научно-практический журнал

Кыргызстандын Саламаттык Сактоо 2021, № 3, б. 8-15 https://doi.org/10.51350/zdravkg20219318

Здравоохранение Кыргызстана 2021, № 3, c. 8-15 https://doi.org/10.51350/zdravkg20219318

Health care of Kyrgyzstan 2021, no 3, pp. 8-15 https://doi.org/10.51350/zdravkg20219318

УДК [616.8:616.98:578.834.1]-092-07

COVID- 19догу нерв системасынын жабыркоосунун патофизиологиялык жана клиникалык аспектилери

Автор, 2021

Э.М.МАМЫТОВА

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекетик Медициналык Академия, Бишкек, Кыргыз Республикасы

КОРУТУНДУ

COVID-19 дем алуу жолдорунун жабыркашы жана башка органдар менен тутумдардын жабыркашы менен мүнөздөлөт. Анын бирден бир көбүрөөк клиникалык көрүнүштөрүнүн бири неврологиялык симптомдор. Байкоодо бүгүнкү күндө COVID-19дун эң белгилүүсү болуп, неврологиялык жабыркоолор көрсөтүлгөн. Эң көп неврологиялык көрүнүштөрдүн ичинен миалгия, баш оору, энцефалопатия, баш айлануу, дизгевзия жана аносмия белгиленет. Менингит, энцефалит, энцефаломиелит, геморрагиялык некроздоочу энцефалопатия жана Гийен-Барре синдрому сыяктуу башка абалдарды беригип татаалдашкан COVID-19ге киргизсе болот. Кабылдагыч АПФ 2 менен SARS-CoV2 байланышынын жогорку окшоштугунун негизинде болгон ортомчу нейроинвазия COVID-19дун негизинде жатуучу патофизиологиялык аспектилер келтирилген.

Ачкыч сөздөр: COVID-19, нерв системасынын жабыркашы, нейроинвазия механизмдери, патофизиология, неврологиялык көрүнүштөр жана татаалдашуулар.

АВТОР ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ:

Мамытова Э.М. - https://orgcid.org/0000-0002-4322-5555

КАНТИП ЦИТАТА КЕЛТИРСЕ БОЛОТ:

Мамытова Э.М., КОВИД - 19догу нерв системасынын жабыркоосунун патофизиологиялык жана клиникалык аспектилери. Кыргызстандын Саламаттык Сактоо 2021, № 3, б. 8-15; https://doi.org/10.51350/zdravkg20219318

КАТ АЛЫШУУ УЧУН: Мамытова Элмира Миталиповна, медицина илимдеринин доктору, доцент, И.К. Ахунбаев атындагы КММАнын акад, Мурзалиев А.М. атындагы неврология жана клиникалык генетика кафедрасынын башчысы, дареги: Кыргыз Республикасы, Бишкек шаары, Ахумбаева көчөсү 92, https://orgcid.org/0000-0002-4322-5555, e-mail: elmiramamytova@yahoo.com, байланыш тел.: +(996) 551 (500, 777) 325314.

Патофизиологические и клинические аспекты поражения нервной системы при COVID-19

Автор, 2021

Э.М.МАМЫТОВА

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахумбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Каржылоо. Изилдөө демөөрчүлүк колдоосуз жүргүзүлдү. Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

РЕЗЮМЕ

COVID-19 характеризуется тем, что вызывает как поражение дыхательных путей, так и поражение других органов и систем. Одним из частых его клинических проявлений является неврологическая симптоматика. В обзоре представлены наиболее известные на сегодняшний день неврологические проявления COVID-19. Среди наиболее частых неврологических проявлений выделяют миалгии, головные боли, энцефалопатия, головокружение, дисгевзия и аносмия. Другие состояния такие как менингиты, энцефалиты, энцефаломиелиты, геморрагические некротизирующие энцефапатии и синдром Гийена-Барре можно отнести к COVID-19, ассоциированным осложнениям. Приводятся патофизиологические аспекты, лежащие в основе COVID-19 опосредованой нейроинвазии, в основе которой лежит высокая афинность связывания SARS-CoV2 с рецептором АПФ2.

