

НЕВРОЛОГИЯ / NEUROLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.170>

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НОВОЙ
КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Обзор

Дорохина И.А.¹, Кудрявцева Э.Н.², Абдуллаева Г.Г.³, Беляева В.В.⁴, Ширияева М.Р.⁵, Адилова К.М.⁶, Чадилова И.М.⁷, Саркисян Д.Э.⁸, Абдурахманова С.Р.⁹, Демченко А.А.^{10,*}, Рыбас Я.С.¹¹

¹ ORCID : 0009-0003-1720-5619;

² ORCID : 0009-0005-5000-360X;

³ ORCID : 0009-0008-5329-9946;

⁴ ORCID : 0009-0004-5390-8896;

⁵ ORCID : 0009-0008-0683-052X;

⁶ ORCID : 0009-0008-7656-2284;

⁷ ORCID : 0009-0006-7563-6136;

⁸ ORCID : 0009-0009-3495-1887;

⁹ ORCID : 0009-0000-0334-6339;

¹⁰ ORCID : 0009-0002-4952-2849;

¹¹ ORCID : 0009-0005-0388-2584;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (eb_ebr[at]mail.ru)

Аннотация

В статье представлен обзор и анализ научной литературы, содержащей данные об основных формах поражения нервной системы и их клинических особенностях при COVID-19. Обсуждаются патогенетические аспекты SARS-CoV-2, в особенности тромбоземболические осложнения в виде различных церебральных сосудистых катастроф, таких как: тромбоз церебральных венозных синусов (ЦВТ), ишемический инсульт (ИИ), внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) и подобные состояния. Рассматриваются особенности диагностики и тактики лечения перечисленных нозологий в условиях COVID-19. Обсуждается применение мемантина при них как препарата, обладающего противовоспалительным и противовирусным эффектами, а также предотвращающего продукцию и агрегацию β-амилоида при болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: COVID-19, неврологические осложнения, ишемический инсульт, церебральный венозный тромбоз, внутричерепные кровоизлияния, болезнь Альцгеймера.

NEUROLOGICAL PATHOLOGIES OF VASCULAR GENESIS DUE TO NEW CORONAVIRUS INFECTION
(COVID-19)

Review article

Dorokhina I.A.¹, Kudryavtseva E.N.², Abdullaeva G.G.³, Belyaeva V.V.⁴, Shiryayeva M.R.⁵, Adilova K.M.⁶, Chadikova I.M.⁷, Sarkisyan D.E.⁸, Abdurakhmanova S.R.⁹, Demchenko A.A.^{10,*}, Rybas Y.S.¹¹

¹ ORCID : 0009-0003-1720-5619;

² ORCID : 0009-0005-5000-360X;

³ ORCID : 0009-0008-5329-9946;

⁴ ORCID : 0009-0004-5390-8896;

⁵ ORCID : 0009-0008-0683-052X;

⁶ ORCID : 0009-0008-7656-2284;

⁷ ORCID : 0009-0006-7563-6136;

⁸ ORCID : 0009-0009-3495-1887;

⁹ ORCID : 0009-0000-0334-6339;

¹⁰ ORCID : 0009-0002-4952-2849;

¹¹ ORCID : 0009-0005-0388-2584;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

* Corresponding author (eb_ebr[at]mail.ru)

Abstract

The article presents a review and analysis of the scientific literature containing data on the main forms of nervous system damage and their clinical features in COVID-19. Pathogenetic aspects of SARS-CoV-2 are discussed, especially thromboembolic complications in the form of various cerebral vascular catastrophes, such as cerebral venous sinus thrombosis (CVT), ischaemic stroke (IS), intracranial haemorrhage (ICH) and similar conditions. The features of diagnosis and treatment tactics of the above nosologies in COVID-19 conditions are reviewed. The use of memantine in these conditions as a drug with anti-inflammatory and antiviral effects, as well as preventing the production and aggregation of β-amyloid in Alzheimer's disease, is discussed.

Keywords: COVID-19, neurological complications, ischaemic stroke, cerebral venous thrombosis, intracranial haemorrhages, Alzheimer's disease.

