

Патологоанатомические изменения головного мозга при COVID-19: сосудистые, гипоксические и воспалительные механизмы

Литературный обзор

Патологоанатомические изменения головного мозга при COVID-19: сосудистые, гипоксические и воспалительные механизмы

2024

Аннотация

Неврологические проявления COVID-19 включают широкий спектр состояний — от головной боли, головокружения и делирия до ишемических инсультов, кровоизлияний, воспалительных синдромов центральной нервной системы и стойких когнитивных нарушений. Цель обзора — систематизировать патологоанатомические данные о поражении головного мозга при COVID-19 и сопоставить их с вирусологическими, молекулярными, нейровизуализационными и экспериментальными наблюдениями. Основу анализа составили клинические серии, аутопсийные исследования, обзоры нейропатологии, исследования цереброваскулярных осложнений, транскриптомные и мультиомные работы, а также данные моделей нечеловекообразных приматов и органоидов мозга. Наиболее устойчивый морфологический профиль включает гипоксически-ишемическое повреждение, инфаркты, геморрагические поражения, микроглиоз и астроциоз, изменения белого вещества и нарушение гематоэнцефалического барьера. В отдельных образцах обнаруживаются РНК, белок или антиген SARS-CoV-2, однако низкая вирусная нагрузка и отсутствие устойчивой связи между присутствием вируса и тяжестью повреждения ограничивают вывод о широко распространённой прямой нейроинфекции. Совокупность данных поддерживает многофакторную модель, в которой ограниченная нейроинвазия сочетается с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, коагулопатией и гипоксией. Основной нерешённой задачей остаётся разграничение прямых, параинфекционных и критически-ассоциированных механизмов, а также определение их вклада в отдалённые когнитивные и нейродегенеративные последствия.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; головной мозг; нейропатология; аутопсия; нейровоспаление; гематоэнцефалический барьер; гипоксически-ишемическое повреждение; нейроинвазия; цереброваскулярные осложнения.

Актуальность и границы проблемы

Поражение нервной системы при COVID-19 нельзя описать как единый клинический синдром. В ранних клинических наблюдениях неврологические симптомы варьировали от

головной боли, головокружения, тошноты, рвоты и делирия до тяжёлых кровоизлияний и других цереброваскулярных осложнений; часть нарушений сохранялась в постострой фазе заболевания. Такое разнообразие указывает на участие нескольких уровней патогенеза, а не на действие одного специфического поражающего фактора [1][2][3].

Клиническая неоднородность подтверждается серией из 43 пациентов, в которой неврологические проявления были распределены на энцефалопатии, воспалительные синдромы центральной нервной системы, ишемические инсульты, периферические расстройства и другие центральные нарушения. Из этих случаев 29 были подтверждены ПЦР, восемь расценены как вероятные и шесть — как возможные. Такая классификация важна для патоморфологии: клинически сходные симптомы могут соответствовать разным субстратам — от диффузной метаболической энцефалопатии до инфаркта, воспалительного поражения или поражения белого вещества [4].

Предмет настоящего обзора составляют посмертные патологоанатомические находки в головном мозге при COVID-19 и их связь с сосудистыми, гипоксическими, воспалительными и потенциально прямыми вирусными механизмами. Аутопсийные данные рассматриваются совместно с результатами визуализации, молекулярной диагностики, анализа цереброспинальной жидкости и экспериментальных моделей. Такой подход необходим потому, что обнаружение вирусного материала, морфологический дефект и клиническое проявление относятся к разным уровням патологического процесса и не могут автоматически считаться взаимозаменяемыми доказательствами.

Таким образом, центральный вопрос заключается не только в том, присутствует ли SARS-CoV-2 в нервной ткани, но и в том, какую причинную роль он играет в формировании конкретного поражения. Для ответа необходимо сопоставлять локализацию вируса, тип клеток-мишеней, выраженность воспаления, состояние сосудов и гематоэнцефалического барьера, степень гипоксии, длительность критического состояния и исходные заболевания умерших пациентов.