Ключевые слова: COVID-19, поражение нервной системы, механизмы нейроинвазии, патофизиология, неврологические проявления и осложнения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Мамытова Э.М. - https://orgcid.org/0000-0002-4322-5555

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мамытова Э.М. Патофизиологические и клинические аспекты поражения нервной системы при КОВИД-19. Здравоохранение Кыргызстана 2021, № 3, с. 8- 15; https://doi.org/10.51350/zdravkg20219318

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ: Мамытова Элмира Миталиповна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии и клинической генетики им. акад. Мурзалиева А.М. КГМА им. И.К. Ахунбаева, адрес : Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Axyмбаева 92, https://orgcid.org/0000-0002-4322-5555, e-mail: elmiramamytova@yahoo.com, конт. тел.: +(996) 551 (500, 777) 325314.

Pathophysiological and Clinical aspects of Nervous System affection in COVID-19

Author, 2021

E.M.MAMYTOVA

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic

ABSTRACT

COVID-19 disease is characterized by respiratory ways and other organs and system affection. One of frequent clinical manifestation is neurological dysfunction. There is presented the most known up-to day COVID-19 associated neurological disorders in this review. Among the most common neurological manifestations are myalgias, headaches, encephalopathy, dizziness, dysgeusia and anosmia. Other conditions such as meningitis, encephalitis, encephalomyelitis, hemorrhagic necrotizing encephapathy and Guillain-Barré syndrome can be attributed to COVID-19 associated complications. The pathophysiological aspects underlying COVID-19 mediated neuroinvasion, which are based on the high affinity of binding of SARS-CoV2 to the ACE2 receptor, are presented.

Key words: COVID-19, nervous system affection, neuroinvasion mechanisms, pathophysiology, clinical manifestation and complications.

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Mamytova E.M. - https://orgcid.org/0000-0002-4322-5555

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamytova E.M. Pathophysiological and Clinical aspects of Nervous System affection in COVID-19. Health care of Kyrgyzstan 2021, no 3, pp. 8-15; https://doi.org/10.51350/zdravkg20219318

FOR CORRESPONDENCE: Mamytova Elmira Mitalipovna, Med.Sc., Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Clinical Genetics. acad. Murzalieva A.M. KSMA them. I.K. Akhunbaeva, adress: Kyrgyz Republic, Bishkek, Akhumbayeva 92, https://orgcid.org/0000-0002-4322-5555, e-mail: elmiramamytova@yahoo.com, c.tel.: + (996) 551 (500, 777) 325314.

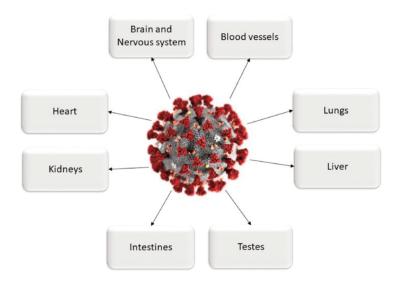


Рис. 1. Органы-мишени, которые поражает вирус SARS-CoV-2. [3] **Rice. 1.** Target organs affected by SARS-CoV-2 virus. [3]

Коронавирусная болезнь (COVID-19) вызывается новым вирусом - коронавирусом 2 типа тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). С момента своего недавнего открытия в Ухане (Китай), коронавирусная болезнь распространилась по всему миру, и к настоящему времени на 26 марта 2021 года зарегистрировано свыше 125 млн случаев заболевания по всему миру; более 2,7 млн человек скончалось от осложнений и тяжелого течения; в Кыргызстане зафиксировано 88163 подтвержденных случаев COVID -19, из них – 1497 умерших [1,2]. B связи с чем коронавируская болезнь по праву была называна «пандемией». COVID-19 уникален по своей природе, поскольку это - полиорганное заболевание, которое протекает в том числе и с поражением центральной и периферической нервных систем. Патогенез болезни до настоящего времени остается не до конца изученным, так как вирус мутирует и открываются новые его свойства. Так как вирус первыми «встречают» органы дыхания, то первые клинические проявления (наряду с общеинфекционными) наблюдаю тся именно в них и представлены от легких катаральных явлений до тяжелой двухсторонней пневмонии и острого респираторного дисстресс-синдрома. Наряду с поражением НС можно выделить гематологические, кардиоваскулярные, урологические, гастроинтестинальные, гепатобилиарные, эндокринные, офтальмологические, дерматологические проявления. Действие вируса на эти системы имеет как прямое воздействие, так и иммунноопосредованное (рис. 1).

