

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 004.8+616.24-005.6+616-073

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-1-15-25>**МЕТАБОЛИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19
ПО ДАННЫМ МУЛЬТИВОКСЕЛЬНОЙ ¹H-MPC:
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

^{1,2}Т. Н. Трофимова[✉], ³А. А. Богдан^{✉*}, ²Е. В. Крюкова[✉], ⁴Е. П. Магонов[✉], ⁵Г. В. Катаева[✉],
⁶О. А. Овдиенко[✉], ⁶О. Н. Зуева[✉], ^{1,7}Е. В. Боева[✉], ^{1,7}Н. А. Беляков[✉], ⁸А. М. Юрковский[✉],
⁸И. О. Стома[✉], ⁸И. В. Назаренко[✉]

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

²Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова, Санкт-Петербург,
Россия

⁴Консультативно-диагностический центр с поликлиникой, Санкт-Петербург, Россия

⁵Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

⁶Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

⁷Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия

⁸Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

ВВЕДЕНИЕ: Представители семейства коронавирусов могут воздействовать на центральную нервную систему человека, вызывая различные неврологические осложнения у пациентов с SARS-CoV-2. Перспективной методикой для оценки прогноза стойких неврологических проявлений и осложнений, определения при долгосрочном наблюдении полноты реабилитации пациента представляется протонная магнитно-резонансная спектроскопия (¹H-MPC).

ЦЕЛЬ: Изучить изменения профиля метаболитов в веществе головного мозга в сопоставлении с когнитивными нарушениями у больных при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: 68 пациентам с верифицированным диагнозом COVID-19 и неврологическими жалобами выполнен диагностический комплекс, включающий психоневрологическую оценку и МРТ головного мозга, в том числе многовоксельную ¹H-MPC, начиная с первых 2 недель от начала заболевания. 11 пациентам комплексное обследование было выполнено в динамике, спустя 7–8 месяцев от начала заболевания. Критериями исключения была острая грубая неврологическая симптоматика, возраст старше 65 лет, нахождение на ИВЛ, КТ легких III–IV, а также информация о психоневрологических нарушениях в пре-ковидный период. В качестве группы контроля были взяты данные 10 здоровых добровольцев (возраст 30–67 лет) из локальной базы данных, собранной ранее.

Статистика: Межгрупповые различия отношений площадей пиков метаболитов, определяемых методом ¹H-MPC, оценивались при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ: По данным ¹H-MPC у всех пациентов с COVID-19 были выявлены метаболические изменения головного мозга: статистически значимое нарастание показателей mI/Cr в белом и сером веществе и диффузное снижение уровней Cho/Cr в суправентрикулярном белом веществе даже при отсутствии каких-либо изменений на структурной МРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ: Пациенты были разделены на три подгруппы по степени выраженности неврологических симптомов, возникших с началом коронавирусной инфекции. Наиболее выраженные метаболические изменения были выявлены в группе с тяжелыми неврологическими проявлениями (НП). При динамическом контроле отмечается постепенное восстановление профиля метаболитов, но в нашей выборке в указанные сроки полная нормализация не была достигнута.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Полученные данные свидетельствуют о метаболических изменениях при инфицировании SARS-CoV-2, а также перспективности применения методики ¹H-MPC в диагностике неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции, включая проявления психоневрологического синдрома, ассоциированного с COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: протонная МР-спектроскопия, COVID-19, SARS-CoV-2, метаболические изменения неврологические осложнения, нарушения когнитивных функций

*Для корреспонденции: Богдан Андрей Александрович, e-mail: andrey.a.bogdan@gmail.com

Для цитирования: Трофимова Т.Н., Богдан А.А., Крюкова Е.В., Магонов Е.П., Катаева Г.В., Овдиенко О.А., Зуева О.Н., Боева Е.В., Беляков Н.А., Юрковский А.М., Стома И.О., Назаренко И.В. Метаболизм головного мозга у пациентов с COVID-19 по данным мультивоксельной ^1H -МРС: проспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 1. С. 15–25, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-1-15-25>.

STUDY OF CHANGES IN CEREBRAL METABOLITES IN PATIENTS WITH COVID-19 ACCORDING TO MULTIVOXEL ^1H -MRS: PROSPECTIVE STUDY

^{1,2}Tatiana N. Trofimova[✉], ³Andrey A. Bogdan^{✉*}, ²Elena V. Kryukova[✉], ⁴Evgeniy P. Magonov[✉],

⁵Galina V. Kataeva[✉], ⁶Oksana A. Ovdienko[✉], ⁶Olga N. Zueva[✉], ^{1,7}Ekaterina V. Boeva[✉],

^{1,7}Nikolay A. Belyakov[✉], ⁸Alexei M. Yurkovskiy[✉], ⁸Igor O. Stoma[✉], ⁸Irina V. Nazarenko[✉]

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg Electrotechnical University «LETI» St. Petersburg, Russia

⁴Consultative and Diagnostic Center with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁵Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

⁶Hospital for veterans of wars, St. Petersburg, Russia

⁷St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

⁸Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

INTRODUCTION: Members of the coronavirus family can affect the human central nervous system, causing various neurological complications in patients with SARS-CoV-2. Proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) seems to be a promising technique for assessing the prognosis of persistent neurological manifestations and complications, determining the completeness of a patient's recovery during long-term follow-up.

OBJECTIVE: To study changes in the metabolites profile in the brain with relation to cognitive impairment in patients with COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: 68 patients with verified COVID-19 and neurological complaints underwent a diagnostic workup, including a psychoneurological assessment and MRI of the brain with multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS), starting in the first 2 weeks from the onset of the disease. In 11 patients, a complex examination was repeated 7–8 months after the onset of the disease. The exclusion criteria were acute severe neurological symptoms, age over 65 years, artificial lung ventilation, lung CT score III–IV, as well as information about pre-Covid neuropsychiatric disorders. As a control group, earlier collected data of 10 healthy volunteers (age 30–67 years) were taken from a local database.

Statistics: Intergroup differences in the ratios of metabolites peak areas determined by the ^1H -MPC method were assessed using the nonparametric Mann-Whitney test with Bonferroni's correction for multiple comparisons. Values were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS: According to ^1H -MRS, all patients with COVID-19 showed metabolic changes in the brain: a statistically significant increase in mI/Cr in the white and gray matter and a diffuse decrease in the levels of Cho/Cr in the supraventricular white matter, even in the absence of any changes in structural MRI.

DISCUSSION: Patients were divided into three subgroups according to the severity of neurological symptoms that arose with the onset of the coronavirus infection. The most pronounced metabolic changes were found in the group with severe neurological manifestations (NM). At follow-up, a gradual recovery of the metabolite profile was noted, but in our sample group complete normalization was not achieved within the specified time frame.

CONCLUSION: The obtained data indicate metabolic changes associated with SARS-CoV-2 infection, as well as the prospects for using the ^1H -MPC technique in the diagnosis of neurological complications of the new coronavirus infection, including manifestations of a psychoneurological syndrome associated with COVID-19.