Ключевые понятия и постановка патогенетической проблемы

Прямое поражение центральной нервной системы означает проникновение вируса в нервную ткань и его обнаружение в клетках или структурах, способных объяснить локальное повреждение. Нейровоспаление представляет собой активацию глиальных, эндотелиальных и иммунных клеток с изменением профиля цитокинов и тканевой реактивности. Сосудисто-эндотелиальная дисфункция включает повреждение эндотелия, нейроваскулярной единицы и микроциркуляторного русла, тогда как нарушение гематоэнцефалического барьера отражает повышение его проницаемости. Гипоксически-ишемические изменения являются вторичным повреждением, связанным с недостаточным снабжением мозга кислородом и кровью, особенно при тяжёлой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Вирусные компоненты SARS-CoV-2 действительно обнаруживались в отдельных образцах головного мозга. В исследовании с трансмукозным проникновением вирусная РНК и белок были выявлены в анатомически различных областях носоглотки и головного мозга. Однако эти наблюдения не свидетельствуют о равномерном и широко распространённом инфицировании центральной нервной системы у всех пациентов с неврологическими проявлениями [5]. Обзор нейропатологии также подчёркивает, что нейротропизм SARS-CoV-2 и его вклад в патогенез неврологических нарушений остаются недостаточно изученными, а современные данные не подтверждают широко распространённую нейроинфекцию как основную причину большинства нарушений [6][1].

Одним из предполагаемых путей нейроинвазии является обонятельная область. Близость обонятельной слизистой, эндотелиальных и нервных тканей создаёт анатомические условия для проникновения вируса через нервно-слизистый интерфейс. После

проникновения вирус, вероятно, может распространяться по нейроанатомическим путям к структурам, включая продолговатый мозг и области регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности [5].

При этом клеточная тропность обонятельной системы не сводится к инфицированию нейронов. Одноклеточные исследования показали экспрессию ACE2 в опорных, стволовых и периваскулярных клетках, но не в обонятельных нейронах. В обонятельной слизистой человека, мышей и нечеловекообразных приматов обнаруживаются также гены ACE2 и TMPRSS2. Поэтому anosmia может быть преимущественно следствием повреждения ненейронных клеток, а не прямой гибели обонятельных нейронов [7].

Механизмы поражения головного мозга при COVID-19 и их морфологические корреляты

Механизм	Предполагаемый субстрат	Степень подтверждения
Ограниченная нейроинвазия	Вирусный материал в отдельных нейронах, эндотелиальных или периваскулярных клетках	Подтверждена в отдельных образцах, но не как универсальный механизм
Нейровоспаление	Микроглиоз, астроциоз, активация иммунных клеток, повышение провоспалительных транскриптов	Поддерживается аутопсийными и молекулярными данными
Сосудисто-эндотелиальная дисфункция	Повреждение микроциркуляции, тромбозы, нарушение нейроваскулярной единицы	Поддерживается морфологическими и клиническими наблюдениями
Нарушение гематоэнцефалического барьера	Утечка фибриногена, периваскулярное воспаление, повышение проницаемости сосудов	Поддерживается отдельными гистологическими и молекулярными исследованиями
Гипоксия и системное критическое состояние	Гипоксически-ишемическое повреждение, инфаркты, нейронофагия и реактивный глиоз	Наиболее устойчивый патоморфологический компонент

Системная воспалительная реакция и коагулопатия представляют альтернативное, но не обязательно взаимоисключающее объяснение. Повреждение нейроваскулярной единицы, нарушение гематоэнцефалического барьера и повышение провоспалительных цитокинов способны приводить к неврологическим осложнениям даже при ограниченной вирусной нагрузке в мозге [8][1]. Следовательно, наличие вирусных компонентов в отдельных образцах следует трактовать как свидетельство возможной очаговой нейроинвазии, но не как доказательство того, что прямое инфицирование мозга объясняет все наблюдаемые поражения.

