

COVID-19-ИНФЕКЦИЯ: ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Улюкин И.М., Сечин А.А., Орлова Е.С., Шуклина А.А.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

телефон +7 921 926 16 21, адрес электронной почты igor_ulyukin@mail.ru

Резюме. В обзоре проведен анализ публикаций об особенностях психоневрологических нарушений в динамике COVID-19-инфекции с целью эффективного медико-психологического сопровождения лиц молодого возраста в ходе их динамического наблюдения и медико-психологического сопровождения. Ввиду увеличения количества сообщений о поражении центральной нервной системы при COVID-19 нынешняя эпидемия, вероятно, будет сопровождаться значительным увеличением распространенности лиц с долгосрочной когнитивной дисфункцией, влияющей на способность реконвалесцента вернуться к повседневной жизни, что требует комплексного подхода к реабилитационным мероприятиям.

Ключевые слова: лица молодого возраста, пандемия, SARS-CoV, COVID-19, поражение центральной нервной системы, психоневрологические нарушения, реабилитация, медико-психологическое сопровождение.

COVID-19-INFECTION: PSYCHONEUROLOGICAL DISORDERS IN THE DYNAMICS OF THE DISEASE

I.M. Ulyukin, A.A. Sechin, E.S. Orlova, A.A. Shuklina

Kirov Military Medical Academy of Russian Federation Defense Ministry,
Saint Petersburg, Russia.

Abstract. The review analyzes publications on the characteristics of neuropsychiatric disorders in the dynamics of COVID-19 infection in order to provide effective medical and psychological support for young people during their follow-up and medical and psychological support. Due to the increasing number of reports of central nervous system damage in COVID-19, the current epidemic is likely to be accompanied by a significant increase in the prevalence of individuals with long-term cognitive dysfunction, affecting the ability of the convalescent to return to daily life, which requires an integrated approach to rehabilitation measures.

Key words: young people, pandemic, SARS-CoV, COVID-19, central nervous system damage, neuropsychiatric disorders, rehabilitation, medical and psychological support.

Введение.

В декабре 2019 года в Ухане, Китай, возникла пандемия особо тяжелого острого респираторного синдрома COVID-19 (CoronaVirusDisease2019), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, которая привлекла внимание всего мира [1]. На фоне эпидемии COVID-19 необходимо отметить тот факт, что, по данным разных авторов, социальное дистанцирование, карантин (а также неуверенность в продолжительности карантина и требованиях к социальному дистанцированию), страх, одиночество, возможность либо потеря членов семьи или друзей, потеря работы и финансовая нестабильность вследствие социальных ограничений, чтение / прослушивание теле- и радиопередач о серьезности и заразности COVID-19, нежелательные изменения в расписании повседневной жизни могут вызвать у людей (членов их семей и населения в целом) психологический стресс, а также различные психиатрические и нейропсихиатрические проблемы.

Цель работы. Провести анализ публикаций об особенностях психоневрологических нарушений при COVID-19-инфекции с целью эффективного медико-психологического сопровождения в ходе динамического наблюдения у лиц молодого возраста.

Материалы и методы исследования. При проведении исследования использовались подобранные в соответствии с его целью научные публикации в материалах открытой печати, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.

Результаты. Известно, что в основном заболевание у человека вызывают семь типов коронавируса, четыре из которых протекают относительно легко, но три вызывают тяжёлую патологию: SARS (тяжелый острый респираторный синдром); MERS (ближневосточный респираторный синдром); вызвавший нынешнюю пандемию COVID-19 (в то время как другие встречаются ныне в виде единичных заболеваний) [2]. Генетическое сходство между SARS-CoV-2 и SARS-CoV составляет 79,5%, а его сходство с коронавирусом летучих мышей - 96% [3].