KEYWORDS: proton MRI spectroscopy, COVID-19, SARS-CoV-2, metabolic changes, neurological complications, cognitive impairment

*For correspondence: Andrey A. Bogdan, e-mail: andrey.a.bogdan@gmail.com

For citation: Trofimova T.N., Bogdan A.A., Kryukova E.V., Magonov E.P., Kataeva G.V., Ovdienko O.A., Zueva O.N., Boeva E.V., Belyakov N.A., Yurkovskiy A.M., Stoma I.O., Nazarenko I.V. Studying of changes in metabolites in the brain in patients with COVID-19 according to multivoxel ^1H -MRS: prospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 1. P. 15–25, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-1-15-25>.

Введение. Клинические и экспериментальные исследования показали, что представители семейства коронавирусов могут воздействовать на центральную нервную систему (ЦНС) [1–5], вызывая психоневрологические осложнения и активируя иммунный ответ в тканях головного мозга. Различные неврологические осложнения выявляются у 36,4–40% госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2 [6, 7]. По крайней мере один субъективный неврологический симптом был зарегистрирован у более 90% пациентов с COVID-19 [8]. Описанные неврологические симптомы варьируют от относительно легких проявлений, таких как головная боль, головокружение, умеренные когнитивные нарушения и anosmia, до тяжелых осложнений, включающих менингоэнцефалит, острые нарушения мозгового кровообращения, генерализованные судороги, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера, острый миелит, а также синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (PRES) [9–12].

Неврологические симптомы и проявления обусловлены патогенезом заболевания, где нейрокинвазия вируса обуславливает прямое нейротоксическое действие, активирует иммунный ответ в головном мозге, что может вызывать долгосрочные повреждения, аналогичные тем, которые наблюдаются при нейродегенеративных заболеваниях [13]. Клиническая характеристика и патогенез болезни длительного течения COVID-19 в полной мере не изучены. Необходимы дальнейшие исследования отдаленных последствий, изучение патофизиологических механизмов, оценка прогноза стойких неврологических проявлений и осложнений, определение полноты реабилитации пациента при долгосрочном наблюдении [14].

Лучевые технологии позволяют оценить как структурные, так функциональные изменения ЦНС [15]. Особенно перспективны современные методы — трактография и морфометрия. Потенциал информативности структурных МРТ-исследований может быть успешно дополнен возможностями оценки изменений метаболизма тканей головного мозга средствами протонной магнитно-резонансной спектроскопии (^1H -МРС). Известно, что при некоторых неврологических заболеваниях изменения, визуализируемые при структурной МРТ, отражают далеко зашедшие процессы, происходящие в ЦНС, тогда как основой неврологической симптоматики являются диффузные изменения, не диагностируемые при стандартном исследовании [16–18]. Данный метод используется для расширения представления о патофизиологических механизмах развития клинических синдромов, позволяя *in vivo* оценить различные виды биохимических процессов, дополняя сформировавшиеся представления о природе выявляемых заболеваний.

Цель. Изучить метаболические нарушения головного мозга у пациентов по данным протонной МР-

спектроскопии (^1H -МРС) в сопоставлении с клиническими проявлениями нейropsychологических расстройств после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Информированное согласие получено от каждого пациента. За период пандемии проведено комплексное обследование 68 пациентов с COVID-19. Все пациенты имели либо текущий положительный ПЦР-статус SARS-CoV-2, либо анамнестические данные и установленный диагноз COVID-19, КТ I–II по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки. Критерии исключения: острая грубая неврологическая симптоматика (картина острого нарушения мозгового кровообращения — ОНМК, энцефалита, PRESS, аутоиммунного поражения головного мозга и т.д.), возраст старше 65 лет, нахождение на ИВЛ, информация о психоневрологических нарушениях в пре-ковидный период, а также КТ III–IV по результатам КТ органов грудной клетки, что позволило минимизировать фактор гипоксии, как ведущий повреждающий компонент.

Разработанный диагностический комплекс включал оценку когнитивных функций, неврологический статус и данные нейровизуализационных исследований (структурная магнитно-резонансная томография и протонная магнитно-резонансная спектроскопия). Обследованные больные были разбиты на две группы в зависимости от текущего статуса COVID-19. 1-я группа включала 29 человек, обследованных на базе Госпиталя для ветеранов войн, где они находились на стационарном лечении в «красной зоне». Пациенты, находящиеся на стационарном лечении, были обследованы на 1–2-й неделе после госпитализации. Им было выполнено стандартное клинколабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки и т.д.).

II группа была представлена 39 пациентами — реконвалесцентами после перенесенной COVID-19, обследование которых выполнялось амбулаторно на базе Института мозга человека имени Н.П.Бехтеревой. Сроки обследования варьировали от 1 до 10 месяцев. Критериями включения в эту группу был верифицированный факт перенесенного COVID-19. В момент обследования какие-либо жалобы на респираторную симптоматику отсутствовали.

Все пациенты прошли нейропсихологическое обследование, состоящее из двух батарей тестов. Для оценки когнитивных функций использовали стандартизованную Монреальскую шкалу (MoCA, <https://www.mocatest.org>). Оценка неврологического статуса проводилась по стандартизованной методике и предполагала регистрацию неврологических симптомов. Пациенту предлагалось заполнить анке-

ту, основанную на основных неврологических жалобах, ассоциированных с COVID-19 [16, 17].

11 пациентов были комплексно обследованы в динамике (III группа) — первый раз в «красной» зоне, второй раз — спустя 7–8 месяцев (с декабря 2020 по октябрь 2021 г.). По результатам нейропсихологического обследования эти пациенты были разбиты на подгруппы в зависимости от выраженности неврологических проявлений (НП): «легкие НП» — 0–9 баллов (n=2); «умеренные НП» — 10–29 баллов (n=7); группа «тяжелые НП» — 30–35 баллов (n=2).

Оценку изменений метаболических показателей головного мозга проводили в сравнении с показателями группы контроля из здоровых волонтеров (n=10), обследованных в ИМЧ РАН ранее в рамках поисковых научных исследований. Критерии включения: получение добровольного информированного согласия; возраст от 30 до 67 лет; отсутствие в анамнезе жизни неврологических заболеваний, черепно-мозговых травм. Критерии исключения: отказ от включения в исследование, наличие в анамнезе жизни черепно-мозговых травм, неврологических заболеваний, выраженных сердечно-сосудистых заболеваний, клаустрофобии, наличие металлических имплантатов (кроме стоматологических штифтов и коронок), наличие беременности у женщин. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

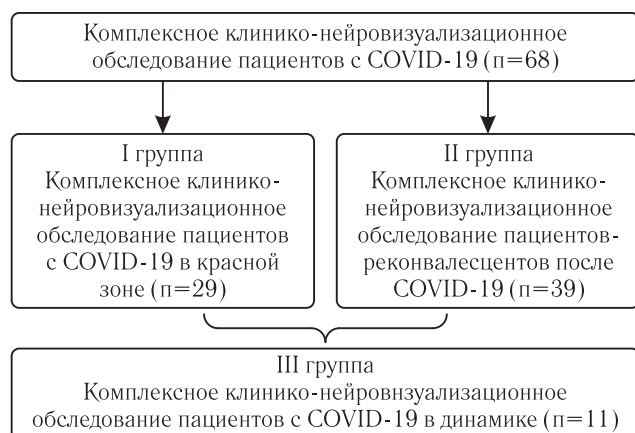


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Характеристика пациентов, прошедших обследование в динамике, и группы контроля представлена в табл. 1.