Введение

Клиническая картина при COVID-19 обычно развивается спустя 5-7 дней после заражения и характеризуется лихорадкой, кашлем и одышкой. Помимо респираторных и системных симптомов, инфекционный агент вызывает неврологические расстройства, так как обладает нейротропностью [1]. Анализ многочисленных публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с использованием баз данных PubMed и Scopus свидетельствует о том, что в патологический процесс могут вовлекаться оболочки, сосуды и паренхима мозга. Возникающие под воздействием проникшего через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему (ЦНС) вирусного агента клеточные реакции в зависимости от состояния Т- и В-клеточного иммунитета заболевшего могут протекать бессимптомно, моносимптомно либо вызывать клинические проявления менингита и энцефалита. Поражение черепных, периферических нервов, скелетных мышц проявляется моно- и полиневропатиями, мышечной утомляемостью, миалгиями и рабдомиолизом [2]. Неврологические нарушения возникают примерно у 36,4% пациентов с COVID-19 [3].

Несмотря на многочисленные публикации о поражении центральной и периферической нервной системы, в контексте эпидемии SARS-CoV-2 остаются неясными вопросы аргументированной связи неврологических расстройств с коронавирусной инфекцией. Ввиду этого, несомненно, необходима систематизация накопленных данных о поражении нервной системы в период пандемии COVID-19 для их использования в практической работе невролога, дальнейшей разработки оптимальной стратегии лечения и осуществления эффективных профилактических мероприятий [1].

Цель и задачи

Целью этой работы является систематизация и обзор литературных данных, описывающих прямое и опосредованное влияния SARS-CoV-2 на центральную и периферическую нервную систему, анализ различных неврологических нозологических форм, ассоциированных с коронавирусной инфекцией. Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

- ознакомиться с докладами, посвященными COVID-19 и его влиянию на организм человека посредством специфических патогенетических механизмов, с использованием баз данных PubMed и Scopus;
- проанализировать литературные данные по проблеме патологии периферической и центральной нервной системы при коронавирусной инфекции;
- осветить проблему диагностики и лечения неврологических больных при их заражении SARS-CoV-2.

Патогенетические аспекты

Патогенез COVID-19 условно можно разделить на несколько этапов: воздушно-капельное (преимущественное или единственное) попадание вируса в верхние дыхательные пути с последующим взаимодействием SARS-CoV-2 с рецепторами клетки (проникновением вируса); репликация вириона и нарушение работы клеточных структур; реакция иммунной системы и продукция цитокинов, ведущая к патологическим процессам в различных системах организма (дисфункция микроциркуляторного русла с развитием системного васкулита, поражение легочной ткани, гиперкоагуляция, а также дерматологические, офтальмологические проявления, нарушение работы центральной и периферической нервных систем, нарушение работы выделительной системы, осложнения со стороны репродуктивной системы организма). Заключительным этапом описанных выше нарушений является развитие полиорганной недостаточности [4].

Пусковым механизмом развития патогенеза является специфическое взаимодействие вируса с соматической клеткой. В легких SARS-CoV-2 связывается с локализующимся на бронхиальном и альвеолярном эпителии рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ 2). Проходя через альвеолярно-капиллярную мембрану, вирус попадает в сосудистое русло и далее, перемещаясь с током крови, может достигнуть других органов, на эндотелии сосудов которых в достаточной мере представлен рецептор АПФ 2 [5]. Внутрисосудистые нарушения свертывания при коронавирусной инфекции представлены тремя взаимосвязанными между собой процессами, образующими порочный патогенетический круг [6]:

1. Цитопатическое действие вируса на эндотелиальные клетки сосудов, которые несут на себе молекулы АПФ2;
2. «Цитокиновый шторм», оказывающий повреждающее воздействие на эндотелий сосудов и обеспечивающий воспалительную реакцию с активацией свертывания крови;
3. Развитие системного васкулита с поражением сосудов мелкого и среднего калибра (не исключена также роль вирус-индуцированных аутоиммунных реакций).

