

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ SARS-COV-2 И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

В.И. Шмырев¹, С.М. Крыжановский^{1*}, Е.Г. Демьяновская^{1,2}, А.Д. Бриль³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1», Москва,

³ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF SARS-COV-2 AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES DURING THE PANDEMIC

V.I. Shmirev¹, S.M. Kryzhanovskiy^{1*}, E.G. Demianovskaia^{1,2}, A.D. Bril³

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Clinical Hospital of Infectious Diseases No 1, Moscow, Russia,

³Sechenov University, Moscow, Russia

E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), охватившая весь мир, привела к беспрецедентным организационным мероприятиям по контролю за распространением инфекции. Помимо карантинных мероприятий, активно идет поиск мишеней для терапевтического воздействия и прогнозирование ближайших и отдаленных последствий пандемии. Важными аспектами являются выбор правильной тактики и отслеживание развития ранних и отдаленных последствий неврологических осложнений COVID-19. В данной публикации авторы обобщают имеющиеся данные, приводят возможные проблемы, с которыми могут столкнуться неврологи после снижения активности пандемии. Анализ данных более ранних эпидемий коронавирусной инфекции показал, что вероятнее всего в отсроченном периоде неврологи столкнутся с когнитивными и психоэмоциональными расстройствами и другими патологиями. Течение имеющихся неврологических заболеваний может обостриться, в связи с чем в публикации приводятся основные рекомендации по тактике ведения отдельных пациентов, разработанной зарубежными и отечественными специалистами.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, пандемия, неврологические осложнения.

Abstract

The worldwide coronavirus pandemic (COVID-19) has led to unprecedented managerial measures to control the infection spreading. In addition to quarantine measures, there is an active search for targets of therapeutic interventions and prediction of immediate and long-term consequences of the pandemic. Important aspects are finding a correct strategy and tracking early and long-term neurological consequences of COVID-19. The authors summarize available data and define possible problems which neurologists may face after the pandemic goes away. Given the data of earlier epidemics of coronavirus infections, neurologists are most likely to meet cognitive and psychoemotional problems and others in the long-term period. The course of existing neurological diseases may be worsened, so the article presents basic recommendations, developed by foreign and Russian specialists, for the management of individual patients.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, pandemic, neurological complications.

Ссылка для цитирования: Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Демьяновская Е.Г., Бриль А.Д. Неврологические осложнения SARS-CoV-2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 28-35.

Вирусные заболевания представляют серьезную проблему для общественного здоровья [1]. Тенденция такова: население все чаще сталкивается с новыми эпидемиями, перерастающими в пандемии,

которые характеризуются мировым масштабом и наивысшим риском заражения. Последний раз пандемией была объявлена вспышка болезни, вызванной вирусом H1N1 («свиной грипп»). При этом за

последние десятилетия было зарегистрировано несколько вирусных эпидемий: в 2002- 2003 гг.- тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС-КоВ, англ.- «SARS-CoV»), в 2009 г. — вспышка «свиного гриппа», ставшая пандемией, в 2012 г. - ближневосточный респираторный синдром (БВРС — КоВ, англ.- «MERS —CoV»). Из перечисленных эпидемий ТОРС-КоВ, БВРС — КоВ были вызваны вирусами из семейства коронавирусов [2]. В настоящее время мы переживаем пандемию коронавирусной инфекции, названную COVID-19 (аббревиатура от «коронавирусная болезнь 2019 года»), родство с вирусом SARS-CoV позволило его идентифицировать так же, как SARS-CoV-2. Но, в отличие от ранее имевшихся вспышек, новый вирус характеризуется более высокой вирулентностью и патогенностью и быстрее распространяется на новых территориях, что и стало причиной объявления ВОЗ пандемии 28 февраля 2020 г. Неврологические проявления не являются лидирующими в клинической картине заболеваний, вызванных коронавирусами, и рассматриваются как осложнения их течения. Тем не менее появляются данные о возможных поражениях нервной системы и их роли в дыхательных расстройствах у пациентов [3].

Коронавирусы представляют собой большое семейство одноцепочечных РНК-вирусов, включающее до 40 подвидов, и могут быть выявлены у различных видов животных [3]. Полное понимание путей передачи на сегодня отсутствует, предполагается, что источниками заражения являются летучие мыши, и через животных — резервуаров вирус мог передаться человеку. Так, передачей через одnogорбного верблюда была вызвана вспышка БВРС-КоВ, передачей через гималайскую пальмовую циветту - вспышка атипичной пневмонии. Механизмы передачи SARS-CoV-2 в настоящее время уточняются.