Магнитно-резонансная томография головного мозга. Нейровизуализационное обследование включало структурную МРТ и протонную многовоксельную магнитно-резонансную спектроскопию головного мозга (^1H -МРС). Магнитно-резонансную томографию (МРТ) выполняли на томографе Toshiba Vantage Titan 1.5T (Toshiba, Япония) с использованием 8-канальной головной катушки Octave Head. Объем структурного МРТ-исследования был стандартным и включал T2-ВИ, T2-FLAIR,

DWI, SWI, T1-ВИ. Внутривенное контрастирование не выполнялось.

^1H -МРС госпитализированным пациентам выполняли на томографе Toshiba Vantage Titan 1.5T (Toshiba, Япония), 8-канальная головная катушка Octave Head. ^1H -МРС суправентрикулярных отделов белого вещества и медиальной коры лобных и теменных долей выполнялась с использованием метода объема-селекции Point Resolved Spectroscopy (PRESS) с TE=34 мс (минимально доступная) с широким диапазоном метаболитов, TR=2000 мс, размер вокселя (15×15×17,5 мм). Поле интереса (FOV) было представлено не менее 8×4 вокселями (объемом 120×60×17,5 мм, по размеру вокселя), включая белое и серое вещество полушарий головного мозга. Восемь полос REST (REgional Saturation Technique) применялись для подавления сигнала от жира костей черепа, протокол включал автоматические процедуры шиммирования и подавления сигнала доминирующего пика воды. Для анализа данных использовалось программное обеспечение M-Power V3.6. Для оценки были выбраны воксели с FWHM <0,1 для пиков воды и целевых метаболитов.

Таблица 1
Характеристика пациентов, обследованных в динамике

Table 1
Characteristic of patients underwent dynamic study

Показатель	Пациенты
Количество, пол	11 (2 м, 9 ж)
Возраст, лет медиана (разброс)	53 (33–65)
Результат компьютерной томографии легких	КТ I–II (45/55%)
Сосудистые осложнения, медиана (разброс)	18% (2/9)
Время проведения ^1H -МРС от начала заболевания [недель]	1,5 (0,9–2,1)

Структурное МРТ и ^1H -МРС исследование пациентам-реконвалесцентам, в том числе в динамике, и здоровым добровольцам проводилось на томографе Achieva 3T (Philips, Нидерланды), 8 канальная приемно-передающая матричная радиочастотная головная катушка. ^1H -МРС суправентрикулярных отделов белого вещества и медиальной коры лобных и теменных долей выполнялась с использованием метода объема-селекции Spin Echo (SE) с TE=34 мс, TR=2000 мс, размер вокселя (10×10×15 мм). Поле интереса (FOV) было представлено не менее 10×8 вокселей (объемом 100×80×15 мм, по размеру вокселя), включая белое и серое вещество полушарий головного мозга (рис. 2). Восемь полос REST (REgional Saturation Technique) применялись для подавления сигнала от жира костей черепа, протокол включал автоматические процедуры шиммирования и подавления сигнала доминирующего пика воды. Для анализа данных использовалось программное обеспечение

Extended MR Workspace. Для оценки были выбраны воксели с FWHM $<0,1$ для пиков воды и целевых метаболитов.

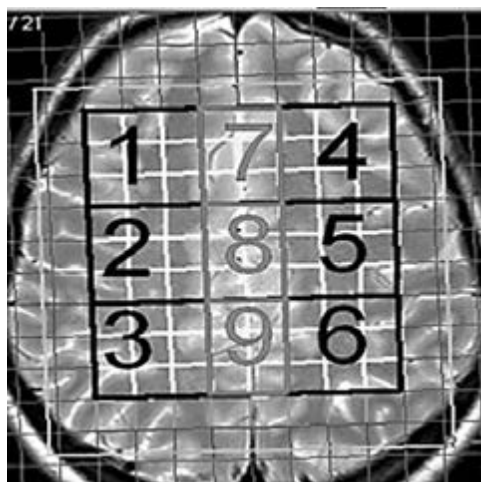


Рис. 2. Анатомическое расположение областей интереса для оценки данных МРС. Для обеспечения наилучшего совпадения анатомической локализации данных, полученных на разных томографах, анализировались отношения метаболитов в областях интереса 2, 5 (белое вещество centrum semiovale) и 8 (серое вещество средней части поясной коры) [19]

Fig. 2. Anatomical location of regions of interest for evaluation of MRS data. To ensure the best match of the anatomical localization of data obtained on different MRI scanners, the ratios of metabolites were analyzed in regions of interest 2, 5 (white matter, centrum semiovale) and 8 (gray matter of the middle part of the cingulate cortex) [19]

Статистические методы. Данные описательной статистики представлены в виде: медиана, верхний и нижний квартили. Межгрупповые различия оценивались при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В зависимости от выраженности неврологических проявлений (НП) пациенты III группы были разбиты на три подгруппы: «легкие НП» — 0–9 баллов; «умеренные НП» — 10–29 баллов; «тяжелые НП» — 30–35 баллов. При этом следует отметить, что в группу «тяжелые НП» вошли как пациент с выявленными структурными изменениями вследствие неврологических осложнений (клинический пример № 1, рис. 3), так и пациент без каких-либо изменений на структурной МРТ (клинический пример № 2, рис. 4).

Клинический пример № 1

Пациент М., 60 лет. Жалобы на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до $39,8^{\circ}\text{C}$, головокружение, слабость, потерю вкуса и запаха. КТ-картина двусторонней полисегментарной инфильтрации вирусной этиологии. Распространенность: КТ-2. ПЦР на COVID-19 положительный. В период госпи-

тализации — ухудшение состояния: правосторонний гемипарез до 3 баллов (позже — парез), выполнена КТ головного мозга — ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии. На МРТ головного мозга: на Т2-ВИ в левой гемисфере в области хвостатого ядра (рис. 3, а, б) и скорлупы (рис. 3, б) визуализируются формирующиеся глиозные изменения вследствие ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии и мелкие сосудистые очаги. При ^1H -МРС медиальной коры левой лобной доли (рис. 3, в) определяется повышение интенсивностей пиков холина (Cho/Cr 0.93) и миоинозитола (mI/Cr 0.64), при снижении интенсивности пика N-ацетиласпартата (NAA/Cr 1.1). При ^1H -МРС белого вещества правой лобной доли (рис. 3, г) также определяются снижение NAA (NAA/Cr 1.26), повышение Cho (Cho/Cr 1.05), повышение mI (mI/Cr 0.47).