Через сосудистую систему (эндотелий капилляров) вирус может повредить гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [7]. Иммунопатогенез нарушений со стороны нервной системы при этом будет обусловлен чрезмерным иммунным ответом – «цитокиновым штормом», способствующим повышению проницаемости ГЭБ. Непрямое действие вируса по типу энцефалопатии, миопатии, нейропатии и критических состояний может быть обусловлено гипоксией, респираторным и метаболическим ацидозом, дисрегуляцией гомеостаза вследствие полиорганной недостаточности, а также аутоиммунными воспалительными и демиелинизирующими процессами [3].

Как известно, COVID-19 сопровождается развитием как артериальных, так и венозных тромбозных осложнений, среди которых наиболее полно описаны случаи лёгочной эмболии и инфаркта миокарда. Помимо данных осложнений, в анализируемой нами литературе были замечены сообщения, согласно которым прямыми осложнениями коронавирусной инфекции могут быть различные виды церебральных сосудистых катастроф, таких как: тромбоз церебральных венозных синусов (ЦВТ), ишемический инсульт (ИИ), внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) и др. состояния.

Церебральный венозный тромбоз

Из литературного обзора Мохаммада Абдалкадера и соавт., который был проведен в 2021г. и включал 17 исследований из 12 стран мира, следует, что в клинической практике у пациентов с SARS-CoV-2 следует учитывать риск развития острого ЦВТ. В данном исследовании зарегистрировано 33 случая, описывающих наличие церебрального венозного тромбоза на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции, при этом диагноз ЦВТ был подтвержден с помощью КТ-венограммы (48,6%) или МР-венограммы (51,4%). Наиболее частым местом формирования тромбоза был поперечный синус, кроме того также отмечалось поражение верхнего сагиттального, прямого и кавернозного синусов, вены Галена и базальной вены Розенталя. Средний возраст пациентов составлял $43,6 \pm 17,6$ лет, преобладали мужчины [8].

Ишемический инсульт

Американскими учеными – Шади Яги и соавт. в Нью-Йорке в 2020 г. было проведено ретроспективное исследование 3556 госпитализированных пациентов с COVID-19, согласно которому 32 пациента (0,9%) имели ишемический инсульт по данным нейровизуализации. Симптомы COVID-19, при этом, были причиной госпитализации 56,2%, а инсульт – 43,8% и развивался во время пребывания в стационаре. У 65,6% (21/32) пациентов был диагностирован криптогенный подтип ишемического инсульта, а у 34,4% (11/32) – эмболический инсульт неопределенного генеза. Ближайший к моменту инсульта средний уровень D-димера составлял 3913 нг/мл (2549-10 000), а С-реактивного белка – 101,1 нг/мл (38,8–214,3). Лечение до возникновения сосудистой катастрофы включало гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир и тоцилизумаб. На основании данных исследования авторы пришли к выводу, что по сравнению с контрольной группой пациентов с инсультом, пациенты с COVID-19 и инсультом были моложе (в среднем 63 года против 70 лет, $p = 0,001$), имели статистически значимый более высокий балл NIHSS при поступлении (среднее значение NIHSS – 19 против 8 баллов, $p = 0,007$), статистически значимый более высокий пиковый уровень D-димера (среднее значение: $>10\ 000$ против 525 нг/мл, $p = 0,011$), чаще имели проксимальную окклюзию крупных сосудов (45,5% против 20,3%, $p = 0,026$), чаще лечились антикоагулянтами (78,1% против 23,9%, $p < 0,001$), чаще имели криптогенный подтип инсульта (65,6% против 30,4%, $p = 0,003$), отмечалась более высокая смертность в стационаре (63,6% против 9,3%, $p < 0,001$). В контрольной группе пациентов с инсультом реже отмечались артериальная гипертензия (56,3% по сравнению с 80,0%, $p = 0,017$) и предшествующий инсульт в анамнезе (3,1% по сравнению с 25,0%, $p = 0,007$). [9]. Таким образом, ИИ может быть результатом осложнений, развивающихся при коронавирусной инфекции, или развиваться в результате декомпенсации уже имеющихся ранее цереброваскулярных нарушений, или следствием распространенных сосудистых факторов риска при SARS-CoV-2 [10].