Клиническая картина заболеваний, вызванных коронавирусной инфекцией, также имеет сходные черты. Инфицирование клетки хозяина происходит посредством связывания спайк-протеина вируса и рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Экспрессия АПФ2 обнаружена в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника (вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов). Спайк-протеины коронавирусов похожи, но не одинаковы, и показано, что сродство COVID-19 к рецептору АПФ2 в 10-20 раз выше, чем у возбудителя ТОРС. Между тем структурная и пространственная гомология спайк-белков у этих двух возбудителей обнаруживает сходство на 74% [16].

При SARS-CoV-2 преобладают поражения легких, но поражается и головной мозг. ЦНС вовлекается вследствие гематогенной диссеминации COVID-19 или ретроградного аксонального транспорта во время ранней или более поздней фазы инфекции. Измененное обоняние или гипосмию у пациентов с COVID-19 следует изучать на предмет сигнала вовлечения ЦНС. В головном мозге вирус поражает в первую очередь эндотелий капилляров, что приводит к повреждению нейронов без выраженных воспалительных явлений. И последующие разрывы мозговых капилляров и более крупных сосудов могут иметь фатальные последствия у пациентов с COVID-19 [16].

ТОРС и БВРС также несут риск неврологических осложнений. У пациентов с ТОРС на аутопсии выявляли отек головного мозга, вазодилатацию в менингеальной оболочке, при микроскопическом исследовании инфильтрацию моноцитами сосудистой стенки, ишемические изменения, демиелинизацию [8]. БВРС-КоВ является более нейротропным вирусом, у четверти пациентов отмечалась неадекватность, у 8.6% пациентов - судороги, были также зарегистрированы нарушения сознания, ишемический инсульт, синдром Гийена—Барре, периферические невропатии, некоторые из них были зарегистрированы после купирования дыхательных расстройств, спустя 2-3 нед. [9,10]. Проведенный опрос 102 пациентов, перенесших ТОРС (9.8% пациентам проводились интенсивные мероприятия, 2.9.% - механическая вентиляция легких) выявил, что жалобы неврологического и психического характера были распространены как в острой фазе, так и в фазах реконвалесценции. Большинство распространенных жалоб, таких как плохая концентрация внимания (у 38.2% пациентов), нарушение памяти (у 41.2%), бессонница и психическое напряжение, были связаны с тревогой и депрессией. В фазе реконвалесценции было отмечено снижение частоты выявляемости симптомов, за исключением плохой памяти, которая сохранялась на высоком уровне - 43%. Среди пациентов в фазе выздоровления наблюдалась более высокая степень оптимизма [11]. Принимая это во внимание, вероятнее всего после окончания пандемии COVID-19, неврологи могут столкнуться с подобными когнитивными нарушениями различной степени выраженности, а также психоэмоциональные расстройства у пациентов, перенесших вирусную инфекцию.

Имеются доказательства наличия вирусных белков или генетического материала в нервной ткани [8,12]. Исследования Л. Мао, и соавт. показали, что у 36.4% пациентов с COVID-19 инфекцией имелись неврологические симптомы: голов-