Общий патогенез

Вирус SARS-Cov2 проникает в клетку-мишень через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 типа, который экспрессируется в клетках различных органов при участии сериновых и других протеаз TMPRSS2.

Последние исследования показали более высокую афинность связывания SARS-CoV2 с рецептором АПФ2 по сравнению с SARS-CoV, чем можно объяснить более высокую контагиозность больных с COVID-19. Ключевые механизмы которые могут играть роль в патогенезе мультиорганного поражения, вторичного по отношению к короновирусной инфекции — это прямое токсическое действие вируса, повреждение эндотелия и протромбогенное воспаление, дисрегуляция иммунного ответа и дизрегуляция ренин-ангиотензин-альдестороновой системы (PAAC) (рис. 2) [4]. Но важность этих механизмов в патогенезе инфекции еще до конца понятна.

Вирус SARS-CoV2 входит в клетку хозяина посредством связывания шипикового (S) протеина с рецептором АПФ2 в присутствии TMPRSS2. Предполагаемые механизмы для инфекции, вызванной КОВИД-19 включают: 1) прямое повреждающее действие вируса на клетку; 2) дисфункция РААС вследствие вхождения вируса в клетку путем связывания с рецептором АПФ2, что приводит к уменьшению утилизации ангиотензина I и ангиотензина II; 3) повреждение энделиальных клеток и тромбовоспаление и 4) дизрегуляция иммунного ответа и «гипервоспаление», вызванное ингибированием системы интерферонов в ответ на сигналы вируса SARS-CoV2.

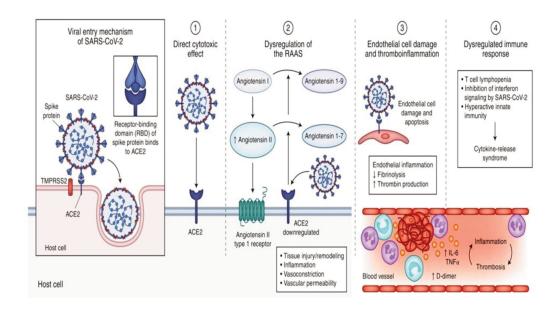


Рис.2. Патофизиология КОВИД-19. **Fig. 2.** Pathophysiology of COVID-19.

Возможные пути нейроинвазии

Как вирус попадает в центральную нервную систему, все еще остается предметом споров. Один из возможных путей проникновения - через обонятельный нерв. Экспериментальные исследования с использованием трансгенных мышей предполагают, что SARS-CoV и MERS-CoV могут проникать в центральную нервную систему интраназально через обонятельный нерв. Попадая в головной мозг, они могут распространяться на таламус и ствол мозга, две области, которые вовлекаются при заражении коронавирусом [5]. Однако отдельные авторы, оценивающее специфические рецепторы в слизистой оболочке носа, предполагают, что SARS-CoV2 может достигать мозга через механизмы, не зависящие от аксонального транспорта через обонятельные сенсорные нервы [6]. Другая теория предполагает, что если SARS-CoV-2 получит доступ к общему кровообращению, он потенциально может вторгнуться в мозговой кровоток, что продолжит дальнейшее распространение вируса. Этому может способствовать взаимодействие белка SARS-CoV-2 S и рецептора АПФ2 эндотелия капилляров. После связывания с которыми вирус может инфицировать и повредить эндотелий капилляров, тем самым облегчая проникновение вируса в головной мозг [7].

SARS-CoV-2 также может опосредованно вызвать повреждение центральной нервной системы. Вирусу не обязательно проникать в мозг, чтобы вызвать повреждение; он может активировать иммунный ответ, который вызывает последующее повреждение

нервной ткани. Сообщается, что SARS-CoV-2 вызывает массовое высвобождение цитокинов, этот синдром, известный как «цитокиновый шторм» запускает последующие эффекты этого иммунного ответа, которые включают: повреждение эндотелия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и нарушение церебральной саморегуляции (рис.3)[8].