В самом начале вспышки COVID-19 (в 2022 году) итальянский национальный институт здравоохранения (Istituto Superiore di Sanità) запустил систему эпиднадзора для сбора информации о всех людях с SARS-CoV-2 по всей стране. Согласно полученным данным из 355 пациентов, умерших от вирусной инфекции, у 352 были сопутствующие заболевания: сахарный диабет – у 35,5%, ишемическая болезнь сердца – у 30% [11]. Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что в условиях инфекции COVID-19 пациенты с наличием сосудистых факторов риска, вероятно, имеют повышенный риск развития сосудистой катастрофы [12], [13].

Внутричерепные кровоизлияния

Согласно систематическому обзорному исследованию, проведенному учеными Кении Исааком Черуйотом и соавт. в 2021 году, частота ВЧК у пациентов с коронавирусной инфекцией составляет 0,7% (95% ДИ 0,5-0,9). В состав данного обзора входили данные, характеризующие внутричерепное кровоизлияние у 148 пациентов с подтвержденным COVID-19, из числа которых 65,8% были мужчинами пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, наиболее распространенной при этом была гипертоническая болезнь (54%). Кровоизлияния с вовлечением нескольких отделов мозга было зарегистрировано в 9,5% случаев. Оставшиеся 90,5% составляли случаи, при которых были вовлечены определенные отделы: внутрименингеальное кровоизлияние – 62,6%, субарахноидальное – 11,6%, внутрижелудочковое – 1,4%. Отмечается, что у большей части пациентов были классические фремингемские факторы риска, кроме того, значительная их часть находилась на той или иной форме антикоагулянтной терапии, что в совокупности также могло способствовать развитию ВЧК. Но в то же время у определенной части исследуемых не было предшествующих заболеваний и факторов риска, приводящих к внутричерепному кровоизлиянию, что склоняет к предположениям о важности роли инфекции SARS-CoV-2 в развитии данного состояния [14].

Болезнь Альцгеймера

В настоящее время достоверно установлена роль нейровоспаления, как ведущего патогенетического пути развития болезни Альцгеймера. Активация белков системы комплемента и инфламмасом, вероятно, оказывает влияние на развитие цереброваскулярной дисфункции, которая, в свою очередь, также является одним из результатов нейродегенеративных процессов у пациентов с SARS-CoV-2. Как известно, накопление β -амилоида в нейронах головного мозга является одним из самых ранних сигналов, отражающих процессы дегенерации при болезни Альцгеймера (БА). Согласно современным данным, у пациентов, инфицированных COVID-19, возможно потенциальное повышение риска развития БА, что с одной стороны объясняется избыточным образованием β -амилоида, обладающего антимикробным действием (как защитного механизма при инвазии коронавирусной инфекции), а с другой стороны – эндотелиальной дисфункцией с поражением перицитов, что ухудшает клиренс церебральных метаболитов (β -амилоид) и приводит к их накоплению и последующему токсическому действию на нейроны ЦНС. В подтверждение описанной информации выступает тот факт, что при COVID-19 наблюдается повышение концентрации тау-белка в цереброспинальной жидкости, который является биомаркером гибели нейронов при различных состояниях, в том числе при болезни Альцгеймера [15].

Из исследования, проведенного Мартином-Хименесом и соавт. в 2020 году в одной из больниц Испании, следует, что когнитивные нарушения (КН) часто отмечались у пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2. Из 1970 госпитализаций по поводу COVID-19 смертельные исходы составили 477 случаев, среди которых КН были четвертым по частоте сопутствующим заболеванием после диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых патологий. При этом болезнь Альцгеймера составляла значительную долю в структуре когнитивных нарушений (9,3%), что косвенно может указывать на возможность развития БА, как сопутствующего заболевания, в результате прогрессирования неврологических нарушений при коронавирусной инфекции [16].