ная боль, нарушения сознания, парестезии. Авторы описали 214 пациентов с подтвержденной коронавирусной пневмонией, которые находились в Объединенном госпитале Хуачжунского университета науки и технологии с 16 января до 19 февраля 2020 г. Средний возраст пациентов составлял порядка 53 лет, большая часть из них были женщинами. Согласно диагностическим критериям, у 88 (41.1%) пациентов течение инфекционного заболевания было расценено как тяжелое, а 126 (58.9%) - нетяжелое. Пациенты с тяжелой инфекцией были значительно старше (58.2 ± 15 лет против 48.9 ± 14.7 года; $p < 0.001$) и чаще имели другие основные нарушения (42 [47.7%] против 41 [32.5%], $p < 0.05$), особенно артериальную гипертензия (32 [36.4%] против 19 [15.1%], $p < 0.001$), а также имелись менее типичные симптомы, такие как лихорадка (40 [45.5%] против 92 [73%], $p < 0,001$) и сухой кашель (30 [34.1%] против 77 [61.1%], $p < 0,001$). У более тяжелых пациентов чаще регистрировались неврологические симптомы, проявляющиеся в виде цереброваскулярных осложнений (у 5.7% пациентов), нарушения сознания были у 13 (14.8%) пациентов и поражения скелетной мускулатуры - у 17 (19.3%) пациентов. [13]. Неврологические симптомы были разделены на три основные группы: свидетельствующие о поражении ЦНС, ПНС и мышечные симптомы. Инсульт был осложнением COVID-19 инфекции у 6 пациентов в среднем через 10 дней после появления симптомов. Были зарегистрированы 4 пациента с ишемическим инсультом и 1 с кровоизлиянием в мозг (и подтверждены с помощью КТ головного мозга), у всех заболевание завершилось летальным исходом по причине дыхательной недостаточности. Механизмы инсульта могут быть различными: гиперкоагуляция критических состояний, кардиоэмболия вследствие поражения сердечно-сосудистой системы и др. Поражение мышц определялось при наличии у пациента миалгий и повышенного уровня КФК в сыворотке крови выше 200 Ед/л. На аутопсии выявить возбудителя в мышечной ткани не удалось, следовательно, мышечная патология при инфекции COVID-19 требует тщательной дифференциальной диагностики между воспалительной миопатией и проявлением в рамках синдрома полиорганной недостаточности и диссеминированной внутрисосудистой гиперкоагуляции.

В марте 2020 г. был зарегистрирован первый случай острого некротизирующего энцефалита, вызванного SARS-CoV-2 [14]. У пациентки старше 50 лет наблюдались атаксия, изменение поведения и сознания. На КТ (рис. 1) и на МРТ (рис. 2) было выявлено симметричное поражение таламусов, на МРТ также обнаружили поражение медиальных

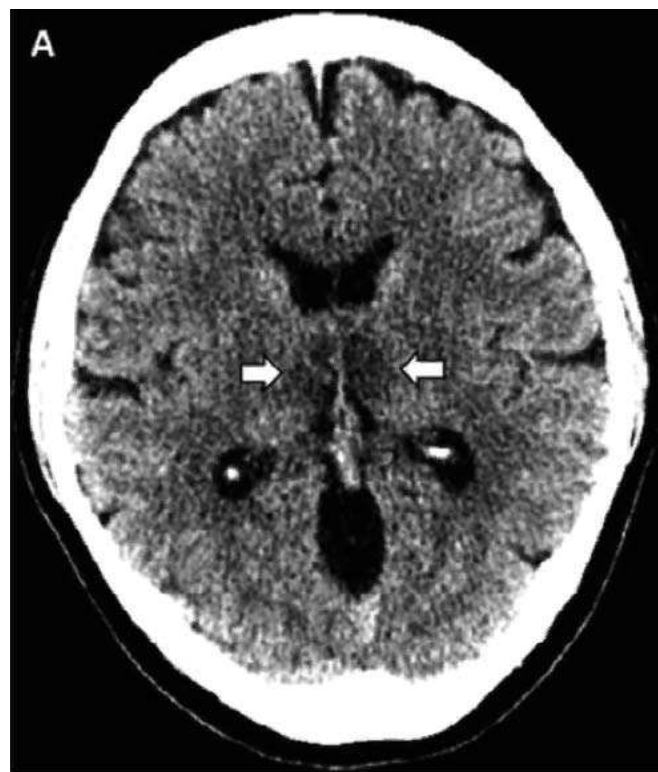


Рис. 1. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. КТ головного мозга. Стрелками показано очаговое поражение в проекции таламусов [14].