А- виремия: распространение SARS-CoV-2 в организме посредством кровеносной системы. **В** — нейроинвазия при участии кровотока и/или верхних носовых путей, через которые вирус достигает гематоэнцефалического барьера, а затем и мозговых структур. **С-** связывание вируса и инвазия в клетки через рецептор АПФ2. **Д-** внедрение SARS-CoV-2 через рецептор АПФ 2 в органы-мишени (которые экспрессируют данный рецептор) при участии шипикового протеина (указан голубым цветом) [3].

Особенности неврологических проявлении при COVID-19.

Поскольку знания о SARS-CoV-2 и о им вызванных клинических проявлениях продолжают расти, анализ литературных источников показывает, что у значительного числа инфицированных пациентов проявляются неврологические симптомы, а данные об их серьезности и продолжительности возрастают. Тем не менее, частота этих проявлений и связанных с ними факторов риска остаются неясными [9].

Неврологические симптомы наблюдаются у большинства госпитализированных пациентов и встречаются в 87,3% случаев [5].

По данным других авторов частота невроло-

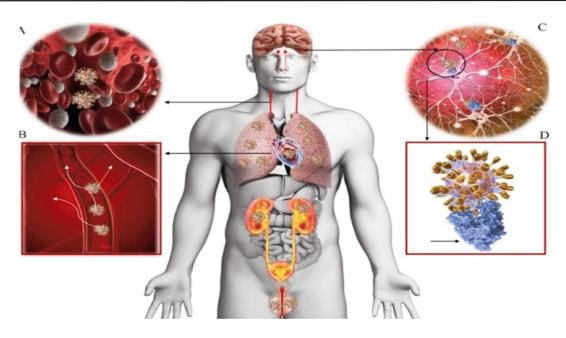


Рис.3. Пути распространения вируса SARS-CoV-2 в органы, включая HC.

Fig. 3. Ways to spread the virus SARS-CoV-2 to organs, including NS.

гических проявлений COVID-19 колеблется в пределах от 36,4% для Китая и 57,4% - для Европы [10].

Различия в частотах могут быть вызваны генетическими факторами, включая полиморфизм экспрессии вирусного рецептора АПФ2 в нервной системе и, возможно выриациями штамма SARS — CoV -2 [11].

Наиболее частыми неврологическими проявлениями были: миалгии (228,4%), головные боли (192,3%), энцефалопатия (162,3%), головокружение (151,3%), дисгевзия (81,5%) и аносмия (11,4%). Авторами был проведен анализ клинической картины 509 больных с поддтвержденным КОВИД-19 в сети больниц г. Чикаго, США. У исследованных больных еще достаточно частой жалобой была общая усталость (42,9%) [10].

Следует отметить, что отдельные симптомы встречаются чаще у молодых пациентов, такие как миалгия, головная боль или головокружение, тогда как другие - как признаки энцефалопатии имеют место чаще в старшей возрастной группе. Также не отмечается зависимости между появлением неврологических симптомов до поступления в стационар на фоне приема таких лекарственных средств как ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина 2, кортикостероидов или иммунодепрессантов [12].

Возникновение неврологических симптомов в зависимости от периода заболевания можно разделить на ранние и поздние. К ранним неврологическим симптомам можно отнести: потерю обоняния и вкуса, головную боль и миалгию. К поздним — нарушения

когнитивного статуса, острые нарушения мозгового кровообращения, состояния, связанные с нейрональной демиелинизацией. Другие состояния такие как менингиты, энцефалиты, энцефаломиелиты, геморраги ческие некротизирующие энцефапатии и синдром Гийена-Барре правильно было бы отнести к COVID-19, ассоциированным осложнениям [3].