Диагностика

Можно достоверно утверждать, что системы здравоохранения всех стран мира не были готовы к «столкновению» с пандемией COVID-19 в первые ее недели, что выражалось в принятии не всегда корректных решений, увеличивающих время оказания помощи пациентам и повышающих риск заражения медицинского персонала. Ошибки диагностики возникали ещё на этапе первичного осмотра пациентов в стационаре. При поступлении последних с диагнозом «инсульт» проводились – осмотр неврологом, взятие крови на анализы и исследование головного мозга с помощью КТ, что соответствовало стандартам исследования больного при данной патологии, но не учитывало инфекционный осмотр и сбор эпидемиологического анализа. Учитывая возможность когнитивных и речевых нарушений у пациентов с инсультом, зачастую нельзя иметь уверенность в достоверности эпидемиологического анамнеза, что указывает на необходимость рассматривания всех поступивших, как потенциально инфицированных SARS-CoV-2. С данной точки зрения также следует вывод о необходимости использования средств индивидуальной защиты уже при первом контакте с пациентом с сосудистой катастрофой [17]. У поступившего с подозрением на ОНМК следует уточнять инфекционные симптомы и наличие тесных контактов с больными COVID-19 [18].

Результаты исследования мазков на SARS-CoV-2 становятся известны в среднем через 48 часов с момента госпитализации, по этой причине для предотвращения перекрестного инфицирования требуется чёткая маршрутизация пациентов. Для оптимизации использования реанимационных коек необходимо формировать чистую и предположительно инфицированную зоны, принимая во внимание тот факт, что только внутригоспитальные сосудистые катастрофы могут быть условно отнесены к чистому отделению, тогда как все остальные случаи – нет. Кроме того, следует разделять пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них симптомов инфекционного процесса. Обязательным и решающим компонентом диагностики поступивших является нейровизуализация [17].

Лечение

Как известно, основа терапии ишемического инсульта включает два направления – реперфузию (восстановление кровотока в зоне ишемии) и нейрональная протекция (предотвращение гибели нейронов вокруг очага инфаркта). Методы реперфузии направлены на механическое удаление тромба (тромбоэкстракция) или на его медикаментозное «растворение» (тромболитизис), а методы нейрональной протекции – на восстановление и поддержание гомеостаза нейронов (лекарственная терапия, гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия).

Антитромботические препараты (антикоагулянты и дезагреганты) обязательны для всех пациентов, перенесших ИИ. На фоне коронавирусной инфекции необходимо учитывать взаимодействие последних с противовирусными и другими препаратами, применяемыми для лечения COVID-19. Известно, что все прямые пероральные антикоагулянты взаимодействуют с противовирусным средством ритонавир, который оказывает ингибирующее действие на цитохром P450 и переносчик P-гликопротеина, что указывает на необходимость контроля коагулограммы [10].

Препаратом, потенциально снижающим степень развития долгосрочных последствий SARS-CoV-2 является мемантин, который выступает в роли антагониста рецепторов NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат), а также Н-холинергического и серотонинергического рецепторов. В условиях избыточного внеклеточного накопления глутамата, действие препарата проявляется блокадой внесинаптических NMDA-рецепторов, что способствует защите клеток от эксайтотоксичности [19]. Кроме того, согласно результатам исследования израильский ученых Прабхата Пратапа Сингх Томара и соавт. (2020 г.), мемантин способен ингибировать белок E COVID-19, который является ионным каналом и во многом определяет вирулентность и патогенность возбудителя. Подобными свойствами также обладает гликлазид [20]. Мемантин оказывает положительное влияние на состояние эндотелия и гематоэнцефалического барьера, поражение которых имеет ведущее значение в развитии сосудистой патологии при SARS-CoV-2, кроме того препарат снижает продукцию фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 и интерлейкина-6, что препятствует прогрессированию «цитокинового шторма» [21], [22]. Таким образом, целесообразность использования мемантина в лечении новой коронавирусной инфекции заключается в его противовоспалительном и противовирусном эффектах [23].