Основные направления исследований и спектр морфологических изменений

Патологоанатомический профиль COVID-19 формируется прежде всего сочетанием гипоксически-ишемических, сосудистых и реактивно-воспалительных изменений. В

систематизированном обзоре 21 исследования, включившем 197 пациентов преимущественно по данным посмертных наблюдений, наиболее часто описывались гипоксические изменения мозга, затем ишемические и геморрагические поражения, астроциоз и микроглиоз. При этом авторы подчёркивали неспецифичность этих изменений и их вероятную связь с системным воспалением и коагулопатией [6].

Наиболее выраженная связь с тяжёлым системным заболеванием прослеживается в серии из 41 умершего пациента: гипоксически-ишемические изменения обнаруживались во всех исследованных мозгах. Часто выявлялись крупные и мелкие, нередко геморрагические инфаркты, а также выраженная активация микроглии с нейронофагией, особенно в стволе мозга [9]. Такая картина совместима с тяжёлой гипоксемией, нарушением перфузии и микрососудистыми расстройствами, но сама по себе не указывает на специфическое действие вируса.

Цереброваскулярные осложнения, выявляемые клинически и при нейровизуализации, дополняют аутопсийную картину. Среди 1683 госпитализированных пациентов острое цереброваскулярное заболевание развилось у 23 человек, или 1,4%, за период наблюдения 50 дней. Из этих случаев 17 составили ишемические инсульты, пять — внутримозговые кровоизлияния, ещё один случай соответствовал лейкоэнцефалопатии типа обратимого заднего синдрома энцефалопатии [10]. Эти данные не описывают частоту всех микрососудистых поражений, но показывают клиническую значимость сосудистого компонента.

Морфологическим субстратом сосудистых осложнений могут быть тромбозы, нейтрофильные пробки и повреждение эндотелия. В аутопсийном исследовании тромбы и нейтрофильные пробки обнаруживались в нескольких органах, включая головной мозг; в общей серии они были выявлены у 15 и 10 пациентов соответственно и чаще наблюдались на поздних стадиях заболевания [11]. Такое распределение поддерживает системный характер коагулопатии, а не изолированное поражение церебральных сосудов.

Отдельную группу составляют поражения белого вещества. В аутопсийной серии описывались распространённые геморрагические очаги с аксональным повреждением и скоплением макрофагов, периваскулярные кластеры макрофагов в субкортикальном белом веществе с картиной, напоминающей острый рассеянный энцефаломиелит, очаговый некроз белого вещества и редкие организующиеся микроскопические инфаркты неокортекса [12]. Сочетание сосудистого повреждения и демиелинизирующей патологии допускает парainфекционный механизм, однако не исключает вклада гипоксии, интенсивной терапии и длительного критического состояния.

Ствол мозга также может быть поражён при отсутствии заметных макроскопических изменений. В аутопсиях двух пациентов макроскопическая анатомия ствола мозга оставалась нормальной, но в продолговатом мозге выявлялись повышенное повреждение нейронов и клеток, а также широко распространённое повышение экспрессии Iba-1, указывающее на выраженную активацию глии [13]. Это наблюдение важно для интерпретации дыхательной недостаточности: даже небольшие или микроскопические изменения вблизи регуляторных центров могут иметь функциональное значение, но причинная связь между такими находками и конкретным клиническим исходом требует осторожной оценки.

