызывая массивный воспалительный ответ, увеличивающий сужение кровеносных сосудов, активно обсуждается в патогенезе острых нарушений кровообращения в органах-мишенях. При этом возникающий процесс воспалительных изменений может вести как к васкулиту, тромбозу и, как следствие, к ишемии головного мозга, так и к нарушению проницаемости ГЭБ, что может быть основой внутримозговых кровоизлияний. Повсеместное введение в клинические рекомендации препаратов, предупреждающих избыточное тромбообразование, подчеркивает важность профилактики возникновения тромботических осложнений новой коронавирусной инфекции. Обсуждается и иной механизм усугубления или возникновения сосудистой патологии головного мозга [31]. По-видимому, снижение экспрессии рецепторов ACE может отрицательно влиять на ренин-ангиотензиновую систему, усложняя контроль над сосудистым тонусом в системе головного и спинного мозга, влияя на регуляцию артериального давления в целом, что потенциально может привести к острым нарушениям мозгового кровообращения [32, 33].

К сожалению, реальное влияние новой вирусной инфекции SARS-CoV-2 на течение имеющейся цереброваскулярной патологии и возникновение новых цереброваскулярных заболеваний в полной мере оценить не удастся. На фоне постоянного роста частоты заболевания современном мире, в том числе и за счет распространенности факторов риска и коморбидной патологии, вычленить, а главное, доказать роль вирусной инвазии не представляется возможным. Тем не менее неоспоримым является факт самого влияния вируса SARS-CoV-2 на систему кровообращения в целом и рост цереброваскулярной патологии и ее отдаленных последствий.

Острый поперечный миелит

Предполагаемый патогенез острого поперечного миелита, связанного с инфекцией SARS-CoV-2, скорее всего, связан с механизмом цитокинового шторма [34]; это вызывает воспалительную реакцию с высвобождением макрофагов, интерлейкинов, интерферонов и хемокинов [34—36].

В исследовании M. Munz и соавт. [36] сообщается об остром поперечном миелите, связанном с COVID-19. Описан 60-летний пациент, который поступил с респираторным заболеванием, тест ОТ-ПЦР подтвердил положительный результат мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2, пациенту проводилось поддерживающее лечение. Развитие прогрессирующего неврологического дефицита произошло через 3 дня после выписки из стационара и включало дисфункцию мочевого пузыря и слабость в нижних конечностях с обеих сторон. Через несколько дней симптомы прогрессировали до вовлечения верхних конечностей и появления признаков поражения центральных мотонейронов. Нейровизуализация спинного мозга продемонстрировала данные, подтверждающие острый поперечный миелит. В этом сообщении авторы отмечают, что течение болезни заметно улучшилось после лечения метилпреднизолоном [37].

Нами наблюдалась пациентка *A.* 22 лет, которая обратилась в клинику с жалобами на острую задержку мочи и нарастающую слабость в нижних конечностях. Две недели назад она перенесла заболевание SARS-CoV-2 в легкой форме, в амбулаторных условиях, за медицинской помощью не обращалась. После выздоровления у пациентки остро возникла задержка мочи, которая была расценена урологом по месту жительства как функциональное нарушение у молодой, эмоционально лабильной девушки. Тем не менее назначенная терапия не приносила

должного эффекта, и после 3 дней ухудшения состояния с ежедневной катетеризацией и легкой слабостью в конечностях пациентка была направлена в неврологическое отделение. На момент осмотра в неврологическом статусе у пациентки наблюдалось следующее: нижний периферический парапарез, ахилловы рефлексы отсутствовали, коленные — резко снижены, нарушение глубокой и поверхностной чувствительности до уровня Т6—Т7, отсутствие чувства наполнения мочевого пузыря. Пациентка накануне была катетеризирована с установкой постоянного катетера. Во время госпитализации в течение первых 3 дней, несмотря на проводимую терапию метилпреднизолоном, наблюдалось ухудшение состояния — нарастание слабости в ногах до плегии, анестезии поверхностной чувствительности в дистальных отделах, отсутствие ощущений от тазовых органов. Параллельно с этим нарастали психоэмоциональные нарушения: появились выраженная эмоциональная лабильность, плаксивость, инсомния. На МРТ спинного мозга — очаг воспалительных изменений, гиперинтенсивный на уровне Т4—Т8 в Т2-взвешенном режиме. При контрастировании очаг неравномерно накапливал контрастное вещество. Анализ на антитела к аквапорину-4 — отрицательный. Пациентка *А.* находилась на стационарном лечении в течение 3 нед с постепенным развитием положительной динамики. Была выписана с минимальными остаточными явлениями в виде легкой гипестезии, снижения силы в мышцах дистальных отделов ног до 4 баллов. Продолжает лечение амбулаторно.

Головные боли и головокружение

Эти симптомы считаются самыми распространенными среди всех неврологических проявлений новой коронавирусной инфекции. Метаанализ, проведенный по клиническим, лабораторным и визуализационным характеристикам COVID-19 с 1 января 2020 г. по 23 февраля 2020 г., показал, что головная боль является преобладающим симптомом со стороны ЦНС со средней распространенностью 8% [38].