Коронавирусы человека (CoV) являются одной из нескольких групп вирусов, которые считаются потенциально нейротрофическими [4, 5]. В ходе предыдущих эпидемий отмечено, что респираторные коронавирусы могут проникать в спинномозговую жидкость и в мозг, поражая центральную нервную систему (ЦНС) менее чем за неделю [6]. Так, серия вскрытий жертв тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) после эпидемии 2003 года выявила последовательности генома SARS-CoV во всей коре и гипоталамусе [7]. У пациентов, инфицированных ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV), диффузные поражения были выявлены в

нескольких областях мозга, включая белое вещество и подкорковые области лобных, височных и теменных долей [8]. Предыдущие вспышки коронавирусов клинически были связаны со стойким нарушением легочной функции, мышечной слабостью, болью, усталостью, депрессией, тревогой, профессиональными проблемами и различной степени снижением качества жизни [9, 10].

Ранее были сделаны наблюдения, что неврологические осложнения при коронарновирусных заболеваниях могут проявиться после появления респираторных симптомов [11]. Так, тяжелая пневмония с последующей гипоксией ЦНС, приводит к усилению анаэробного метаболизма и вызывает неврологические расстройства (описано появление множественных демиелинизирующих поражений в мозге и позвоночнике больного – в отсутствие рассеянного склероза, вирусного энцефалита и бактериальных инфекций) [12]. Отсроченное повреждение ЦНС, по-видимому, опосредовано иммунной системой [13]. В настоящее время присутствие SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости подтверждено путем секвенирования генома, и показано, что COVID-19 может вызвать повреждение нервной системы [14]. Кроме того, отчеты о вскрытии показали отек ткани головного мозга и частичную дегенерацию нейронов у умерших пациентов [15].

Коронавирусы вызывают широкий спектр острых симптомов со стороны ЦНС, включая головные боли, эпилептические припадки, когнитивную дисфункцию, двигательные проблемы и нарушение сознания (иногда в тяжелой форме), а также могут способствовать респираторным затруднениям из-за вторжения в ствол мозга и через связанный с синапсом путь к сердечно-сосудистому центру [16; 17, 18]. Клинически это выражается в развитии у больных широкого спектра неврологических проявлений [19]: энцефалопатии, энцефалит, синдром Гийена-Барре, часто встречаются аносмия и агевзия (возникающие при отсутствии других клинических признаков), описаны и пациенты с инсультом, у которых часто наблюдались сосудистые поражения в контексте провоспалительного состояния гиперкоагуляции с повышенным содержанием С-реактивного белка, D-димера и ферритина. Более того, COVID-19 может проявлять симптомы, сходными с таковыми при внутричерепных инфекциях [20]: цефалгия, эпилепсия и нарушение сознания. Инсульт при COVID-19-инфекции может не зависеть от возраста больного и степени поражения легких, хотя цереброваскулярные нарушения преобладают у пациентов старше 50 лет [21].

Изначально пациенты, поражённые SARS-CoV-2, имеют симптомы респираторного заболевания различной степени тяжести, от субфебрильной температуры тела, легкого кашля до пневмонии и обширного поражения функций органов с уровнем смертности, по разным данным, от 2% до 4%. Более того, растущее число пациентов с COVID-19

сообщает о внезапной потере запаха (аносмия и дисгевзия) [22, 23]. Хотя при инфицировании SARS-CoV-2 неврологические нарушения наблюдались только в случае тяжелой формы COVID-19-инфекции [14, 18], вероятно, что и другие инфекционные патогены на этом фоне могут разрушить гематоэнцефалический барьер и вызвать клинические проявления неврологической патологии. На экспериментальной модели показано [24], как белок S1 вируса SARS-CoV-2 легко преодолевал гематоэнцефалический барьер, попадал в паренхиматозное пространство мозга, а также поглощался тканями легких, селезенки, почек и печени.