Таксономическая матрица основных морфологических изменений

Тип поражения	Локализация и признаки	Вероятный механизм
Гипоксически-ишемическое повреждение	Диффузные изменения, инфаркты, нейронофагия	Гипоксемия, нарушение перфузии, критическое состояние

Тип поражения	Локализация и признаки	Вероятный механизм
Геморрагические и тромботические поражения	Геморрагические инфаркты, микрокровоизлияния, тромбы и нейтрофильные пробки	Коагулопатия, эндотелиальная дисфункция, повреждение микроциркуляции
Поражение белого вещества	Геморрагические очаги, аксональное повреждение, макрофагальные кластеры, некроз	Сосудистое повреждение, параинфекционное воспаление, гипоксия
Глиальная реакция	Микроглиоз, астроциоз, повышение Iba-1, нейронофагия	Нейровоспаление и реакция на вторичное повреждение
Изменения ствола мозга	Повреждение нейронов продолговатого мозга при нормальной макроскопии	Гипоксия, воспаление, возможная очаговая нейроинвазия

Методы и доказательная база

Аутопсийная гистология обеспечивает прямую оценку тканевого субстрата, но обычно отражает конечную фазу тяжёлого заболевания. Её сильной стороной является возможность сопоставить морфологию с иммуногистохимией и молекулярным обнаружением вируса. Ограничения связаны с посмертным характером материала, выбором преимущественно тяжёлых и летальных случаев, влиянием возраста и сопутствующих заболеваний, а также с неодинаковым объёмом исследованных областей мозга.

Молекулярное выявление SARS-CoV-2 не является эквивалентом доказательства активной репликации или причинного повреждения. В серии с исследованием тканей мозга 28 пациентов ПЦР в большинстве случаев обнаруживала низкие или очень низкие, но определяемые уровни вирусной РНК [9]. Низкая нагрузка усложняет оценку пространственного распределения вируса и повышает значение контроля контаминации, повторного подтверждения локализации и сочетания ПЦР с иммуногистохимией или визуализацией вирусных компонентов.

Транскриптомные и мультиомные исследования позволяют оценить не только присутствие вируса, но и состояние клеточных сетей. В транскриптомах человеческого мозга экспрессия факторов проникновения SARS-CoV-2 была относительно низкой несмотря на выраженные нейровоспалительные изменения. Эндотелиальные клетки преимущественно экспрессировали BSG и FURIN, а также противовирусные гены LY6E, IFITM2, IFITM3 и IFNAR1 по сравнению с нейронами и другими клеточными типами [14]. В другой работе в мозговой ткани повышалась экспрессия провоспалительных транскриптов и цитокинов, включая IL8, IL18, CXCL10, NOD2 и GM-CSF [15]. Это соотношение — слабый сигнал прямой вирусной тропности при выраженном воспалительном ответе — поддерживает многофакторную модель поражения.

Состояние гематоэнцефалического барьера оценивается по морфологическим маркерам сосудистой проницаемости, составу цереброспинальной жидкости и характеристикам перicytes. Утечка фибриногена в мозговую ткань свидетельствовала о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера, а снижение уровня PDGFR β в цереброспинальной жидкости указывало на нарушение гомеостаза перicytes [16]. Эти данные связывают сосудистый интерфейс с нейровоспалением, но не позволяют без дополнительных исследований установить, является ли перicyte дисфункция первичным эффектом вируса или следствием системного воспаления.

Нейровизуализация дополняет, но не заменяет патологоанатомическое исследование. В исследовании UK Biobank у 785 участников с повторной МРТ перенесённая инфекция SARS-CoV-2 была связана с более выраженными продольными структурными изменениями мозга по сравнению с контролями. Преимущественно лимбическая локализация могла отражать распространение по обонятельным путям, нейровоспаление или утрату сенсорного входа вследствие аносмии; долговременная обратимость этих изменений оставалась неизвестной [17]. Нейровизуализация показывает структурный или функциональный результат, но обычно не различает прямую инфекцию, сосудистое повреждение и последствия гипоксии.