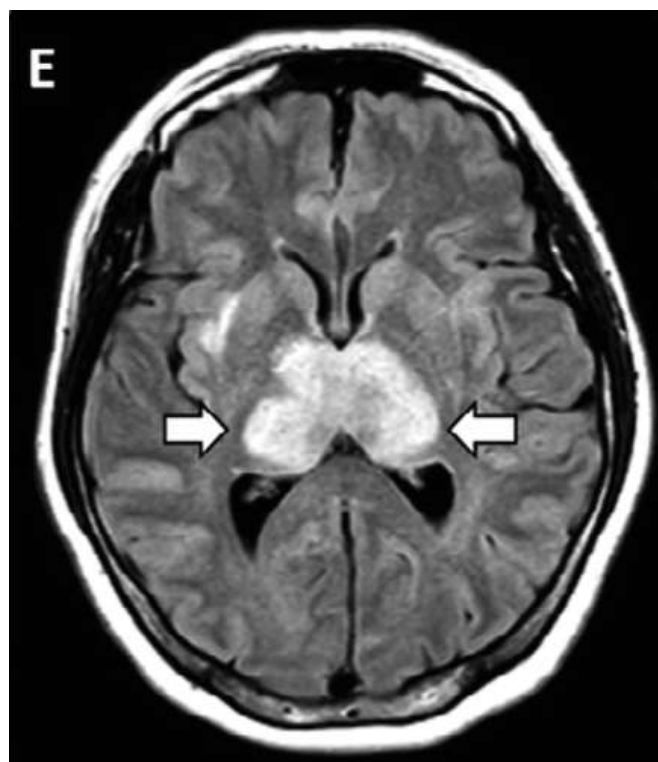


Рис. 2. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Симметричные сливные гиперинтенсивные очаги в таламусах (МРТ, режим T2 FLAIR) [14].

отделов височных долей (рис. 3). При введении контрастного вещества наблюдалось его кольцевидное накопление (рис. 4), что свидетельствует о

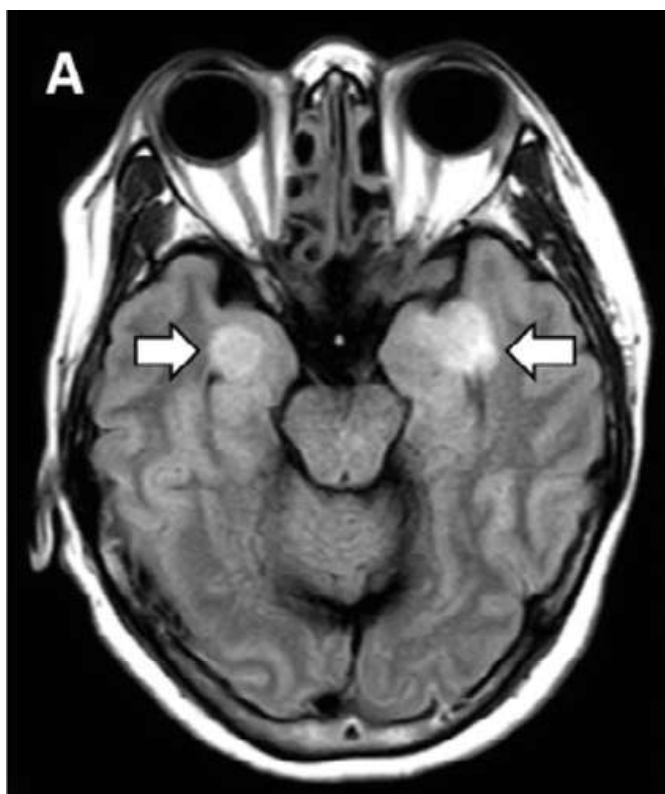


Рис. 3. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Симметричные очаги в височных отделах (MPT, режим T2 FLAIR) [14].

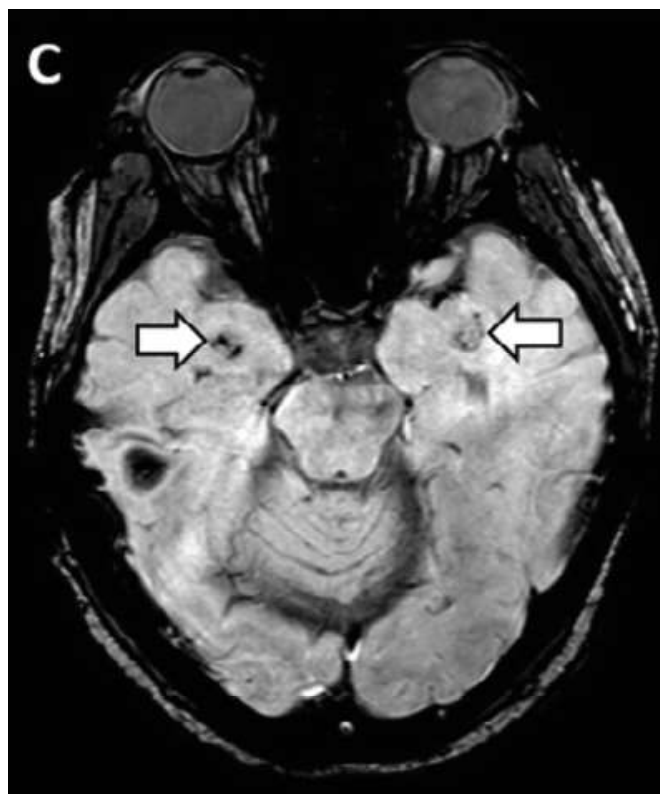


Рис. 5. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Геморрагический компонент (SWI) [14].