Неврологические проявления COVID-19 напрямую не коррелируют с тяжестью коронавирусной инфекции, но являются облигатными при тяжелом течении инфекции с сопутствующим использованием искусственной вентиляции легких. Анализ источников позволяет позволяет отметить, также нет четкой связи неврологических симптомов с периодом заболевания, т.е. неврологические симптомы могут появиться как до общеинфекционных симптомов, так вместе с ними или же после них. Иногда они вообще могут являться единственным проявлением нейроинвазии SARS-CoV-2 [3].

Имеется определенная зависимость неврологических симптомов с лабораторными показателями. Например, пациенты с энцефалопатией имеют болеефалопатией были, в основном, пожилыми пациентами мужского пола с сопутствующими сердечнососудистыми заболеваниями и тяжелой инфекцией с признаками системного воспаления и полиорганной недос таточностью. Развитию энцефалопатии способствали много факторов, помимо вышесказанных - коагулопатия, прямая нейроинвазия вируса, эндотелиит, а также воздействие седативных и обезболивающих лекарственных препаратов [13].

Ишемический инсульт - еще одно клиническое проявление, которое может наблюдаться у пациентов с инфекцией COVID-19. Он может возникать вторично вследствие синдрома "цитокинового шторма" [51], на фоне повреждения эндотелия, диссеминированного внутрисосудистого свертывание и нарушения церебральной ауторегуляции. Через рецептор АПФ2 эндотелия сосудов обширная инвазия вируса в эндотелий сосудов, очевидно, способствует развитию обширного эндотелиита, который в свою очередь, увеличивает риск развития тромбоза, ведущего к ишемическому инсульту. У тяжелобольных пациентов с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 часто наблюдается повышенный уровень D-димера, продукта разложения фибрина, последний как известно служит маркером дисфункциональной активации системы свертывания крови, например, при остром ишемическом инсульте. Тем не менее, наблюдается сход ство распространенности инсульта у пациентов с COVID-19 и пациентов без COVID-19 [14].

Для случаев внутримозгового кровоизлияния, связанного с КОВИД-19, существует несколько возможных объяснений. Известно, что экспрессия и способность рецептора АПФ2 снижать артериальное давление нарушается у пациентов с артериальной гипертензией. При инфекции SARS-CoV-2 присутствие белка S может еще больше снизить экспрессию и функцию белков АПФ2. Это потенциально может привести к неконтролируемой гипертензии, разрыву артериальной стенки и кровоизлиянию в мозг у инфицированных пациентов. Более того, вирус распространяется внутри микрососудов головного мозга, что, как известно, приводит к последующеему повреждению эндотелиальных клеток капилляров мозга, что в итоге может привести к повреждению стенки сосудов, достаточному для того, чтобы вызвать паренхиматозное кровоизлияние [4] Помимо вышес казанного, у пациентов с COVID-19 также сообщалось о тромбоцитопении и коагулопатии, которые сами по себе являются факторами, способствующими развитию вторичного паренхиматозного кровоизлияния в мозг [15].

До сих пор неизвестно, как COVID-19 вызывает энцефаломиелит. Считается, что как только вирусные частицы попадают в среду нейрональной ткани, их взаимодействие с рецепторами АПФ2 в нейронах может инициировать цикл вирусного почкования, сопровождающийся повреждением нейронов.

Это может происходить без признаков значительного системного воспаления [16]. В других случаях это может вызвать острую воспалительную демиелинизацию, приводящую к острому диссеминированному энцефаломиелиту, что было описано в одном случае COVID-19, а ранее - в MERS-CoV [17].

Известно также, что COVID-19 вызывает острый геморрагический энцефалит по механизму "цитокинового шторма". Острый геморрагический лейкоэнце фалит - редкое демиелинизирующее заболевание, которое обычно заканчивается летальным исходом; лечение в палате интенсивной терапии, применение высоких доз кортикостероидов, иммуноглобулинов, плазмафереза и дегидратирующих агентов улучшали клинические исходы только у немногих пациентов [18].