Органоиды мозга и модели животных позволяют исследовать клеточную тропность и причинные связи, недоступные в клинических наблюдениях. В органоидах SARS-CoV-2 инфицировал нейроны и вызывал метаболические изменения в инфицированных и соседних клетках; блокирование ACE2 или воздействие цереброспинальной жидкости пациента предотвращало инфицирование нейронов [18]. У инфицированных нечеловекообразных приматов развивались нейровоспаление, микрокровоизлияния, гипоксия мозга и гипоксически-ишемическая нейропатология. При этом небольшое количество вируса в эндотелиальных клетках не коррелировало с тяжестью повреждения центральной нервной системы [19]. Экспериментальные модели therefore подтверждают биологическую возможность нейроинвазии, но их результаты нельзя непосредственно переносить на все клинические формы COVID-19.

Сопоставление основных групп доказательств

Тип материала или метода	Измеряемый показатель	Диагностическая ценность	Основной источник неопределённости
Аутопсия и гистология	Поражение сосудов, нейронов, белого вещества и глии	Прямая оценка морфологического субстрата	Посмертный отбор, тяжесть заболевания, сопутствующая патология
ПЦР и иммуногистохимия	Вирусная РНК, белок или антиген	Подтверждение присутствия вирусного материала	Низкая нагрузка, контаминация, отсутствие доказательства репликации
Цереброспинальная жидкость и сосудистые маркеры Нейровизуализация	Вирус, PDGFR β , фибриноген и воспалительные показатели Инфаркты, кровоизлияния, структурные и лимбические изменения	Оценка барьерной и перичитарной дисфункции Продольное наблюдение у живых пациентов	Непрямая связь с конкретным тканевым поражением Ограниченная специфичность механизма
Органоиды и животные модели	Тропность клеток, воспаление, гипоксия и нейропатология	Проверка потенциальных причинных механизмов	Ограниченная переносимость на человека

Синтез результатов и научные дискуссии

Совокупность данных лучше всего описывается взаимодействием нескольких процессов. Ограниченная или очаговая нейроинвазия может создавать локальный вирусный и клеточный эффект, но системное воспаление, повреждение нейроваскулярной единицы, нарушение гематоэнцефалического барьера, коагулопатия и гипоксия определяют значительную часть обнаруживаемых морфологических изменений. Именно поэтому наиболее устойчивый патоморфологический профиль включает не специфическую вирусную цитопатию, а сочетание инфарктов, геморрагических очагов, гипоксического повреждения и реактивного глиоза [6][9].

Прямую нейроинвазию поддерживают несколько типов наблюдений. В аутопсийных образцах умерших пациентов SARS-CoV-2 обнаруживали в кортикальных нейронах при наличии патологических изменений и минимальной инфильтрации иммунными клетками. В органоидах мозга вирус инфицировал нейроны, а в моделях мышей с экспрессией человеческого ACE2 развивалась нейроинвазия *in vivo* [18][20]. Эти результаты показывают, что прямое поражение нейронов биологически возможно и в отдельных случаях может иметь самостоятельные последствия, отличные от респираторного заболевания.

Однако доказательства нейроинвазии не отменяют сосудисто-воспалительного объяснения. Низкая вирусная нагрузка в мозговой ткани, относительно слабая экспрессия факторов проникновения и отсутствие устойчивой корреляции между количеством вируса и тяжестью поражения говорят против модели, в которой прямое инфицирование нейронов является универсальной причиной неврологических нарушений [9][14][19]. Более согласованной представляется модель, допускающая разные механизмы у разных пациентов и в разные фазы заболевания.

Нейровоспалительный компонент включает активацию нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток, а также тучных клеток, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток и нейтрофилов. Системный воспалительный ответ сопровождается повышением IL-6, IL-1 β , TNF- α , CCL2 и GM-CSF. Нарушение периферического иммунного равновесия может менять функцию центральной нервной системы даже при ограниченном проникновении вируса в мозг [8][1]. Морфологическими проявлениями такого процесса становятся микроглиоз, астроциоз, периваскулярные макрофагальные скопления и повреждение белого вещества.