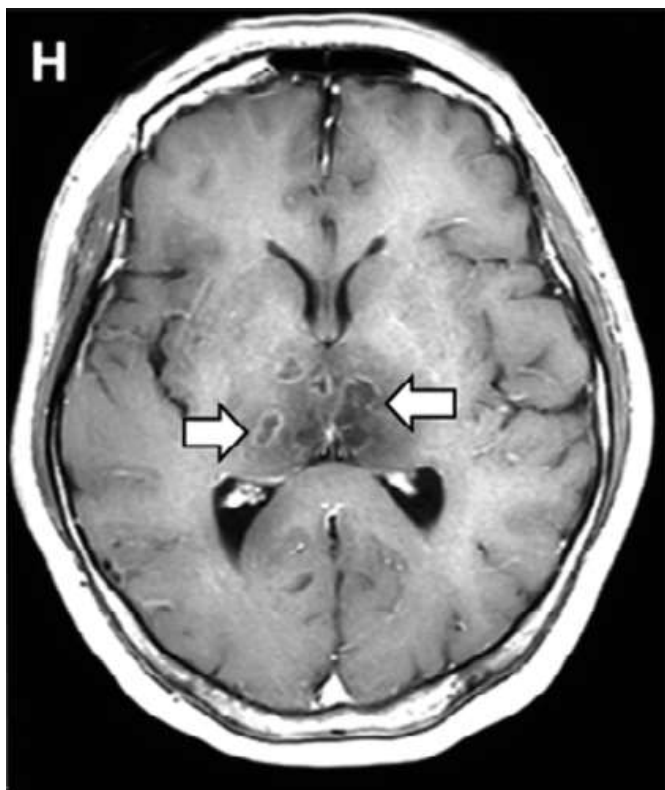


Рис. 4. Острая некротизирующая энцефалопатия при SARS-CoV-2. Перифокальное накопление парамагнетика в постконтрастной фазе [14].

несостоятельности гематоэнцефалического барьера в участках поражения мозговой ткани. Причем,

в этих же зонах обнаруживались петехиальные кровоизлияния в паренхиму головного мозга (рис. 5).

Таким образом, неврологические проявления, а также некоторые особенности течения заболевания COVID – 19, такие как появление одышки, в среднем на 5-й день, необходимость проведения реанимационных мероприятий на 10-й день, не позволяют исключить участие вируса в поражении нервной системы и соответственно в развитии дыхательной недостаточности [3].

Проведенные исследования показывают, что коронавирусы - это респираторные вирусы, которые проявляют нейротропные способности, позволяющие им оставаться в латентном состоянии и избегать иммунного ответа, а также приводить к неврологическим осложнениям. Задолго до текущей пандемии изоляты коронавируса выделяли из головного мозга пациентов, болевших рассеянным склерозом. Некоторые авторы считают коронавирусы оппортунистами ЦНС, тропными в большей степени к глиальным структурам и играющими определенную роль в развитии менингоэнцефалитов, эпилептиформных расстройств, хронической головной боли, когнитивных и поведенческих расстройств. В патогенезе неврологических нарушений можно выделить несколько потенциальных механизмов: прямое вирус-индуцированное поражение нервной ткани, гипоксия, параинфекцион-

ные иммуноопосредованные механизмы и нарушения со стороны других органов и систем, вызванные активацией системного воспаления [15,16].

Некоторые особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии SARS-CoV-2

Неврологические заболевания в период пандемии SARS-CoV-2 сохранили свою актуальность. На момент написания статьи авторам не известно о наличии разработанных унифицированных рекомендаций по работе с неврологическими больными во время пандемии. Вероятно, в сложившейся ситуации целесообразно строго следовать отечественным рекомендациям, но также критически анализировать немногочисленные рекомендации отдельных объединений экспертов в области неврологии во всем мире, рассматривая их в контексте возможности применения в отечественной практике.

Острые нарушения мозгового кровообращения

Международное медицинское сообщество сходится во мнении, что даже в период пандемического распространения SARS-CoV-2 - инфекции, вызванной COVID-19, спровоцировавшей чрезвычайную нагрузку на систему здравоохранения, объемом медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) следует максимально сохранить на «допандемическом» уровне. При этом нужно понимать, что в условиях пандемии полное соблюдение стандартов времени и объема помощи становится отдельной целью, требующей дополнительных усилий со стороны медицинских работников, а не непременно ожидаемым фактом, как ранее.