Согласно другому исследованию — серии случаев с участием 1099 пациентов с подтвержденным COVID-19, 13,6% сообщили о головной боли и 14,9% сообщили о миалгии [39]. Считается, что головная боль является вторичной по отношению к гипоксии, вызывая уменьшение кровотока в сосудистой сети головного мозга и реакцию организма на медиаторы воспаления и цитокины [40].

Известно, что все респираторные вирусы, к которым относится и SARS-CoV-2, в целом могут вызывать головную боль. На самом деле головная боль — это общепринятый симптом системной вирусной инфекции по Международной классификации головной боли. Точные механизмы возникновения головной боли, связанной с этим видом инфекции, еще не полностью исследованы, хотя указывается, что возможные причины связаны с лихорадкой и экзогенными или эндогенными пирогенами, прямым действием самих микроорганизмов и активацией нескольких иммуновоспалительных медиаторов [40]. Но нельзя не учитывать и то обстоятельство, что и первичные формы головной боли тоже подвергаются клинической трансформации под влиянием новой коронавирусной инфекции. При этом ситуация пандемии, несомненно, накладывает свои ограничения и на стандартные протоколы терапии как по патофизиологическим, так и по организационно-социальным причинам. И это, безусловно, является поводом для дальнейших изучений данного вопроса.

Выводы

Таким образом, спектр неврологических нарушений, возникающих при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, является крайне широким и многообразным, что обусловлено множественными механизмами повреждения систем и органов при данной инфекции. Изучение этих механизмов и способов восстановления ЦНС после перенесенного заболевания SARS-CoV-2 представляет собой задачу, стоящую перед практической и теоретической неврологией, причем в ближайшие сроки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Niazkar HR, Zibaee B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020;41(7):1667-1671. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3
2. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017
3. World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report — 160.* Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 28 June 2020. Accessed Aug 27, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200628-covid-19-sitrep-160.pdf?sfvrsn=2fe1c658_2
4. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1549.e3-1549.e7. https://doi.org/0.1016/j.ajem.2020.05.024
5. Fan H, Tang X, Song Y, et al. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatr Dis Trea*t. 2020;16:1359-1367. https://doi.org/10.2147/NDT.S251173
6. Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420932036. https://doi.org/10.1177/1756286420932036
7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585.
8. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1752-1755. https://doi.org/10.1111/jth.14828
9. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. https://doi.org/10.1111/jth.14817
10. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-555. https://doi.org/10.1002/jmv.25728
11. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):726-730. https://doi.org/10.1002/jmv.2578

12. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhratsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;229(3):e13473. https://doi.org/10.1111/apha.13473
13. Yashavantha Rao HC, Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):786-790. https://doi.org/10.1002/jmv.25918
14. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A review of neurological complications of COVID-19. *Cureus*. 2020;12(5):e8192. https://doi.org/10.7759/cureus.8192
15. Tu H, Tu S, Gao S, et al. The epidemiological and clinical features of COVID-19 and lessons from this global infectious public health event. *J Infect*. 2020;81(1):1-9. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011
16. Tveito K. Cytokine storms in COVID-19 cases? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020;23:140. https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0239
17. Filatov A, Sharma P, Hindi F. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3):e7352. https://doi.org/10.7759/cureus.7352
18. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623
19. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1-9. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127
20. Scullen T, Keen J, Mathkour M, et al. Coronavirus 2019 (COVID-19) — Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. *World Neurosurg*. 2020;141:e437-e446. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192
21. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLDS, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: a systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020;37:27-32. https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.05.008
22. Azhideh A. COVID-19 Neurological Manifestations. *Int Clin Neurosci J*. 2020;7(2):54. https://doi.org/10.34172/icnj.2020.01
23. Reddy ST, Garg T, Shah C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: a review of the literature and case series. *Case Rep Neuro*l. 2020;12(2):199-209. https://doi.org/10.1159/000508958
24. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031
25. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19—associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020;296(2):119-120. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187
26. Xiang P, Xu XM, Gao LL, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv*. 2020;T202003.00015.
27. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062
28. Brüggemann R, Gietema H, Jallah B, et al. Arterial and venous thromboembolic disease in a patient with COVID-19: a case report. *Thromb Res*. 2020;191:153-155. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.046
29. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. https://doi.org/10.1136/bmj.m1091
30. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1549.e3-1549.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024
31. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3):e7352. https://doi.org/10.7759/cureus.7352
32. Benger M, Williams O, Siddiqui J, Sztriha L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun*. 2020;88:940-944. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.005
33. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect*. 2020;35:100669. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669
34. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7(5):e803. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000803
35. AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, et al. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: a case report and MRI findings. *Radiol Case Rep*. 2020;15(9):1591-1595. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.001
36. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J Neurol*. 2020;267(8):2196-2197. https://doi.org/10.1007/s00415-020-09934-w
37. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):335-338. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201955
38. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. https://doi.org/10.1111/jth.14817
39. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14. https://doi.org/10.3390/v12010014
40. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020; 127:104370. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370

Поступила 02.12.2020
Received 02.12.2020
Принята к печати 12.01.2021
Accepted 12.01.2021