Обзор литературных данных позволил выделить три нейроиммуноопосредованных состояния, связанных с инфекцией COVID-19: острый поперечный миелит, синдром Гийена-Барре и его варианты и нейропатия лицевого нерва. Течение этих состояний схожи с теми, которые описываются в клинике при инфицировании другими вирусами, и отличаются тем, что симптомы поражения респираторной или желудочно-кишечной системы обычно предшествуют нейроиммунологическим явлениям. Это обстоятельство дает основание полагать, что основной механизм таких нейроиммунологических явлений у пациентов с COVID-19, вероятно, будет основан на гипотезе молекулярной мимикрии, где мимикрия между микробными и нервными антигенами считается основной движущей силой развития заболевания [19].

Мышечно-скелетная система вовлекается в 10,7% случаев и, в основном, преобладает у больных с клиникой поражения печени или почек [20]. Другие авторы указывают на частоту встречаемости миалгии у пациентов с COVID-19 в 14,9% [21]. Тяжесть симптомов поражения скелетно-мышечной системы как указывают вышеприведенные авторы коррелировала с тяжестью заболевания. Рабдомиолиз встречался редко и наблюдался в 0,2% случаев [20].

В нашей работе были представлены наиболее известные и часто встречаемые на сегодняшний день неврологические проявления COVID-19.

Таким образом, поражение НС можно разделить на поражение ЦНС, ПНС и скелетно-мышечной системы (табл.1).

Вывод

Нервная система при COVID-19 поражается вследствие прямого действия вируса, либо, что наблюдается более часто, - опосредованно. Это различие важно выявить, так как от этого зависят диагностические и терапевтические решения, а также зависит прогноз заболевания. Знания касательно поражения НС также важны при выборе стратегии интенсивной терапии для поддерживания функционирования жизненно важных органов.

В данной работе подчеркивается высокая ча-

Табл. 1. Клинические проявления поражения НС при COVID-19

Table 1. Clinical manifestations of NS lesion in COVID-19

1	Поражение ЦНС (воспаление – опосредованное)	Поражение ПНС (иммуно- опосредованное)	Поражение скелетно- мышечной системы (прямое действие вируса)
2	Головная боль	Нейропатия 5 пары ЧМН	Миалгия
3	Энцефалопатия	Нейропатия 7 пары ЧМН	Миозит
4	Ишемический	Нейропатия 9 пары ЧМН	Рабдомиолиз
	инсульт		
5	Внутримозговое	Нейропатия 10 пары ЧМН	
	кровоизлияние		
6	Энцефалит	Синдром Гийена-Барре и его	
_	n 1	вырианты	
7	Энцефаломиелит	Краниальная полинейропатия	
8	Острый миелит		
9	Менингиты		
10	Эписиндром		

стота и диапазон неврологических проявлений, которые наблюдаются у более чем 4/5 пациентов с COVID -19. Долгосрочные эффекты COVID -19 на нервную систему еще не конца изучены и до конца не определены. Поэтому, необходимы длительные проспективные исследования больных с неврологическими проявлениями в специализированны клиниках и центрах, которые занимаются отдельными нозологиями

(центрами по головной боли, по аутоиммунным заболеваниям НС или по изучению нейродегенеративных заболеваний).

Жазуучу ар кандай кызыкчылыктардын чыр жок- тугун жарыялайт.

Автор заявлятт об отсутствии конфликтов интересов. The author declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- ской Республики http://med.kg/ru/1 Oficialnii sait Ministerstva zdravoochranenia Kyrgyzskoi Respubliki. http://med.kg/ru/1
- 2. https://www.bbc.com/russian/news-51706538. Oficialnii sait BBC. https://www.bbc.com/russian/news-51706538.
- Tancheva L, Petralia MC, Miteva S, Dragomanova S, Solak A, Kalfin R, Lazarova M, Yarkov D, Ciurleo R, Cavalli E, Bramanti A, Nicoletti F. Emerging Neurological and Psychobiological Aspects of COVID-19 Infection. Brain Sci. 2020 Nov 12;10(11):852. doi: 10.3390/brainsci10110852. 33198412; PMCID: PMC7696269
- 4. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 26, 1017-1032 (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3
- Nepal, G., Rehrig, J.H., Shrestha, G.S. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. Crit Care 24, 421 (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z