Результативность мемантина отмечается также при болезни Альцгеймера так как препарат предотвращает продукцию и агрегацию β -амилоида, а также оказывает антиапоптотический эффект [24], [25]. К сожалению, в настоящее время данных о применении мемантина у больных с коронавирусной инфекцией недостаточно, однако предварительные результаты указывают на высокую эффективность в лечении последствий нейродегенеративных поражений головного мозга, в том числе нейротропными вирусами [26].

Заключение

Спектр неврологических патологий сосудистого генеза при COVID-19 весьма широк и, в основном, обусловлен генерализованной эндотелиальной дисфункцией и «цитокиновым штормом», в основе которых лежит цитопатическое действие вируса на различные клетки, содержащие на своей поверхности рецептор АПФ 2.

В проанализируемой нами литературе по проблеме коронавирусной инфекции сообщалось о многих неврологических состояниях, ассоциированных с SARS-CoV-2, на наш взгляд, наиболее значимый и доказательный характер имеют сосудистые катастрофы, среди которых большего внимания заслуживают следующие: ишемический инсульт, церебральный венозный тромбоз, внутричерепные кровоизлияния. Весьма вероятный характер также имеет

связь COVID-19 с болезнью Альцгеймера, которые могут развиваться как взаимно усугубляющие друг друга состояния.

Диагностика и лечение коронавирусной инфекции продолжают совершенствоваться в аспекте качества оказания помощи. Спектр препаратов для лечения COVID-19 дополняется лекарственными средствами, среди которых, по нашему мнению, наиболее перспективным является мемантин.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

- Новикова Л.Б. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с covid-19 / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова [и др.] // АГ. — 2020. — №3. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326.
- Белопасов В.В. Поражение нервной системы при COVID-19 / В.В. Белопасов, Я. Яшу, Е.М. Самойлова [и др.] // Клиническая практика. — 2020. — Т. 11. — №2. — С. 60-80. — DOI:10.17816/clinpract34851.
- Pérez C.A. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19 / C.A. Pérez // Neurology: Clinical Practice. — 2020. [Published online 9 April 2020]. — DOI:10.1212/CPJ.0000000000000836.
- Хайтович А.Б. Патогенез COVID-19 / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // ТМБВ. — 2020. — №4. — DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132.
- Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. — 2020. — 181(2). — 271-80.e8. — DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Воробьев П.А. Рекомендации по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких / П.А. Воробьев, В.А. Елькомов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2020. — №5-6. — DOI: 10.26347/1607-2502202005-06099-111.
- 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. [Published online 28 March 2020]. — DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
- Abdalkader M. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature / M. Abdalkader, S.P. Shaikh, J.E. Siegler [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. — 2021 Jun;30(6). — 105733. — DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733. — Epub 2021 Mar 4. — PMID: 33743411; PMCID: PMC7931726.
- Yaghi S. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System / S. Yaghi, K. Ishida, J. Torres [et al.] // Stroke. — 2020 Jul;51(7). — 2002-2011. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. — Epub 2020 May 20. Erratum in: Stroke. 2020 Aug;51(8):e179. PMID: 32432996; PMCID: PMC7258764.
- Пизова Н.В. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь / Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, О.А. Скачкова // МС. — 2020. — №8. — DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-20-27.
- Onder G. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // JAMA. — 2020. — DOI: 10.1001/jama.2020.4683.
- Yang J. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // Int J Infect Dis. — 2020;94:91–95. — DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. — 2020. — 395(10229). — 1054-1062. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Cheruiyot I. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / I. Cheruiyot, P. Sehmi, B. Ominde [et al.] // Neurol Sci. — 2021 Jan. — 42(1). — 25-33. — DOI: 10.1007/s10072-020-04870-z. — Epub 2020 Nov 3. PMID: 33140308; PMCID: PMC7605899.
- Боголепова А.Н. COVID-19 и болезнь Альцгеймера / А.Н. Боголепова // Нервные болезни. — 2021. — №2. — DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12320.
- Martín-Jiménez P. Cognitive Impairment Is a Common Comorbidity in Deceased COVID-19 Patients: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study / P. Martín-Jiménez, M.I. Muñoz-García, D. Seoane [et al.] // J Alzheimers Dis. — 2020. — 78(4). — 1367-1372. — DOI: 10.3233/JAD-200937. PMID: 33074239.
- Янишевский С.Н. Изменения процесса оказания помощи пациентам с инсультом в условиях эпидемии COVID-19 / С.Н. Янишевский // Артериальная гипертензия. — 2020. — 26(3). — 263-269. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269.
- Mao L. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study / L. Mao, M. Wang, S. Chen [et al.] — 2020. — [Ahead of print, published online 25 February 2020]. — DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500.
- McShane R. Memantine for dementia / R. McShane, M.J. Westby, E. Roberts [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2019 Mar;3(3):CD003154.
- Singh Tomar P.P. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by gliclazide and memantine / P.P. Singh Tomar, I.T. Arkin // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2020 Sep;530(1):10-4.