Клинический пример № 2

Пациент О., 40 лет. Жалобы при поступлении на общую слабость, недомогание, тошноту, рвоту. Проявления со стороны ЦНС: измененное состояние сознания, замешательство, поведенческие нарушения, выраженная головная боль. КТ грудной клетки — без патологии. ПЦР на COVID-19 положительный. При МРТ головного мозга патологических изменений не выявлено. Однако при ^1H -МРС медиальной коры левой лобной доли (рис. 4, а) определяется повышение интенсивности пика миоинозитола (mI/Cr 0.53); Cho/Cr 0.64, NAA/Cr 1.6 — в пределах нормальных значений для серого вещества. При ^1H -МРС белого вещества правой лобной доли (рис. 4, б) определяются повышение mI (mI/Cr 1.02), умеренное повышение Cho (Cho/Cr 0.92), выраженное снижение NAA (NAA/Cr 1.1). При обследовании через 8 месяцев пациент отмечает полный регресс неврологических проявлений, при повторной ^1H -МРС (SE, 34 ms, 3T) отмечается восстановление показателей — снижение Cho/Cr и mI/Cr до обычных значений с неполным восстановлением NAA/Cr с восстановлением угла Хантера (рис. 4, в, г).

Результаты тестов МоСА во всей когорте пациентов находились в пределах 27–30 баллов, что не позволило использовать данную валидизированную шкалу для дальнейшего анализа.

В момент нахождения в красной зоне у 3 пациентов из III группы (обследование в динамике) изменения по данным структурной МРТ отсутствовали, у 5 пациентов отмечены единичные мелкие очаговые изменения белого вещества (Fazekas 1), у 3 пациентов выявлены выраженные структурные изменения: МР-картина последствия ОНМК по ишемическому типу в поздней подострой стадии в лобных и теменных долях обеих гемисфер большого мозга; признаки последствий стволового ОНМК по ишемическому типу в подострой стадии с локализацией очага в области границы моста мозга и левой средней ножки мозжечка; картина ОНМК в подострой стадии с поражением хвостатого и чечевицеобразного ядер слева.

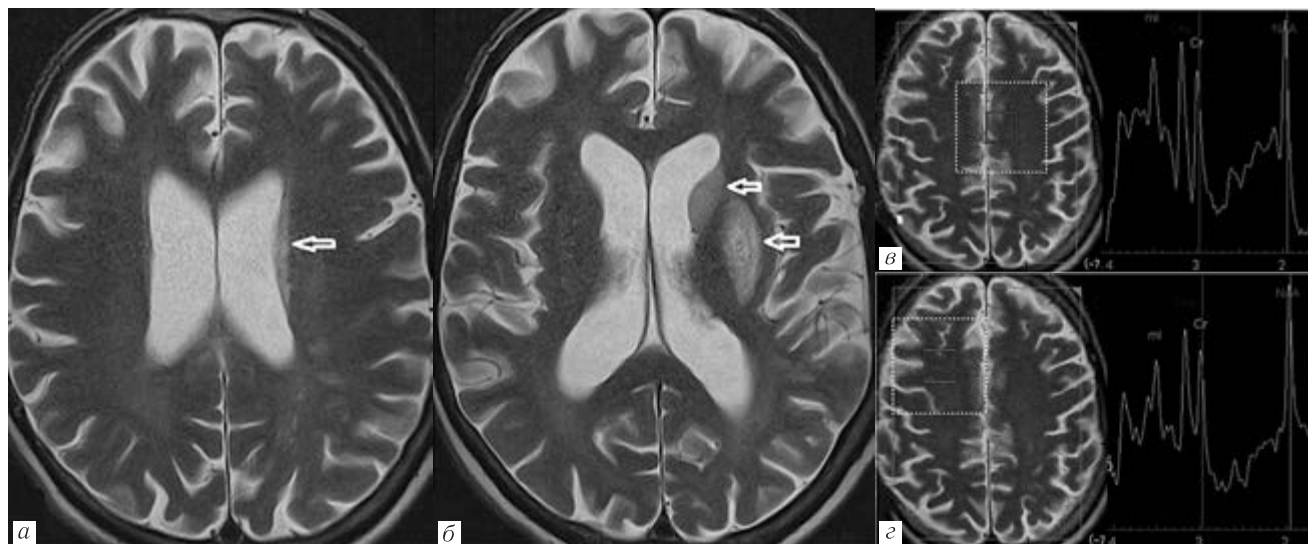


Рис. 3. Клинический пример № 1. Пациент М., 60 лет. На МРТ головного мозга: на Т2-ВИ в левой гемисфере в области хвостатого ядра (а, б) и скорлупы (б) визуализируются признаки ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии. При ^1H -МРС медиальной коры левой лобной доли (в) — повышение Cho и mI, снижение NAA. ^1H -МРС белого вещества правой лобной доли (г) — снижение NAA, повышение Cho, повышение mI

Fig. 3. Clinical example No. 1. Patient M., 60 years old. MRI of the brain: on T2-WI in the left hemisphere in the region of the caudate nucleus (a, б) and putamen (б), signs of stroke are visualized in the basin of the left middle cerebral artery. With ^1H -MRS of the medial cortex of the left frontal lobe (в) — an increase in Cho and mI, a decrease in NAA. ^1H -MRS of the white matter of the right frontal lobe (г) — a decrease in NAA, an increase in Cho, an increase in mI