Согласно уже действующему Приказу МЗ РФ №928н от 2012 г., пациенты с ОНМК должны получать специализированную медицинскую помощь в полном объеме, в соответствии с действующими стандартами и протоколами. Это распространяется и на ОНМК в сочетании с SARS-CoV-2. Должно соблюдаться правило «терапевтического окна», тромболитическая терапия и тромбэкстракция должны проводиться по показаниям всем пациентам, независимо от подозрения на наличие COVID-19. При этом следует учитывать тяжесть вирусной инфекции и спектр принимаемых противовирусных и антибактериальных препаратов. Маршрутизация пациентов с признаками ОНМК (остро возникшей острой очаговой и/или общемозговой симптоматикой) проводится дифференцированно:

- Пациенты с установленными факторами риска инсульта и без признаков респираторного за-

болевания, без контактов с заболевшими и выездов в эндемичные регионы в течение 14 дней относятся к категории «А» и помещаются в центры ОНМК - медицинские организации, имеющие в своем составе неврологические отделения для больных с ОНМК (первичные сосудистые отделения или региональные сосудистые центры).

- Пациенты на фоне известных факторов риска ОНМК и наличием в анамнезе контактов с больными COVID-19 и/или посещения в течение предшествовавших 14 сут стран, в которых зарегистрированы случаи заболевания COVID-19, однако не имеющие признаков актуального острого респираторного заболевания, относятся к категории «Б» и транспортируются в медицинские организации, отделения или блоки палат, перепрофилированные (организованные) для наблюдения за пациентами с вероятным инфицированием COVID-19. Данные организации располагают отделением или блоком реанимации и интенсивной терапии и кабинетом компьютерной томографии, работающим в режиме 7/24.
- Пациенты на фоне известных факторов риска ОНМК, имеющие любые признаки (клинические и/или лабораторно-инструментальные) актуального острого респираторного заболевания, относятся к категории «В» и помещаются в «центры COVID-19» - медицинские организации, отделения или блоки палат, являющиеся или перепрофилированные в стационары для лечения инфекционных больных. В них также имеются ОПИТ (БИТР) и кабинет компьютерной томографии с круглосуточным режимом работы.

Следует учитывать, что у пациентов с ОНМК инфекция SARS-CoV-2 может иметь бессимптомное течение или же признаки заболевания могут развиваться после поступления и лечения от инсульта. Подъем температуры у пациентов с инсультом может произойти из-за других осложнений инсульта, таких как аспирационная пневмония и инфекция мочевых путей, а также иметь центральное происхождение, и в таких случаях быстрая оценка на наличие COVID-19 вносит существенный вклад в диагностику. Известно, что смертность, потребность в интубации и нейрохирургической интервенции среди пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями выше по сравнению с пациентами с ишемическим инсультом. В условиях пандемии все медицинские манипуляции должны соответствовать самым современным требованиям безопасности для предупреждения заражения COVID-19 [17-19].

Плановое лечение и диагностика неврологических заболеваний

Пациентам следует рекомендовать по возможности воздержаться от посещения медицинских учреждений на весь период пандемии SARS-CoV-2, тщательно оценивая оправданность риска и возможную пользу визита. Начатое ранее обследование целесообразно продолжить лишь в случаях критической необходимости. Всем пациентам нужно рекомендовать продолжать ранее назначенную терапию и придерживаться утвержденного ранее курса лечения. Врачебные консультации необходимо перевести в телемедицинский формат, а при полном отсутствии такой возможности — сократить объем очных визитов до минимума. Назначенную ранее гипотензивную терапию, в том числе ингибиторами АПФ, следует продолжить в прежнем объеме, без прекращения и «лекарственных каникул».

COVID-19 и рассеянный склероз

Эксперты ведущих рабочих групп по рассеянному склерозу (РС) (Международная федерация рассеянного склероза, Британская ассоциация неврологов, Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и др.) считают, что пациентов с РС следует — пока негласно — причислить к категории повышенного риска по тяжелому течению и развитию осложнений новой коронавирусной инфекции. Из этого следует, что пациенты с РС и люди, осуществляющие уход за ними, должны строго придерживаться актуальных рекомендаций по снижению вероятности заражения COVID-19. При этом на сегодняшний день отсутствуют данные, что COVID-19 влияет на течение РС.