Важно подчеркнуть, что гиппокамп особенно уязвим для коронавирусной инфекции, что увеличивает вероятность постинфекционного ухудшения памяти и ускорения нейродегенеративных расстройств [25], поэтому скрининг ЦНС необходим для минимизации долгосрочных когнитивных последствий COVID-19, так как до 78% людей, перенесших острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) имели когнитивные проблемы после выписки, и примерно 50% из них – в течение двух лет (поэтому считается, что стойкие когнитивные расстройства, вероятно, будут обычным явлением у людей, перенесших тяжелые формы COVID-19, даже без очевидных неврологических проявлений на острой стадии болезни).

Исследования на модели животных указывают более конкретно на поражаемость гиппокампа и при респираторных некоронавирусных инфекциях [26], что оказывает пагубное влияние как на обучение, так и на пространственную ориентацию [27, 28]. Однако вопрос об ускорении дегенерации гиппокампа при поражении его разными вирусами остаётся пока нерешённым [25].

Распространение SARS-CoV-2 в ткани головного мозга, возможно, происходит через системную циркуляцию крови, как сообщается у пациентов, пострадавших от SARS-CoV [29]. В настоящее время считается, что SARS-COV-2 вызывает энцефалит через взаимодействие с белком ACE2 в эндотелии капилляров, вызывая увеличение выработки ангиотензина II и, как следствие, активацию иммунного ответа за счет усиления раздражителей. на рецепторе AT2R, что и вызывает повреждение сосудов, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера за счет высвобождения цитокинов и хемокинов [30].

Основными формами поражения ЦНС, связанными с CoV-инфекциями, считаются [31] вирусный энцефалит, инфекционно-токсическая энцефалопатия, острые цереброваскулярные заболевания (обусловленные синдромом «цитокинового шторма»), которые вызваны такими механизмами, как

а) прямое инфекционное воздействие;

б) вовлечения системы кровообращения (blood circulation pathway), что подразумевает разнос инфекции по всему телу кровью инфицированными мононуклеарными макрофагами и может увеличить проницаемость гематоэнцефалического барьера через продуцируемые цитокины, тем самым продвигая вирусы в мозг;

в) иммунная травма (развитие синдрома системного воспалительного ответа [32], так как здесь важна способность CoV-инфекции прямо поражать макрофаги, микроглию и астроциты в ЦНС, а также активировать клетки и индуцировать провоспалительное состояние);

г) нарушение CoV-вирусами и вирусом гриппа системы ангиотензин-превращающего фермента II, что может вызвать аномально повышенное кровяное давление, повысить риск церебрального кровоизлияния, а также повредить гематоэнцефалический барьер;

д) кроме того, характеристики гомеостаза клеток ЦНС также способствуют продолжению существования этих вирусов.

Есть мнение, что провоспалительное состояние, вызванное «цитокиновым штормом», в основном поддерживаемое белками IL1, IL-6 и TNF α , может быть ответственным за активацию глиальных клеток с последующей демиелинизацией [33].

Важно подчеркнуть, что присутствие и сохранение HCoV в мозге человека, вероятно, усугубляет хронические неврологические расстройства, такие как болезнь Паркинсона [34]. Уже опубликовано несколько клинических наблюдений относительно неврологических последствий текущей эпидемии COVID-19, включая сообщения о потере речи и понимания, энцефалопатии [35] и синдроме Гийена-Барре [36].

Возможные механизмы биологического развития неврологических и психиатрических поражений больных COVID-19 проанализированы Н. Li и соавторами [37].

Необходимо отметить, что после предыдущих эпидемий HCoV-инфекций среди населения в целом было зарегистрировано высокое количество психологических симптомов, особенно тревожности, депрессии, суицидального поведения и синдрома посттравматического стресса, независимо от инфекционного статуса и сохраняющаяся при последующем наблюдении [38, 39], при том, что тяжесть психологических симптомов была связана с тяжестью заболевания и функциональными нарушениями [40, 41].