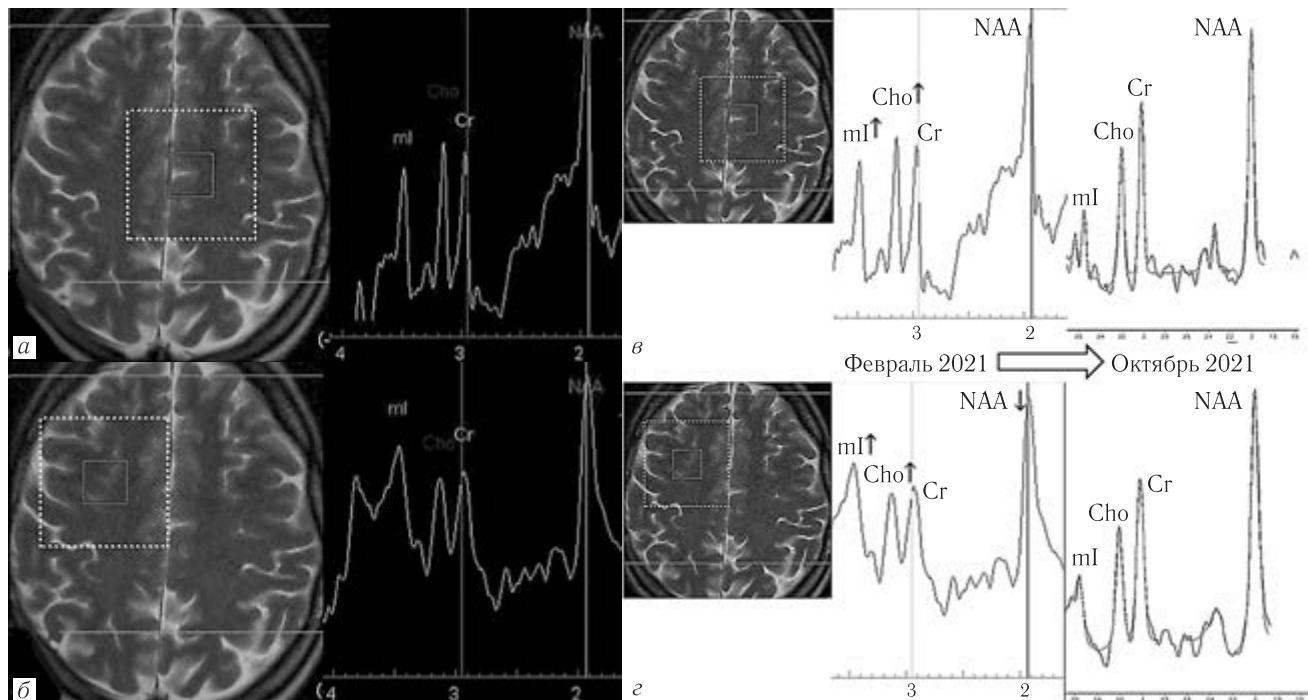


Рис. 4. Клинический пример № 2. Пациент О., 40 лет. При первичном наблюдении: МРТ головного мозга — патологические изменения не выявлены. При ^1H -МРС медиальной коры левой лобной доли (а) — повышение mI. При ^1H -МРС белого вещества правой лобной доли (б) — повышение mI, умеренное повышение Cho, выраженное снижение NAA. Через 8 месяцев — регресс неврологических проявлений. На ^1H -МРС (в, г) — восстановление показателей

Fig. 4. Clinical example No. 2. Patient O., 40 years old. During the initial observation: MRI of the brain — no pathological changes were detected. With ^1H -MRS of the medial cortex of the left frontal lobe (a) — an increase in mI. With ^1H -MRS of the white matter of the right frontal lobe (б) — an increase in mI, a moderate increase in Cho, a pronounced decrease in NAA. After 8 months — regression of neurological manifestations. On ^1H -MRS (в, г) — recovery of indicators

Для оценки данных протонной спектроскопии использовались отношения площадей пиков следую-

щих метаболитов: N-ацетиласпартата (NAA), креатина (Cr), холина (Cho) и миоинозитола (mI) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение значений соотношения метаболитов пациентов с COVID-19 и контрольной группы

Table 2

Comparison of metabolite ratio values in patients with COVID-19 and the control group

	NAA/Cr_2	NAA/Cr_5	NAA/Cr_8	Cho/Cr_2*	Cho/Cr_5	Cho/Cr_8	mI/Cr_2**	mI/Cr_5**	mI/Cr_8**
Контроль									
Ср. знач.	1,767	1,847	1,392	0,878	0,871	0,709	0,143	0,184	0,163
Ст. откл.	0,16	0,143	0,086	0,141	0,122	0,071	0,019	0,044	0,016
Медиана	1,787	1,851	1,405	0,834	0,851	0,737	0,141	0,181	0,166
Q1	1,633	1,792	1,362	0,798	0,798	0,642	0,129	0,148	0,152
Q3	1,915	1,965	1,424	0,971	0,982	0,752	0,162	0,217	0,171
COVID-19									
Ср. знач.	1,704	1,786	1,415	0,814	0,931	0,757	0,494	0,491	0,543
Ст. откл.	0,325	0,262	0,198	0,49	0,329	0,301	0,225	0,126	0,226
Медиана	1,62	1,763	1,379	0,748	0,889	0,659	0,546	0,492	0,507
Q1	1,581	1,58	1,284	0,586	0,759	0,58	0,313	0,445	0,376
Q3	1,923	1,973	1,544	0,802	0,994	0,9	0,576	0,574	0,761

Примечание: * $p=0,029$; ** отмечены статистически значимые различия между группами, выдерживающие поправку на множественность сравнений по Бонферрони (тест Манна–Уитни, $p=0,000124$).

Note: * $p=0,029$; ** statistically significant differences between the groups were noted, adjusting for the multiplicity of Bonferroni comparisons (Mann–Whitney test, $p=0,000124$).

Статистически достоверные различия между группами контроль/пациенты с COVID-19 были выявлены в белом веществе семиовальных центров (соотношение Cho/Cr), в белом веществе семиовальных центров и сером веществе средней части поясной коры (соотношение mI/Cr).

Говорить о статистической значимости различий между подгруппами пациентов, различающихся по степени выраженности неврологических проявлений, при данном объеме выборки не представляется возможным, однако тенденции и выпадающие за диапазон значения, наблюдаемые в группе контроля, представлены на рис. 5.

Как показано на рис. 5, при сравнении III группы (исследование в динамике) с контрольной группой отмечается изменение соотношений метаболитов и в белом веществе семиовальных центров, и в сером веществе медиальной коры лобных долей. В частности, выявлено снижение соотношения NAA/Cr и повышение соотношений mI/Cr и Cho/Cr. Изменение этих метаболических профилей совпадает с тяжестью психоневрологических нарушений.

Обсуждение. Всего через несколько месяцев после начала пандемии появились сообщения о развитии психоневрологических симптомов у пациентов с COVID-19 [6]. В настоящее время влияние COVID-19 на центральную нервную систему неоспоримо и подтверждено уже проведенными исследованиями [18, 20, 21]. Однако на данный момент не существует признанного диагностического инструмента для объективной оценки изменений тканей головного мозга у пациентов с неврологическими проявлениями новой коронавирусной инфекции и ее последствий, при отсутствии изменений на структурной МРТ, доступной как при остром, так

и при постковидном неврологическом синдроме (ПКНС).

В текущем исследовании в сочетании с традиционными методами диагностики мы выполнили мультимодальную протонную магнитно-резонансную спектроскопию серого и белого вещества суправентрикулярных отделов головного мозга пациентов с COVID-19. У всех пациентов анализировались одни и те же участки белого и серого вещества, расположенные в безусловно интактных, с точки зрения структурной МРТ, отделах головного мозга (клинический пример № 2). Во всех наблюдениях отмечались однотипные изменения.

Пациенты были разделены на три подгруппы с разной степенью тяжести неврологических симптомов, связанных с COVID-19. В подгруппах с умеренными и выраженными неврологическими проявлениями («средней» и «тяжелой») были обнаружены следующие изменения:

- разнонаправленные изменения интенсивности пиков Cho, свидетельствующие о процессах разрушения или, возможно, восстановления клеточных мембран [22];

- в 50% случаев — уменьшение интенсивности пика N-ацетиласпартата (в виде областей снижения отношения NAA/Cr в разных полушариях головного мозга, как следствие дисфункции нейронов и повреждения аксонов [23]);

- нарастание интенсивности пика миоинозитола (в виде повышения отношений mI/Cr и mI/NAA, маркера нейроглии), даже при отсутствии видимых на структурной МРТ изменений (клинический пример № 2);

- значения отношений mI/NAA, mI/Cr, Cho/Cr значительно различались между подгруппами