При первичном назначении в период пандемии препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза рекомендует учитывать течение заболевания и риск инфицирования COVID-19 на момент инициации лечения. В качестве препарата выбора следует рассматривать тот, который в меньшей степени дает иммуносупрессивный эффект (в частности, натализумаб). Терифлуномид и диметилфумарат могут вызывать лейкопению и/или лимфопению; окрелизумаб, алемтузумаб или кладрибин связаны с повышенным риском вирусных инфекций. Прекращение ранее начатой терапии любыми ПИТРС не рекомендовано. При проведении консультаций пациентов необходимо предпочесть очному приему телемедицинские технологии, и при отсутствии такой возможности частоту консультаций следует сократить.

При профилактике и купировании лихорадочного синдрома, сопутствующего приему некоторых ПИТРС, необходимо заменить ранее рекомендованный ибупрофен на парацетамол. Данная рекомендация связана с тем, что прием НПВС может увеличивать риск параинфекционных поражений ЦНС [20-22].

COVID-19 и эпилепсия

По мнению экспертов Руководящего комитета Европейской референсной сети по изучению генерализованных и редких видов эпилепсии, а также Международной лиги по борьбе с эпилепсией, в настоящее время нет данных в пользу того, что COVID-19 способствует учащению приступов или утяжеляет течение эпилепсии. Также нет данных, что возбудитель SARS-CoV-2 провоцирует судорожные приступы, за исключением судорожного синдрома, развивающегося при параинфекционных поражениях ЦНС, таких как острая некротизирующая энцефалопатия.

Эпилепсия на момент написания данного материала не включена в список заболеваний и состояний повышенного риска по тяжелому течению и развитию осложнений SARS-CoV-2. Однако, если у пациента одновременно имеются такие заболевания или состояния (бронхиальная астма, тяжелые заболевания сердца, сахарный диабет, избыточная масса тела и др.), то следует учитывать их наличие.

Прерывание или прекращение приема противосудорожных препаратов (ПЭП) в период пандемии инфекции COVID-19 категорически не показано. Строжайше рекомендовано соблюдать ранее назначенную схему приема ПЭП. Во избежание пропуска приема препаратов можно рекомендовать пациентам вести дневник приема ПЭП и регулярно присылать его врачу для контроля. Создавать дома избыточный запас ПЭП не требуется, однако не следует обращаться за получением ПЭП в последний день, создавая риск «домашней дефицитуры».

Также нужно рекомендовать пациентам соблюдать немедикаментозные меры по профилактике приступов: избегать стресса, депривации сна, приема алкоголя и т.п. Если во время соблюдения режима самоизоляции у пациента меняется картина приступа либо наблюдается учащение судорожных эпизодов, то ему следует обратиться за консультацией с использованием телемедицинских технологий. При развитии в домашней обстановке затяжного приступа допускается принятие самостоятельного решения о более раннем приеме ПЭП, чем это было в обычных условиях [23,24].

COVID-19 и нервно-мышечные заболевания

Международное сообщество по нервно-мышечным заболеваниям составило перечень заболеваний, которые относят к факторам высокого и очень высокого риска тяжелого течения инфекции, вызванной COVID-19:

- слабость мышц передней грудной стенки и диафрагмы, приводящая к снижению дыхательных объемов <60%, особенно у пациентов с кифосколиозом;
- слабость орофарингеальной мускулатуры;
- риск декомпенсации основного заболевания;
- риск развития рабдомиолиза;
- прием кортикостероидов или иммуносупрессоров.

Позиция Сообщества такова, что ранее начатую терапию категорически не рекомендуется прекращать. При многих нервно-мышечных заболеваниях она носит жизненно важный характер, поэтому пациенту следует убедиться, что он обеспечен лекарственными препаратами на весь период изоляции (т. е. хотя бы на месяц вперед). Терапия, которую получают в условиях стационаров, по возможности должна быть продолжена, включая введения препаратов в рамках клинических исследований. В случаях, когда внутривенные введения могут быть заменены на подкожные и проводиться в домашних условиях, следует произвести такую замену.