Отдельная дискуссия касается отдалённых структурных и когнитивных последствий. В исследовании с повторной МРТ наиболее заметные изменения затрагивали области, функционально связанные с первичной обонятельной корой, орбитофронтальную кору и парагиппокампальную извилину. Их происхождение может быть связано с распространением по обонятельным путям, воспалением или потерей сенсорного входа вследствие аносмии, но ни одна из этих интерпретаций не является окончательно доказанной [17].

Интерпретация восстановительных изменений также остаётся неоднозначной. Увеличение объёма серого вещества рассматривалось как возможный результат нейрогенеза или гипертрофии, а изменения диффузии в белом веществе — как возможный признак ремиелинизации нервных путей. Вместе с тем эти компенсаторные объяснения противопоставляются возможности сохраняющегося нейровоспаления и не могут считаться установленными без продольного морфологического и клинического подтверждения [21].

Связь COVID-19 с нейродегенеративными процессами также требует осторожной трактовки. В одной аутопсийной серии нейродегенеративная патология была выявлена у 18 пациентов, или 44%, что соответствовало пожилому возрасту участников и не доказывало её инфекционное происхождение [9]. Мультиомный анализ связывал инфекцию с нейровоспалением, поражением микроциркуляторного русла мозга и изменениями биомаркеров болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости и крови, однако такие ассоциации не равнозначны доказательству запуска нейродегенеративного

заболевания [14].

Сравнение основных патогенетических моделей

Модель	Поддерживающие наблюдения	Нерешённые противоречия
Прямое вирусное поражение	Вирусный материал в отдельных нейронах и структурах мозга; инфицирование органоидов и животных моделей	Низкая нагрузка, очаговость, отсутствие универсальной связи с тяжестью поражения
Сосудисто-воспалительный механизм	Эндотелиальная дисфункция, нарушение барьера, тромбозы, цитокиновый ответ и глиальная активация	Не всегда возможно отделить первичное сосудистое повреждение от вторичного системного эффекта
Гипоксически-ишемическое повреждение	Гипоксические изменения, инфаркты и нейронофагия в сериях умерших пациентов	Не объясняет полностью очаговую вирусную локализацию, лимбические изменения и отдельные воспалительные синдромы

Ограничения, пробелы и перспективы исследований

Главное ограничение современной доказательной базы состоит в невозможности однозначно установить причинную роль обнаруживаемого вируса в большинстве морфологических изменений. РНК SARS-CoV-2 в мозге часто выявляется на низком или очень низком уровне, а присутствие вируса не всегда соответствует тяжести повреждения центральной нервной системы. Даже в экспериментальной модели небольшое количество вируса в эндотелиальных клетках не коррелировало с выраженностью повреждения [9][19].

Интерпретацию аутопсий осложняют небольшой размер многих серий, преимущественное включение пожилых пациентов с тяжёлым течением, высокая частота сопутствующей сосудистой и нейродегенеративной патологии, а также влияние длительной госпитализации, искусственной вентиляции лёгких, лекарственной терапии и системной гипоксии. Поражения белого вещества и гипоксически-ишемические изменения могут быть связаны как с инфекцией, так и с критическим состоянием, поэтому их нельзя автоматически считать специфичными для COVID-19 [12][6].

Сохраняется и методологическая неоднородность. Исследования различаются по срокам забора материала, набору исследованных областей мозга, методам фиксации, чувствительности ПЦР, критериям определения вирусной локализации и способам оценки воспаления. Нейровизуализация даёт возможность наблюдать живых пациентов в динамике, но ограниченно различает прямое вирусное повреждение, сосудистые изменения и последствия гипоксии. Экспериментальные модели позволяют проверять механизмы, однако органоиды не воспроизводят полноценную сосудистую и иммунную среду мозга, а животные модели лишь частично отражают человеческое заболевание.

Перспективным направлением являются стандартизированные мультицентровые аутопсийные исследования с единым протоколом забора материала из коры, белого вещества, обонятельных структур и ствола мозга. Необходимы количественная оценка вирусной нагрузки, подтверждение клеточной локализации несколькими методами, параллельная характеристика сосудистых повреждений и детальная регистрация системной гипоксии,

коагулопатии и лечения. Только такое совмещение позволит различать наличие вируса, активную репликацию и вторичный иммуновоспалительный эффект.