Давно известно, что психические расстройства могут провоцироваться инфицированием и обычными респираторными вирусами [42, 43], однако только грипп «В» был связан с попыткой самоубийства у пациентов с сопутствующими расстройствами

настроения [44]. Клинически предыдущие вспышки коронавирусов были связаны, кроме стойкого нарушения дыхательной функции, с мышечной слабостью, усталостью, депрессией, тревогой, профессиональными проблемами на этом фоне, со снижением качества жизни различной степени выраженности [10].

Особенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 состоит в том, что заболевание передается незаметно и быстро, протекает в ряде случаев тяжело, и это объясняет высокую степень тревоги и страха в обществе, рост стигматизации и дискриминации больных [45]. О влиянии этой инфекции на суицидальные наклонности до развития эпидемии заболевания не сообщалось, но в настоящее время, по разным данным, стресс из-за пандемии, социальная изоляция, повышение уровня негативных эмоций (тревога, депрессия) и недостаток положительных эмоций делают людей более восприимчивыми к COVID-19-инфекции, в том числе и за счет развития связанного со стрессом состояния иммунодефицита, что может еще больше способствовать формированию расстройств психического здоровья. Безработица, финансовые проблемы вследствие эпидемии, домашнее насилие тоже могут быть причинами, связанными с увеличением суицидальности при инфекции COVID-19 [46]. С другой стороны, общая масштабность бедствия, длительность и неопределённость ситуации, значимость изменений, вносимых в повседневную жизнь каждого человека, создают эффект накопления травматического стресса, а это приводит к нарушению адаптационного резерва индивидуума. Так, отмечено, что «управляющие» галлюцинации могут быть первым проявлением COVID-19 [47].

В настоящее время нет четкого представления о профиле когнитивных дефицитов, вызванных COVID-19, хотя наиболее распространенными полагают проблемы с памятью, вниманием и обработкой информации, а также с исполнительской функцией; однако на этом фоне возможно развитие редких и / или трудно идентифицируемые синдромы, например, синдрома Балинта (англ. Balint's Syndrome, другие названия – синдром Балинта-Холмса, синдром оптической атаксии-взора-апраксии-симультанагнозии) [48].

Также отмечено, что обострение ранее существовавших неврологических заболеваний в ряде случаев происходит вследствие COVID-19, и есть данные о том, что эти сопутствующие заболевания могут утяжелять приобретенный COVID-19 [49].

Заключение.

По масштабам и серьезности нынешняя пандемия COVID-19 по воздействию коронавирусной инфекции на психическое здоровье человека не имеет аналогов в современном обществе. Хотя в настоящее время основное внимание уделяется ведению острых заболеваний, в ближайшем будущем внимание будет обращено на долгосрочное

наблюдение последствий COVID-19–инфекции, так как неизвестно, как долго продлятся когнитивные, поведенческие и эмоциональные проблемы у переболевших людей и их окружения (с учётом их этно–культуральных особенностей).

В отношении реконвалесцентов отмечено, что, хотя у большинства пациентов (более 80%) болезнь протекает в относительно легкой форме и может лечиться самостоятельно без госпитализации [50, 51], на примере госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 показано, что и через три месяца после заражения многие реконвалесценты все еще испытывают множественные симптомы, что свидетельствует о пост-COVID-19 синдроме [52]. Разные авторы выделяют до 29 симптомов пост-ковидного синдрома, куда включают проблемы с дыханием (одышка, кашель), сердечно-сосудистые симптомы (стеснение в груди, боль в груди, сердцебиение), общие симптомы (усталость, жар, боль), неврологические симптомы (головокружение, головная боль, расстройства сна, когнитивные нарушения - «мозговой туман», потеря концентрации, проблемы с памятью), симптомы периферической нейропатии («уколы иглами», онемение), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея, анорексия и снижение аппетита у пожилых людей), мышечно-скелетные симптомы (боли в суставах, мышечные боли), психологические / психиатрические симптомы (проявления депрессии, тревоги, делирий у пожилых людей), поражения ЛОР–органов (шум в ушах, боль в ушах, боль в горле, головокружение, потеря вкуса и / или запаха), дерматологические симптомы (кожные высыпания); затяжные симптомы COVID-19, которые длятся от четырех до 12 недель, считается «продолжающимся симптоматическим COVID-19», и полагают, что они показывают связь со многими клинически значимыми исходами, включая низкое качество жизни [53]. К тому же, в ряде случаев описанные симптомы могут также ограничивать способность пациентов выполнять повседневную деятельность, включая личный уход (например, мытье, одевание, пользование туалетом, прием пищи) [54].