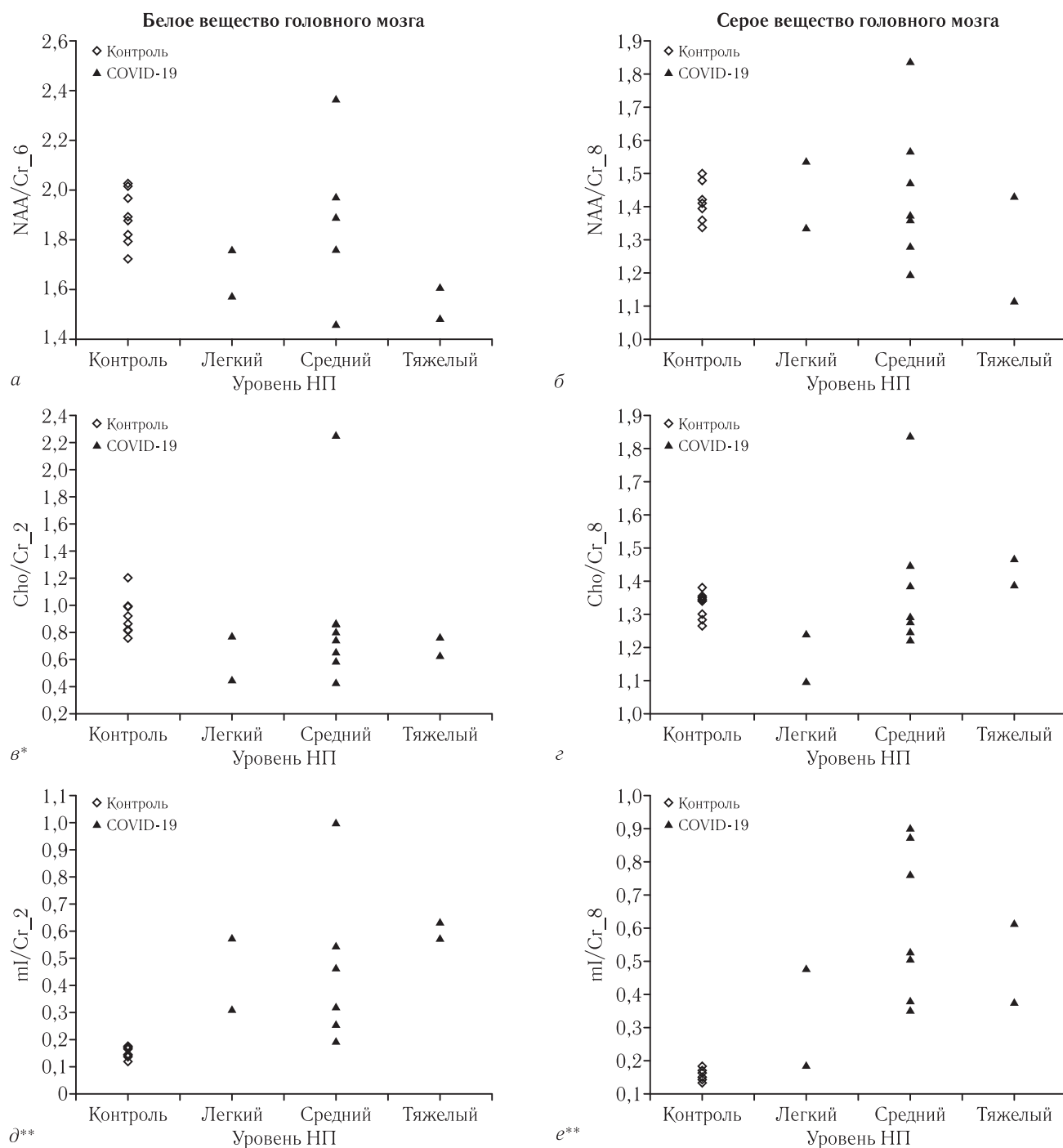


Рис. 5. Отношения площадей пиков NAA/Cr (а, б), Cho/Cr (в, г) и ml/Cr (д, е) (ось Y) в белом и сером веществе головного мозга в группе пациентов с COVID-19, разделенных по уровню выраженности признаков неврологического дефицита, по сравнению с группой контроля (ось X).

* Тест Манна–Уитни, $p=0,029$; ** статистически значимые различия между группами, выдерживающие поправку на множественность сравнений по Бонферрони: тест Манна–Уитни, $p=0,000124$

Fig. 5. Peak area ratios of NAA/Cr (а, б), Cho/Cr (в, г), and ml/Cr (д, е) (Y axis) in the white and gray matter of the brain in the group of patients with COVID-19, divided by the level of severity of signs of neurological deficit, compared with the control group (X-axis).

* Mann–Whitney test, $p=0.029$; ** statistically significant differences between groups, adjusted for Bonferroni multiple comparisons: Mann–Whitney test, $p=0.000124$

пациентов с различной выраженностью неврологических проявлений. Важно отметить, что наиболее выраженные метаболические изменения были определены в подгруппе «тяжелые НП», и данные ^1H -МРС значимо отличались от показателей двух других подгрупп. Показатели ^1H -МРС также значимо

отличались в подгруппах «умеренные НП» и «легкие НП». Эти данные согласуются с первыми сообщениями о выявленных изменениях при обследовании ^1H -МРС пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, с сопутствующим поражением нервной системы [24].

Обращало на себя внимание наличие изменений профиля метаболитов не только у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, сопровождаемым изменениями на структурных МРТ изображениях, но и при отсутствии видимых структурных нарушений в ткани мозга. Это может свидетельствовать о чувствительности ^1H -МРС к ультраструктурным изменениям нервной системы у пациентов с COVID-19, а также о нейровирулентности SARS-CoV-2.

При регрессии неврологических симптомов отмечается восстановление показателей ^1H -МРС (клинический пример № 2), в то время как сохранение неврологической симптоматики подтверждается метаболическими изменениями (клинический пример № 3).

Клинический пример № 3

Пациент А., 51 год. Жалобы при поступлении на общую слабость, недомогание, сухой кашель. Проявления со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, шум в голове, anosmia, утрата вкуса пищи. КТ-картина соответствует двусторонней полисегментарной пневмонии вирусной природы, КТ-1 (15%). ПЦР на COVID-19 положительный. При МРТ головного мозга патологические изменения не выявлены. При ^1H -МРС отмечается: повышение интенсивности пика холина, снижение пика NAA. Через 8 месяцев отмечается минимальное восстановление интенсивности пика холина при сниженном отношении NAA/Cr (рис. 6). Сохраняются

соответствует выраженности изменений метаболитов, как в сером, так и в белом веществе. При динамическом контроле отмечается восстановление метаболических профилей, но в тех случаях, где сохраняется клиническая симптоматика, нормализация показателей идет с задержкой. Как показало наше исследование, полное восстановление метаболических соотношений требует 7–8 и более месяцев.