21. Wang F. Regulation of human brain microvascular endothelial cell adhesion and barrier functions by memantine / F. Wang, Z. Zou, Y. Gong [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. — 2017 May;62(1). — 123-9.
22. Wu H.M. Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation / H.M. Wu, N.S. Tzeng, L. Qian [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. — 2009 Sep;34(10). — 2344-57.
23. Jiménez-Jiménez F.J. Anti-inflammatory effects of amantadine and memantine: possible therapeutics for the treatment of Covid-19? / F.J. Jiménez-Jiménez, H. Alonso-Navarro, E. García-Martín // *Journal of Personalized Medicine*. — 2020 Nov;10(4):217.
24. Long J.D. The neuroprotective effect of memantine on methamphetamine-induced cognitive deficits / J.D. Long, Y. Liu, D.L. Jiao [et al.] // *Behavioral Brain Research*. — 2017 Apr;323. — 133-40.
25. Folch J. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications / J. Folch, O. Busquets, M. Ettcheto [et al.] // *Journal of Alzheimers Disease*. — 2018;62(3):1223-40.
26. Sun L. Memantine can relieve the neuronal impairment caused by neurotropic virus infection / L. Sun, M. Zhou, C. Liu [et al.] // *Journal of Medical Virology*. — 2019 Jun;91(6). — 935-40.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Novikova L.B. Nevrologicheskie i psichicheskie rasstrojstva, associirovannye s covid-19 [Neurological and mental disorders associated with covid-19] / L.B. Novikova, A.P. Akopyan, K.M. SHarapova [et al.] // *AG*. — 2020. — №3. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326 [in Russian].
2. Belopasov V.V. Porazhenie nervnoj sistemy pri COVID-19 [Damage to the nervous system in the COVID-19] / V.V. Belopasov, YA. YAshu, E.M. Samojlova [et al.] // *Klinicheskaya praktika [Clinical practice]*. — 2020. — V. 11. — №2. — P. 60-80. — DOI:10.17816/clinpract34851 [in Russian].
3. Pérez C.A. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19 / C.A. Pérez // *Neurology: Clinical Practice*. — 2020. [Published online 9 April 2020]. — DOI:10.1212/CPJ.0000000000000836.
4. Hajtovich A.B. Patogenez COVID-19 [The pathogenesis of COVID-19] / A.B. Hajtovich, P.A. Ermachkova // *TMBV*. — 2020. — №4. — DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132 [in Russian].
5. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. — 2020. — 181(2). — 271-80.e8. — DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Vorob'ev P.A. Rekomendacii po diagnostike i intensivnoj terapii sindroma disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi pri virusnom porazhenii legkih [Recommendations on the dynamics and intentional therapy of mass distribution syndrome for the in-court deployment of the series in case of viral lung damage] / P.A. Vorob'ev, V.A. Elykomov // *Problemy standartizacii v zdravoohraneni [Problems of standardization in healthcare]*. — 2020. — №5-6. — DOI: 10.26347/1607-2502202005-06099-111 [in Russian].
7. 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. [Published online 28 March 2020]. — DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
8. Abdalkader M. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature / M. Abdalkader, S.P. Shaikh, J.E. Siegler [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. — 2021 Jun;30(6). — 105733. — DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733. — Epub 2021 Mar 4. — PMID: 33743411; PMCID: PMC7931726.
9. Yaghi S. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System / S. Yaghi, K. Ishida, J. Torres [et al.] // *Stroke*. — 2020 Jul;51(7). — 2002-2011. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. — Epub 2020 May 20. Erratum in: *Stroke*. 2020 Aug;51(8):e179. PMID: 32432996; PMCID: PMC7258764.
10. Pizova N.V. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya i koronavirusnaya bolezni' [Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease] / N.V. Pizova, N.A. Pizov, O.A. Skachkova // *MS*. — 2020. — №8. — DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-20-27. [in Russian]
11. Onder G. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // *JAMA*. — 2020. — DOI: 10.1001/jama.2020.4683.
12. Yang J. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int J Infect Dis*. — 2020;94:91-95. — DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
13. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. — 2020. — 395(10229). — 1054-1062. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Cheruiyot I. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / I. Cheruiyot, P. Sehmi, B. Ominde [et al.] // *Neurol Sci*. — 2021 Jan. — 42(1). — 25-33. — DOI: 10.1007/s10072-020-04870-z. — Epub 2020 Nov 3. PMID: 33140308; PMCID: PMC7605899.
15. Bogolepova A.N. COVID-19 i bolezni' Al'cgejmery [COVID-19 and Alzheimer's disease] / A.N. Bogolepova // *Nervnye bolezni [Nervous diseases]*. — 2021. — №2. — DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12320 [in Russian].
16. Martín-Jiménez P. Cognitive Impairment Is a Common Comorbidity in Deceased COVID-19 Patients: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study / P. Martín-Jiménez, M.I. Muñoz-García, D. Seoane [et al.] // *J Alzheimers Dis*. — 2020. — 78(4). — 1367-1372. — DOI: 10.3233/JAD-200937. PMID: 33074239.
17. YAnishevskij S.N. Izmeneniya processa okazaniya pomoshchi pacientam s insul'tom v usloviyah epidemii COVID-19 [Changes in the process of providing care to stroke patients in the context of the COVID-19 epidemic] / S.N. YAnishevskij // *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. — 2020. — 26(3). — 263-269. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269 [in Russian].