Небольшой объем информации, доступной в результате исследований на животных и предыдущих респираторных эпидемий, свидетельствует не только о том, что НCoV могут влиять на мозг, но и о том, что последующее влияние на когнитивные функции может сохраняться в течение длительного периода после выздоровления. Для COVID-19–поражённых людей, уже страдающих расстройствами ЦНС, последствия могут быть еще более изнурительными. В то время как новые случаи хорошо охарактеризованных неврологических расстройств на фоне текущей эпидемии могут быть относительно легко идентифицированы, сохраняющиеся после болезни субклинические расстройства (например, легкая когнитивная дисфункция, избирательные нарушения памяти и речи, обострение ранее существовавших дегенеративных невропатологий, таких как сосудистая

деменция и т.д.) требуют когнитивного и психологического скрининга всех пациентов, перенесших COVID-19, с целью охарактеризовать нейропсихологические изменения и потребности таких людей. Это обусловлено тем, что как ранее показано в отношении психологического стресса при MERS и SARS [55], до 70% людей с подтвержденным MERS во время госпитализации демонстрировали психиатрические симптомы, включая психоз и галлюцинации, а в случае SARS психические нарушения были диагностированы у 59% пациентов (которые в трети случаев сохранялись через 2–3 года после перенесенной болезни); члены семьи и лица, осуществлявшие уход за больными и переболевшими, также испытывали стресс, беспокойство и проблемы с настроением и сном, и это усугублялось, в частности, ограничениями на посещение пострадавших в больнице.

Есть мнение, что выявлению механистической связи между коронавирусной инфекцией и неврологическими заболеваниями будет способствовать недавнее создание мышиных моделей COVID-19, которые позволят оценить взаимодействие между вирусной патологией и нейродегенерацией и предоставят ресурсы для разработки новых методов лечения [56], так как эти модели будут дополняться накоплением информации о дебюте и клиническом прогрессировании заболевания, особенно в общей практике, что будет иметь решающее значение для реализации будущих программ скрининга и лечения на популяционном уровне.

Считается, что в ближайшее время упор будет постепенно смещаться в сторону реабилитационных мероприятий у переболевших COVID-19-инфекцией, так как отмечено, что это заболевание может оказать серьезное влияние на физическое, когнитивное, психическое и социальное состояние здоровья, в том числе у пациентов, перенесших легкую форму заболевания [57]. В частности, ввиду огромного числа переболевших, которым требуется диспансерно-динамическое наблюдение, в качестве простого и воспроизводимого инструмента для наблюдения за пациентами, страдающими от медленного или неполного выздоровления, для управления медицинскими ресурсами и стандартизации исследовательских усилий предложена шкала «Функционального статуса после COVID-19», которая предполагает оценку состояния реконвалесцентов при выписке из больницы, через 4 и 8 недель после выписки для мониторинга прямого выздоровления и через 6 месяцев для оценки функциональных последствий (в России эта методика пока не адаптирована) [58].

Ввиду увеличения количества сообщений о поражении ЦНС при COVID-19 нынешняя эпидемия, вероятно, будет сопровождаться значительным увеличением количества пораженных лиц с долгосрочной когнитивной дисфункцией, которая влияет на

способность реконвалесцента полноценно вернуться к повседневной жизни, что, вероятно, будет обусловлено не только поведенческими последствиями неврологических расстройств, напрямую связанных с вирусом, но и вторичными (по отношению к повреждению других органов и систем) психическими нарушениями, а также усугублением ранее существовавших когнитивных проблем; однако число таких людей в настоящее время не установлено. Исследования же когнитивной дисфункции, проведенные в ходе предыдущих эпидемий, слишком немногочисленны, чтобы делать оценки на уровне популяции.