Метод ^1H -МРС может быть предложен в качестве эффективного инструмента для контроля качества терапии и реабилитации пациентов с неврологическими симптомами, ассоциированными с COVID-19, и проявлениями постковидного неврологического синдрома.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о выраженных метаболических изменениях в головном мозге в постковидном периоде, что подтверждает ранее высказанные и верифицированные гипотезы о быстром проникновении SARS-CoV-2 в мозг и взаимодействии с клетками, имеющими рецепцию ACE2. В их число входят эндотелициты, нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглиоциты и другие, осуществляющие многочисленные функции органа [3]. В нашем и ряде других исследований [1, 12, 24–26], показана перспективность методики ^1H -МРС, позволяющая количественно оценить метаболический профиль головного мозга и его изменения в динамике у пациентов

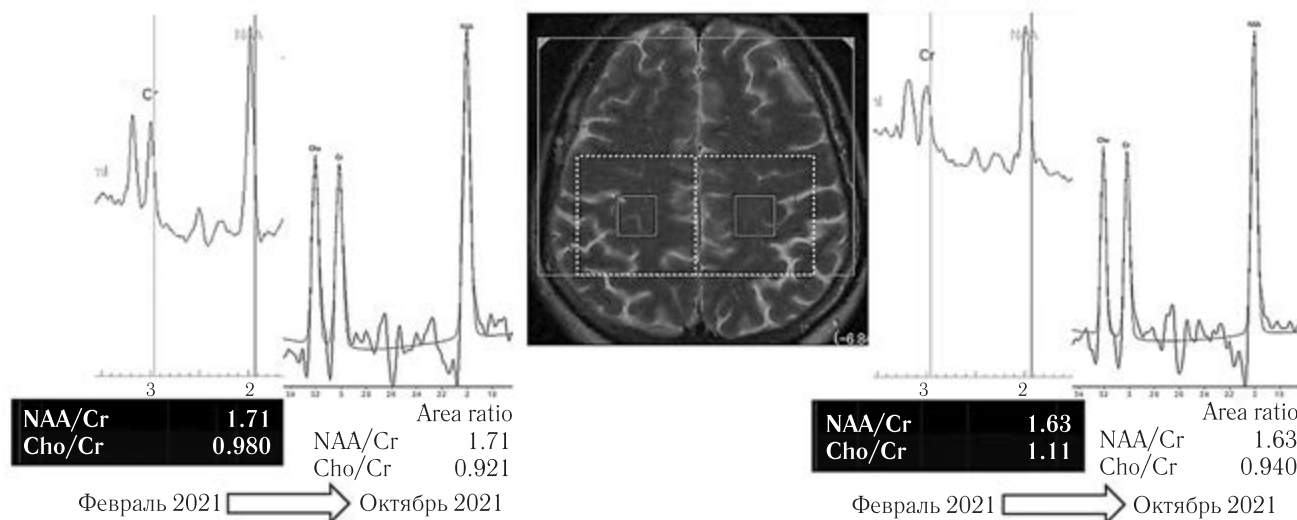


Рис. 6. Клинический пример № 3. Пациент А., 51 год. Структурная МРТ головного мозга — без патологии. При ^1H -МРС — минимальное восстановление Cho, при сохранении снижения NAA/Cr. Пояснения в тексте

Fig. 6. Clinical example № 3. Patient A., 51 years old. Structural MRI of the brain — without pathology. On ^1H -MRS — minimal recovery of Cho, while maintaining the reduction of NAA/Cr. Explanations in the text of the article

жалобы на преходящие головные боли, головокружения, нарушение сна, частичное изменение вкуса пищи в постковидном периоде.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 отмечается диффузное изменение метаболизма головного мозга, в том числе в неизмененных, по данным структурной МРТ, отделах головного мозга. Тяжесть неврологических проявлений у пациентов с COVID-19

с аутоиммунными и вирусными поражениями головного мозга (вирус иммунодефицита человека, COVID-19, как в острую фазу заболевания, так и в постковидный период) [2]. Более того, полученные данные соответствуют выраженности неврологических осложнений. Вероятно, методика ^1H -МРС в комбинации с другими методами и методиками оценки психоневрологического статуса, может быть

положена в основу диагностического комплекса, позволяющего прогнозировать формирование когнитивного дефицита, что может иметь решающее значение не только для понимания патогенеза заболевания, но и для поиска потенциальных точек применения будущих мер профилактики и реабилитации.

* * *

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10017, в рамках российско-белорусского сотрудничества <https://rscf.ru/project/23-45-10017/>

Сведения об авторах:

- Трофимова Татьяна Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: TTrofimova@groupmmc.ru; ORCID 0000-0003-4871-2341;
- Богдан Андрей Александрович* — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, врач-рентгенолог, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5; e-mail: andrey.a.bogdan@gmail.com; ORCID 0000-0002-2836-1516; WOS Research ID K-3642-2018;
- Крюкова Елена Владимировна* — врач-невролог, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: eldementyeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-5395-9931;
- Овдиенко Оксана Александровна* — кандидат медицинских наук, заведующий неврологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн»; 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21; e-mail: ksu0706@rambler.ru; ORCID 0000-0002-1557-327X
- Магонов Евгений Петрович* — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, федеральное государственное бюджетное учреждение «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» управления делами Президента Российской Федерации; 197110, Санкт-Петербург, Морской проспект, д. 3; e-mail: emagonov@gmail.com; ORCID 0000-0002-0626-9356; WOS Research ID M-9347-2017;
- Зуева Ольга Николаевна* — кандидат медицинских наук, заместитель начальника госпиталя по неврологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн»; 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, к. 2; e-mail: zuevaon@gmail.com;
- Катаева Галина Вадимовна* — кандидат биологических наук, научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» МЗ РФ министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: kataevagalina@mail.ru; ORCID 0000-0003-0463-9832; WOS Research ID AAF-5472-2019;
- Боева Екатерина Валериевна* — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, заведующая отделением хронической вирусной инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ORCID 0000-0003-0452-7478; WOS Research ID AAG-8169-2020;
- Беляков Николай Алексеевич* — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; руководитель СЗО Центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: beliaikov.akad.spb@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2006-2255;
- Юрковский Алексей Михайлович* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; 246000, Гомель, ул. Ланге, д. 5; e-mail: yurkovsky@mail.ru; ORCID 0000-0003-0808-183X;
- Стома Игорь Олегович* — доктор медицинских наук, доцент, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; 246000, Гомель, ул. Ланге, д. 5; e-mail: rektor@gsmu.by; ORCID 0000-0003-0483-7329;
- Назаренко Ирина Вячеславовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; 246000, Гомель, ул. Ланге, д. 5; e-mail: irisha_n.91@mail.ru; ORCID 0000-0003-1086-1675.

Information about authors:

- Tatyana N. Trofimova* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, the Federal State Budgetary Institution of Science «The Institute of the Human Brain of N. P. Bekhtereva, RAS, Chief Scientific Officer of Neuroimaging Laboratory, 197376, St. Petersburg, Academician Pavlov St., 9; e-mail: TTrofimova@groupmmc.ru; ORCID 0000-0003-4871-2341;
- Andrey A. Bogdan* — Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, radiologist, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», 197022, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popova St., 5, e-mail: andrey.a.bogdan@gmail.com ORCID 0000-0002-2836-1516; WOS Research ID K-3642-2018;
- Elena V. Kryukova* — neurologist, N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Academician Pavlov St., 9; e-mail: eldementyeva@gmail.com ORCID 0000-0002-5395-9931;
- Oksana A. Ovdienko* — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Neurological Department Hospital for veterans of wars, 193079, St. Petersburg, Narodnaya St., 21. e-mail: ksu0706@rambler.ru; ORCID 0000-0002-1557-327X
- Evgeny P. Magonov* — Cand. of Sci. (Med.), radiologist, Consultative and Diagnostic Center with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 197110, St. Petersburg, Morskoy prospect, 3; e-mail: emagonov@gmail.com ORCID 0000-0002-0626-9356; WOS Research ID M-9347-2017;
- Olga N. Zueva* — Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Hospital for Neurology, Hospital for veterans of wars, 193079, St. Petersburg, Narodnaya St., 21; e-mail: zuevaon@gmail.com
- Galina V. Kataeva* — Cand. of Sci. (Med.), researcher, A. M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 197758, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya st., 70; e-mail: kataevagalina@mail.ru ORCID 0000-0003-0463-9832; Web of Science ID AAF-5472-2019;
- Ekaterina V. Boeva* — Cand. of Sci. (Med.), Infectious disease specialist, Head of the Department of Chronic Viral Infection of the Federal Budgetary Institution of Science «St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 197101, St. Petersburg, Mira str., 14; e-mail: kathrine.boeva@gmail.com, ORCID 0000-0003-0452-7478 WOS Research ID AAG-8169-2020;
- Nikolai A. Belyakov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 197022, St. Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8; Head of the Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology, Head of the Center for Prevention and Control of AIDS; Federal Budgetary Institution of Science «St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; beliaikov.akad.spb@yandex.ru ORCID 0000-0002-2006-2255;
- Alexei M. Yurkovskiy* — Dr. of Sci. (Med.), Ass. Professor, Head of department of the radiology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EE «Gomel State Medical University»; e-mail: yurkovsky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>;
- Igor O. Stoma* — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University; e-mail: rektor@gsmu.by ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>;
- Iryna V. Nazarenko* — Cand. of Sci. (Med), Assistant lecturer at the department of radiology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EE «Gomel State Medical University»; e-mail: irisha_n.91@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>.

Вклад авторов: все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков; сбор и математический анализ данных — А.А. Богдан, Е.В. Крюкова, Г.В. Катаева; подготовка рукописи — Т.Н. Трофимова, А.А. Богдан, Е.В. Крюкова, Е.П. Магонов, Г.В. Катаева, О.А. Овдиенко, О.Н. Зуева, Е.В. Боева, Н.А. Беляков, А.М. Юрковский, И.О. Стома, И.В. Назаренко.

Authors' contributions: All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — TNT, NAB; provided collection and mathematical analysis of data — AAB, EVK, GVK; preparation of the manuscript — TNT, AAB, EVK, EPM, GVK, OAO, ONZ, EVB, NAB, AMYu, IOS, IVN.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure: the author declares no conflict of interest.

Соответствие принципам этики: Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: The study was approved by the local Ethics Committee of the Federal Budgetary Institution of Science «St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur». Informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 02.02.2023.

Принята к печати/Accepted: 28.02.2023.

Опубликована/Published: 29.03.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2021. 410 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Trofimova T.N. *Evolution of the COVID-19 pandemic*: monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2021. 410 p. (In Russ.).]
- Беляков Н.А., Симаккина О.Е., Трофимова Т.Н. и др. Динамика пандемии COVID-19 и формирование постковидного периода в России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 7–19. [Belyakov N.A., Simakina O.E., Trofimova T.N. Dynamics of the COVID-19 pandemic and the formation of the post-COVID period in Russia. *HIV infection and immunosuppression*, 2021, Vol. 13, No. 2, pp. 7–19 (In Russ.).]
- Axmocida D, Palmieri M, Frati A, Santoro A, Pesce A. How SARS-Cov-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of Sapienza University, Italy // *J. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 79. P. 231–236.
- Karadas O., Ozturk B., Sonkaya A.R. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19 // *Neurol Sci.* 2020. Vol. 41, No. 8. P. 1991–1995.
- Roy D., Ghosh R., Dubey S., Dubey M.J., Benito-Leon J., Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic // *Can. J. Neurol. Sci.* 2021. Vol. 48, No. 1. P. 9–24.
- Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan., China // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 7, No. 6. P. 683–690.
- Acharya A., Kevadiya B.D., Gendelman H.E., Byrareddy S.N. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020. Vol. 15, No. 2. P. 167–173.
- Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection // *Brain Behav Immun.* 2020. Vol. 88. P. 11–16.
- Hampshire A., Trendera W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant D.J.E., Patricke F., Mazibukoe N., William S.C.R., Bambye J.M., Hellyera P., Mehtae M.A. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 A. Hampshire et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 // *EClinicalMedicine*. 2021. July 22, Vol. 17. P. 03. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>.
- Davis H.E., Assaf G.S., McCorkel L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
- Harapan B.N., Yoo H.J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) // *J. Neurol.* 2021.
- Трофимова Т.Н., Андропова П.Л., Савинцева Ж.И., Беляков Н.А. Нейрорадиология в острой фазе коронавирусной инфекции — COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 20–32.
- Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 41, No. 10. P. 2657–2669.
- The Lancet N. Long COVID: understanding the neurological effects // *Lancet Neurol.* 2021. Vol. 20, No. 4. P. 247.
- Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank this version posted June 15, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690>: medRxiv preprint.
- Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes // *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93, No. 3. P. 1242–1243.
- Chougar L., Shor N., Weiss N., et al. Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations // *Radiology*. 2020. Vol. 297, No. 3. E313–E323.
- Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 7. P. 995–998.
- Богдан А.А., Хоменко Ю.Г., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н. Принципы группировки данных при оценке результатов многовоксельного спектроскопического исследования головного мозга // *Лучевая диагностика и терапия*. 2016. № 4 (7). С. 15–19.
- Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review // *J. Neurol Sci.* 2020. Vol. 413. P. 116832.
- Niazkar H.R., Zibae B., Nasimi A., Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article // *Neurol Sci.* 2020. Vol. 41, No. 7. P. 1667–1671.
- Solana E., Martinez-Heras E., Martinez-Lapiscina E.H. et al. Magnetic resonance markers of tissue damage related to connectivity disruption in multiple sclerosis // *Neuroimage Clin.* 2018. Vol. 20. P. 161–168.
- Simone IL, Tortorella C, Federico F, et al. Axonal damage in multiple sclerosis plaques: a combined magnetic resonance imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy study // *J. Neurol Sci.* 2001. Vol. 182, No. 2. P. 143–150.
- Rapalino O., Weerasekera A., Moum S.J. et al. Brain MR Spectroscopic Findings in 3 Consecutive Patients with COVID-19: Preliminary Observations // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2021. Vol. 42, No. 1. P. 37–41.
- Богдан А.А., Ильвес А.Г., Катаева Г.В., Прахова Л.Н., Трофимова Т.Н., Столяров И.Д. Особенности регионарного метаболизма в головном мозге при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115, № 8–2. С. 14–17. [Bogdan A.A., Ilves A.G., Kataeva G.V., Prakhova L.N., Trofimova T.N., Stolyarov I.D. Features of regional metabolism in the brain in relapsing and secondary progressive types of multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov, 2015, Vol. 115, No. 8–2, pp. 14–17 (In Russ.).]
- Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. *Радиология и ВИЧ-инфекция*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. 352 с. [Trofimova T.N., Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *Radiology and HIV infection*. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2017. 352 p. (In Russ.).]