Особое значение имеет продольное сопоставление морфологических и нейровизуализационных данных с когнитивными исходами. Структурные изменения лимбических и обонятельно связанных областей требуют наблюдения в течение длительного периода, поскольку их обратимость и связь с когнитивным снижением остаются неопределёнными [17]. Перспективные исследования должны также разделять прямые вирусные, параинфекционные и критически-ассоциированные механизмы, а не объединять их в единую категорию «нейропатологии COVID-19».

Таким образом, основные типы поражения головного мозга уже очерчены: гипоксически-ишемические изменения, инфаркты, кровоизлияния, микрососудистые тромбозы, поражение белого вещества, глиальная активация и нарушение гематоэнцефалического барьера. Однако специфичность этих находок для SARS-CoV-2, их причинная последовательность и вклад в долговременные когнитивные и нейродегенеративные последствия остаются недостаточно определёнными.

Заключение

Патологоанатомические изменения головного мозга при COVID-19 представляют собой неоднородный комплекс сосудистых, гипоксических, воспалительных и, вероятно, отдельных прямых вирусных поражений. Наиболее последовательно воспроизводятся гипоксически-ишемические изменения, инфаркты, геморрагические очаги, тромбозы, микроглиоз, астроциоз и повреждение белого вещества. Эти находки преимущественно отражают тяжесть системного заболевания, нарушение микроциркуляции, коагулопатию и воспалительный ответ, поэтому сами по себе не являются специфическими признаками SARS-CoV-2.

Данные о присутствии вирусной РНК, белка или антигена в отдельных структурах мозга поддерживают возможность очаговой нейроинвазии, включая инфицирование некоторых нейронов и клеток сосудистого интерфейса. Вместе с тем низкая и неравномерная вирусная нагрузка, отсутствие стабильной корреляции с тяжестью поражения и выраженность воспалительно-сосудистых изменений ограничивают представление о прямой нейроинфекции как универсальном механизме.

Наиболее обоснованной является многофакторная модель, объединяющая ограниченное прямое инфицирование, нейровоспаление, дисфункцию нейроваскулярной единицы, нарушение гематоэнцефалического барьера, коагулопатию и гипоксию. Дальнейшее развитие поля зависит от стандартизации аутопсийных протоколов, количественной точной локализации вируса и продольного сопоставления морфологических находок с нейровизуализацией и когнитивными исходами. Основной научный пробел заключается в разграничении механизмов, определяющих острую нейропатологию, и механизмов, которые могут поддерживать отдалённые последствия COVID-19.

Список литературы

1. Vanderheiden A., Klein R. S. Нейровоспаление и COVID-19. *Current Opinion in Neurobiology*. 2022. SCID: 54.1/uur47ezt.
2. Steardo L., Steardo L., Zorec R., Verkhatsky A. Нейроинфекция может способствовать патофизиологии и клиническим проявлениям COVID-19. *Acta Physiologica*. 2020. SCID: 54.1/us6rxhyt.
3. Li Y., Bai W., Hashikawa T. Нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2 может играть роль в развитии дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020. SCID: 54.1/25gb56dy.