В настоящее время выздоровление от COVID-19 основном определяют с точки зрения ремиссии респираторных симптомов, поэтому важно проводить тщательную дифференциальную диагностику с целью отличить неспецифические осложнения перенесенного тяжелого заболевания (например, гипоксическую энцефалопатию и невропатию после интенсивной терапии) от тех, которые прямо или косвенно вызваны собственно коронавирусом (включая проявления инфекционного, параинфекционного и постинфекционного энцефалита, состояния гиперкоагуляции, приводящие к инсульту и острым невропатиям). Распознавание неврологического заболевания, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с легкой или бессимптомной формой респираторной инфекцией может оказаться сложной задачей, особенно если первичное заболевание COVID-19 возникло раньше, чем у этих пациентов развилось обострение или манифестация серьезных неврологических заболеваний. Вместе с тем, тенденция высокой распространенности мультиморбидности у таких пациентов может способствовать увеличению риска зависимости от медицинской помощи [59]. Поэтому полагают, что реабилитационные мероприятия потребуют комплексного взаимодействия специалистов различных направлений, а создание новых лекарств от COVID-19 должно быть нацелено на подавление репликации вирусов, цитокиновый шторм и гипервоспалительные реакции, чтобы уменьшить острое повреждение легких, органную недостаточность, нейровоспаление и психологический стресс, так как выявлены биологические факторы развития депрессии, тревоги, психических нарушений, и посттравматического стрессового расстройства, вызванных пандемическим стрессом [37, 60]. Этой же цели служит использование иммунного питания и пищевых добавок с противовоспалительными, противовирусными и антиоксидантными свойствами, которые усиливают защитные иммунные реакции, может быть полезным для предотвращения или снижения тяжести заболевания в процессе медикаментозного лечения и реабилитационных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Супотницкий, М.В. Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии / М.В. Супотницкий // Вестник войск РХБ защиты. – 2020. – Т. 4. № 3. – С. 338–373.
2. Wilson, B.A. Neuropsychological consequences of Covid-19 / B.A. Wilson, S. Betteridge, J. Fish // Neuropsychological Rehabilitation. – 2020. – Vol. 30, № 9. – P. 1625-1628.
3. Wu, A. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China / A. Wu, Y. Peng, B. Huang [et al.] // Cell Host Microbe. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 325-328.
4. Tsai, L.K. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome / L.K. Tsai, S.T. Hsieh, Y.C. Chang // Acta Neurol.Taiwan. – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 113-19.
5. Saad, M. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia / M. Saad, A.S. Omrani, K. Baig [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – № 29. – P. 301-06.
6. Bohmwald, K. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections / K. Bohmwald, N.M.S. Gálvez, M. Ríos, A.M. Kalergis // Front. Cell Neurosci. – 2018. – № 12. – P. 386.
7. Gu, J. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS / J. Gu, E. Gong, B. Zhang [et al.] // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 202, № 3. – P. 415-24.
8. Arabi, Y.M. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) / Y.M. Arabi, A. Harthi, J. Hussein [et al.] // Infection. – 2015. – Vol. 43, № 4. – P. 495-501.
9. Tansey, C.M. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome / C.M. Tansey, M. Louie, M. Loeb [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167, № 12. – P. 1312-20.
10. Ngai, J.C. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status / J.C. Ngai, F.W. Ko, S.S. Ng [et al.] // Respirology. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 543-550.
11. Kim, J.E. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome / J.E. Kim, J.H. Heo, H.O. Kim [et al.] // J. Clin. Neurol. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 227-233.
12. Zanin, L. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions / L. Zanin, G. Saraceno, P.P. Panciani [et al.] // Acta Neurochir. (Wien). – 2020. – Vol. 162, № 7. – P. 1491-1494.