Некоторые лекарственные препараты, применяющиеся для лечения SARS-CoV-2, могут значимо ухудшать нейромышечную функцию. Так, хлорохин и азитромицин небезопасны при миастении и мышечной дистрофии Дюшенна, особенно в комбинации. Риски нужно учитывать и при назначении экспериментальной терапии. При любых миопатиях с вовлечением сердечной мышцы имеется риск развития аритмии и синдрома удлиненного интервала QT [25].

Заключение

Беспрецедентные усилия по борьбе с пандемией, вызванной инфекцией COVID-19, осложняются инновационной природой возбудителя, наличием у него уникальных и группоспецифических особенностей, влияющих на течение заболевания. В настоящее время терапевтические стратегии носят исследовательский характер и подбираются поисковым методом. Неврологические осложнения COVID-19 активно изучаются и анализируются. Интеграция мирового медицинского сообщества позволит оптимизировать лечебную тактику и скорректировать ее в соответствии с конкретной клинической ситуацией в режиме реального времени (real time). Вероятно, текущая пандемия COVID-19 будет иметь серьезные последствия

в контексте непосредственных и отдаленных неврологических осложнений. Эти последствия могут стать дополнительным вызовом для неврологических служб здравоохранения стран всего мира.

Литература

1. Cascella M. et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) // StatPearls [Internet]. — StatPearls Publishing. 2020.
2. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). WHO; 2019. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
3. Li Y. C., Bai W. Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *Journal of medical virology*. — 2020. doi: 10.1002/jmv.25728.
4. Sorensen M. D. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Development of Diagnostics and Antivirals // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2006. — V. 1067. — №. 1. — P. 500-505. doi: 10.1196/annals.1354.072.
5. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis // *Nature reviews microbiology*. — 2009. — V. 7. — №. 6. — P. 439-450. doi: 10.1038/nrmicro2147.
6. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10223. — P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
7. Du Y. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
8. Zhang Q. L. et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus RNA in autopsy tissues with *in situ* hybridization // *Di 1 jun yi da xue xue bao = Academic journal of the first medical college of PLA*. — 2003. — V. 23. — №. 11. — P. 1125-1127. doi: 10.1309/COED-UORA-QBTX-BHCE.
9. Saad M. et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2014. — V. 29. — P. 301-306. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.
10. Kim J. E. et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome // *Journal of Clinical Neurology*. — 2017. — V. 13. — №. 3. — P. 227-233. doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
11. Sheng B. et al. The effects of disease severity use of corticosteroids and social factors on neuropsychiatric complaints in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients at acute and convalescent phases // *European psychiatry*. — 2005. — V. 20. — №. 3. — P. 236-242. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.06.023.
12. Bohmwald K. et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections // *Frontiers in cellular neuroscience*. — 2018. — V. 12. — P. 386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
13. Mao L. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // *JAMA Neurol*. — 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
14. Xiang P. et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis // *ChinaXiv*. — 2020. — V. 202003. — P. 00015.
15. Wu Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
16. Baig A. M. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS chemical neuroscience*. — 2020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
17. Мартынов М. Ю. и др. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1. 06.04.2020 г // *Rosminzdrav.ru*. М., 2020. [Martynov M. Yu. et

- al. Management of patients with acute cerebrovascular accident in the context of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 1. 04/06/2020, the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2020. In Russian]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/629/original/Временные_МП_COVID-19_03.03.2020_%28версия_3%29_6-6.pdf?1583255386.
18. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the COVID-19 Pandemic On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership // *Stroke*. — 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023.
19. Барбараш О. Л. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия). [Barbarash O. L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases (BSC) in the context of the COVID-19 pandemic (short version). In Russian].
20. Global COVID-19 advice for people with MS. MS International Federation; 2020. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/03/MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS.docx-1.pdf>
21. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Version 3, 22 March 2020. The ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups; 2020. URL: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19.pdf.
22. Poyiadji N. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology*. — 2020. — P. 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
23. COVID-19. General advice for persons with epilepsy. March 30, 2020. ERN epicare steering committee; 2020. URL: https://epi-care.eu/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-and-Epilepsy_ERN-EpiCARE_Recommendations_ENGLISH.pdf.
24. Wiebe S. Letter from the president. March 24, 2020. International league against epilepsy; 2020. URL: <https://www.ilae.org/files/dmfile/COVID-Letter-from-the-presidentMar-2020.pdf>.
25. Covid-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society position and advice. World Muscle Society position and advice; 2020. URL: <https://www.worldmusclesociety.org/files/COVID19/2020-04-02/2020-04-02-WMS-Covid-19-advice.pdf>.