4. Paterson R. W., Brown R., Benjamin L. et al. Расширяющийся спектр неврологических проявлений COVID-19: клинические, радиологические и лабораторные данные. *Brain*. 2020. SCID: 54.1/qk4u8nrz.
5. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Трансмукозное проникновение SARS-CoV-2 через обонятельную слизистую как путь проникновения в центральную нервную систему у лиц с COVID-19. *Nature Neuroscience*. 2020. SCID: 54.1/sqp3vuu2.
6. Maiese A., Manetti A., Bosetti C. et al. SARS-CoV-2 и головной мозг: обзор современных знаний о нейропатологии при COVID-19. *Brain Pathology*. 2021. SCID: 54.1/tvjc3g95.
7. Brann D. H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Нейронеспецифическая экспрессия генов, обеспечивающих проникновение SARS-CoV-2 в клетки обонятельной системы, указывает на механизмы, лежащие в основе anosмии, ассоциированной с COVID-19. *Science Advances*. 2020. SCID: 54.1/kwggwkt4h.
8. Kempuraj D., Selvakumar G. P., Ahmed M. E. et al. COVID-19, тучные клетки, цитокиновый шторм, психологический стресс и нейровоспаление. *The Neuroscientist*. 2020. SCID: 54.1/z9abyk73.
9. Thakur K. T., Miller E. H., Glendinning M. et al. Нейропатология COVID-19 в Медицинском центре Колумбийского университета имени Ирвинга/больнице NewYork-Presbyterian. *Brain*. 2021. SCID: 54.1/72c2bjek.
10. Hernández-Fernández F., Sandoval Valencia H., Barbella-Aponte R. A. et al. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с COVID-19: нейровизуализационная, гистологическая и клиническая характеристика. *Brain*. 2020. SCID: 54.1/84bc5y72.
11. Schurink B., Roos E., Radonic T. et al. Присутствие вируса и иммунопатология у пациентов с летальным исходом COVID-19: проспективное когортное аутопсийное исследование. *The Lancet Microbe*. 2020. SCID: 54.1/v8jnt36q.
12. Reichard R. R., Kashani K., Boire N. et al. Невропатология COVID-19: спектр сосудистых поражений и патологии, сходной с острым диссеминированным энцефаломиелитом (ADEM). *Acta Neuropathologica*. 2020. SCID: 54.1/ndmkaht.
13. Bulfamante G., Bocci T., Falleni M. et al. Нейропатология ствола мозга в двух случаях COVID-19: транспорт SARS-CoV-2 между головным мозгом и лёгким. *Journal of Neurology*. 2021. SCID: 54.1/4npc47t6.
14. Zhou Y., Xu J., Hou Y. et al. Сетевая медицина связывает инфекцию SARS-CoV-2/COVID-19 с повреждением микроциркуляторного русла головного мозга и нейровоспалением при когнитивных нарушениях, напоминающих деменцию. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021. SCID: 54.1/5t389945.
15. Roczakowski A., Limonta D., Fernandes J. et al. COVID-19 вызывает нейровоспаление и подавляет пероксисомы в головном мозге. *Annals of Neurology*. 2023. SCID: 54.1/tzmznqsg.
16. Bocci M., Oudenaarden C., Saenz-Sardà X. et al. Инфекция периктиотов головного мозга как основа невропатологии у пациентов с COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. SCID: 54.1/f3ztmh9p.
17. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al. SARS-CoV-2 связан с изменениями структуры головного мозга в UK Biobank. *Nature*. 2022. SCID: 54.1/2ymdzgt.
18. Song E., Zhang C., Israelow B. et al. Нейроинвазия SARS-CoV-2 в головной мозг человека и мыши. *The Journal of Experimental Medicine*. 2020. SCID: 54.1/k9vnnk62.
19. Song E., Zhang C., Israelow B. et al. Нейроинвазия SARS-CoV-2 в головной мозг человека и мыши. *bioRxiv*. 2020. SCID: 54.1/sujh8xpr.
20. Rutkai I., Mayer M. G., Hellmers L. et al. Нейропатология и вирус в головном мозге инфицированных SARS-CoV-2 приматов, не относящихся к человеку. *Nature Communications*. 2022. SCID: 54.1/xyqgz6fq.
21. Goldberg E., Podell K., Sodickson D. K., Fieremans E. Мозг после COVID-19: компенсаторный нейрогенез или персистирующее нейровоспаление? *EClinicalMedicine*. 2020. SCID: 54.1/ga3byz4z.