13. Klein, R.S. Infectious immunity in the central nervous system and brain function / R.S. Klein, C. Garber, N. Howard // *Nat. Immunol.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 132-141.
14. Moriguchi, T. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 / T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – № 94. – P. 55-58.
15. Xu, Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420-422.
16. Gandhi, S. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? / S. Gandhi, A.K. Srivastava, U. Ray, P.P. Tripathi // *ACS Chem. Neurosci.* – 2020. – Vol. 11, № 10. – P. 1379-1381.
17. Li, Y.C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.C. Li, W.Z. Bai, T. Hashikawa // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 552-555.
18. Mao, L. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 683-690.
19. Ellul, M.A. Neurological associations of COVID-19 / M.A. Ellul, L. Benjamin, B. Singh [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 9. – P. 767-783.
20. Caso, F. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? / F. Caso, L. Costa, P. Ruscitti [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 102524.
21. Ashrafi, F. COVID-19-related strokes in adults below 55 years of age: a case series / F. Ashrafi, A. Zali, D. Ommi [et al.] // *Neurol Sci.* – 2020. – Vol. 41, № 8. – P. 1985-1989.
22. Giacomelli, A. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study / A. Giacomelli, L. Pezzati, F. Conti [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 889-890.
23. Cherry, G. Loss of smell and taste: a new marker of COVID-19? Tracking reduced sense of smell during the coronavirus pandemic using search trends / G. Cherry, J. Rocke, M. Chu [et al.] // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2020. – Vol. 18, № 11. – P. 1165-1170.
24. Rhea, E.M. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice / E.M. Rhea, A.F. Logsdon, K.M. Hansen [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 368-378.
25. Ritchie, K. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? / K. Ritchie, D. Chan, T. Watermeyer // *Brain Commun.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – fcaa069.

26. Jacomy, H. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice / H. Jacomy, G. Fragoso, G. Almazan [et al.] // *Virology*. – 2006. – Vol. 349, № 2. – P. 335-46.
27. Sy, M. Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice / M. Sy, M. Kitazawa, R. Medeiros [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178, № 6. – P. 2811-22.
28. Hosseini, S. Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function / S. Hosseini, E. Wilk, K. Michaelson-Preusse [et al.] // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 38, № 1–2. – P. 3060-3080.
29. Netland, J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 / J. Netland, D.K. Meyerholz, S. Moore [et al.] // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82, № 15. – P. 7264-75.
30. Kleiton de Sousa, A. SARS-CoV-2-mediated encephalitis: Role of AT2R receptors in the blood-brain barrier / A. Kleiton de Sousa, D. de Aguiar Magalhães, J. dos Santos Ferreira, A.L. dos Reis Barbosa // *Medical Hypotheses*. – 2020. – № 144. – P. 110213.
31. Wu, Y. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu, X. Xu, Z. Chen [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – № 87. – P. 18-22.
32. Chen, C. [Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019] / C. Chen, X.R. Zhang, Z.Y. Ju, W.F. He // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. – 2020. – Vol. 36, № 6. – P. 471-475 [Article in Chinese].
33. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033-1034.
34. Fazzini, E. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease / E. Fazzini, J. Fleming, S. Fahn // *Mov. Disord.* – 1992. – Vol. 7, № 2. – P. 153-8.
35. Filatov, A. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy / A. Filatov, P. Sharma, F. Hindi, P.S. Espinosa // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – e7352.
36. Zhao, H. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? / H. Zhao, D. Shen, H. Zhou [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 383-384.