18. Mao L. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study / L. Mao, M. Wang, S. Chen [et al.] — 2020. — [Ahead of print, published online 25 February 2020]. — DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500.
19. McShane R. Memantine for dementia / R. McShane, M.J. Westby, E. Roberts [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2019 Mar;3(3):CD003154.
20. Singh Tomar P.P. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by gliclazide and memantine / P.P. Singh Tomar, I.T. Arkin // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2020 Sep;530(1):10-4.
21. Wang F. Regulation of human brain microvascular endothelial cell adhesion and barrier functions by memantine / F. Wang, Z. Zou, Y. Gong [et al.] // Journal of Molecular Neuroscience. — 2017 May;62(1). — 123-9.
22. Wu H.M. Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation / H.M. Wu, N.S. Tzeng, L. Qian [et al.] // Neuropsychopharmacology. — 2009 Sep;34(10). — 2344-57.
23. Jiménez-Jiménez F.J. Anti-inflammatory effects of amantadine and memantine: possible therapeutics for the treatment of Covid-19? / F.J. Jiménez-Jiménez, H. Alonso-Navarro, E. García-Martín // Journal of Personalized Medicine. — 2020 Nov;10(4):217.
24. Long J.D. The neuroprotective effect of memantine on methamphetamine-induced cognitive deficits / J.D. Long, Y. Liu, D.L. Jiao [et al.] // Behavioral Brain Research. — 2017 Apr;323. — 133-40.
25. Folch J. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications / J. Folch, O. Busquets, M. Ettchetto [et al.] // Journal of Alzheimers Disease. — 2018;62(3):1223-40.
26. Sun L. Memantine can relieve the neuronal impairment caused by neurotropic virus infection / L. Sun, M. Zhou, C. Liu [et al.] // Journal of Medical Virology. — 2019 Jun;91(6). — 935-40.