- 1. Оцициальный сайт Министерства здравоохранения Кыргыз- 6. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Nonneural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVIDpatients. bioRxiv Preprint. 2020. Available at 10.1101/2020.03.25.009084.
 - Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. J Neurol Sci. 2020;412:116824. 10.1016/j.jns.2020.116824. - PMC - PubMed
 - Monteleone G, Sarzi-Puttini PC, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. Lancet Rheumatol. 2020;2(5):e255-6. - PMC - PubMed
 - Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. Neurology. 2020;94(19):809-10. - PubMed
 - 10. Лиотта, Е.М., Батра, А., Кларк, Дж. Р., Шлобин, Н. А., Хоффман, С. К., Орбан, З. С. и Коральник, И. Дж. (2020), Частые неврологические проявления и заболеваемость, связанная с энцефалопатией, у пациентов с Covid-19. Ann Clin Transl

- Neurol, 7: 2221-2230. https://doi.org/10.1002/acn3.51210 Liotta, E.M., Batra, A., Clark, J.R., Shlobin, N.A., Hoffman, S.C., Orban, Z.S. and Koralnik, I.J. (2020), Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. Ann Clin Transl Neurol, 7: 2221-2230. https://doi.org/10.1002/acn3.51210
- 11. Шен 3, Сяо Й, Кан Л. и др. Геномное разнообразие SARS -CoV - 2 у пациентов с коронавирусной болезнью 2019. Clin Infect Dis 2020; 71 (15): 713 - 720 .https://dio.org/10.1093/ cid/ciaa 203
 - Shen Z, Xiao Y, Kang L, et al. Genomic diversity of 17. SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. Clin Infect Dis2020; 71(15): 713-720. https://dio.org/10.1093/cid/ciaa203
- 12. Гарсия-Азорин Д., Мартинес-Пиас Э., Триго Дж. И др. Коморбидность неврологического характера является предик- 18. Pilotto, A., Odolini, S., Masciocchi, S., Comelli, A., Volonghi, тором смерти при болезни Covid-19: когортное иссле дованиес участием 576 пациентов. Front Neurolo 2020; 11: 781 .https://dio.org/10.3389/fneur.2020.00781 García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, et al. Neurological comorbidity is a predictor of death in Covid-19 disease: a cohort study on 576 patients. Front Neurolo 2020; 11: 781. https://dio.org/10.3389/fneur.2020.00781
- 13. Davies NWS, Sharief MK, Howard RS. Инфекционно-ассоциированные энцефалопатии - их исследование, диагностика и лечение . J Neurol 2006; 253: 833 - 845.
- 14. Информационная панель ВОЗ по коронавирусной болезни 21. (COVID - 19). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 [28.07.2020]; Доступна c:https://covid19.who.int/ WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020 [7/28/2020]; Available from: https://covid19.who.int/.

- 15. Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Wang, D., Mao, L., Jin, H., & Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke and Vascular Neurology, 5(3), 279-284. https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431.
- Reichard, R. R., Kashani, K. B., Boire, N. A., Constantopoulos, E., Guo, Y., & Lucchinetti, C. F. (2020). Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. Acta Neuropathologica, 140(1), 1-6.
- Parsons, T., Banks, S., Bae, C., Gelber, J., Alahmadi, H., & Tichauer, M. (2020). COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Journal of Neurology, 267(10), 2799-2802. https://doi.org/10.1007/s00415-020-09951-9.
- I., Gazzina, S., et al. (2020). Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019. Annals of Neurology. https://doi.org/10.1002/ana.25783.
- 19. Camdessanche, J. P., Morel, J., Pozzetto, B., Paul, S., Tholance, Y., & Botelho-Nevers, E. (2020). COVID-19 may induce Guillain-Barre syndrome. Revue Neurologique (Paris), 176
- 20. Beydon, M., Chevalier, K., Al Tabaa, O., Hamroun, S., Delettre, A.-S., Thomas, M., Mariette, X. (2020). Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. Annals of the Rheumatic Diseases. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217573.
- Jin, M., & Tong, Q. (2020). Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. Emerging Infectious Diseases, 26(7). https://doi.org/10.3201/eid2607.200445.

Алынды 30.03.2021 Получена 30.03.2021 Received 30.03.2021 Жарыялоого кабыл алынды Принята в печать Accepted