37. Li, H. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection / H. Li, Q. Xue, X. Xu // *Neurotox. Res.* – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 1-7.
38. Du, L. A report of 4 cases of severe acute respiratory syndrome patients with suicide tendency / L. Du, J. Zhao, Y. Shi [et al.] // *Academic Journal of Second Military Medical University.* – 2003. – № 24. – P. 636–637.
39. Jeong, H. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome / H. Jeong, H.W. Yim, Y.J. Song [et al.] // *Epidemiol. Health.* – 2016. – № 38. – e2016048.
40. Mak, I.W.C. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors / I.W.C. Mak, C.M. Chu, P.C. Pan [et al.] // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 31, № 4. – P. 318-26.
41. Wing, Y.K. Mental health impact of severe acute respiratory syndrome: a prospective study / Y.K. Wing, C.M. Leung // *Hong Kong Med. J.* – 2012. – Vol. 18, S.3. – P. 24-7.
42. Daussy, H. Réactivations postgrippales de la psychose maniaque dépressive [Post-influenzal reactivation of manic depressive psychosis] / H. Daussy, F. Mars // *Ann. Med. Psychol. (Paris).* – 1953. – Vol. 111, № 25. – P. 667-672 [Article in French].
43. Fabiani, P. Varie sindromi neuropsichiatriche post-influenzali [Various post-influenzal neuropsychiatric syndromes] / P. Fabiani, L. Mazzanti // *Riv. Patol. Nerv. Ment.* – 1959. – № 80. – P. 402-414 [Article in Italian].
44. Okusaga, O. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts / O. Okusaga, R.H. Yolken, P. Langenberg [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2011. – Vol. 130, № 1-2. – P. 220-225.
45. Brooks, S.K. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence / S.K. Brooks, R.K. Webster, L.E. Smith [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10227. – P. 912–920.
46. Shoib, S. Factors associated with COVID-19 outbreak-related suicides in India / S. Shoib, S. Nagendrappa, O. Grigo [et al.] // *Asian J. Psychiatry.* – 2020. – № 53. – P. 102223.
47. Mirza, J. Command Suicidal Hallucination as Initial Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Case Report / J. Mirza, A. Ganguly, A. Ostrovskaya [et al.] // *Psychosomatics.* – 2020. – Vol. 61, № 5. – P. 561-564.
48. Panico, F. Balint-Holmes syndrome due to stroke following SARS-CoV-2 infection: a single-case report / F. Panico, A. Arini, P. Cantone [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 41, № 12. – P. 3487-3489.

49. Louapre, C. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis / C. Louapre, N. Collongues, B. Stankoff [et al.] // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77, № 9. – P. 1079-1088.
50. Lechien, J.R. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 / J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, S. Place [et al.] // J. Intern. Med. – 2020/ – Vol. 288, – № 3. – P. 335-344.
51. Lapostolle, F. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study / F. Lapostolle, E. Schneider, I. Vianu [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. 813-817.
52. Goërtz, Y.M.J. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? / Y.M.J. Goërtz, M. Van Herck, J.M. Delbressine [et al.] // ERJ Open Res. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 00542-2020.
53. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 6. – P. 603-605.
54. Belli, S. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalization / S. Belli, B. Balbi, I. Prince [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56, № 4. – P. 2002096.
55. Ritchie, K. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? / K. Ritchie, D. Chan, T. Watermeyer // Brain Commun. – 2020. – Vol. 2, № 2. – fcaa069.
56. Sun, J. Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment / J. Sun, Z. Zhuang, J. Zheng [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 182, № 3. – P. 734-743.
57. Simpson, R. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection / Simpson R., Robinson L. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. – 470-474.
58. Klok, F.A. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 / F.A. Klok, G.J.A.M. Boon, S. Barco [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001494.
59. Koller, D. Multimorbidity and long-term care dependency – A five-year follow-up / D. Koller, G. Schön, I. Schäfer [et al.] // BMC Geriatr. – 2014. – № 14. – P. 70.
60. Steenblock, C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis / C. Steenblock, V. Todorov, W. Kanczkowski [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2020. – Vol. 25, № 8. – P. 1611-1617.