

---

---

## Обзор литературы

---

---

УДК [616.8-02:616.98:578.834.1]-053.2

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_3\_44

### НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

**А. Ю. Рябченко\***, кандидат медицинских наук, [nevrolog2007@inbox.ru](mailto:nevrolog2007@inbox.ru),

**Т. М. Якубова**, кандидат медицинских наук, [miss.tm-nevr@yandex.ru](mailto:miss.tm-nevr@yandex.ru),

**Д. Дёндёши**, [ilovesnickers7@mail.ru](mailto:ilovesnickers7@mail.ru)

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

**РЕЗЮМЕ** Представлены данные литературы по проблеме COVID-19 и связанных с ним неврологических и нейроиммунологических осложнений у детей. Известно, что высокая скорость распространения, тяжелая симптоматика, включающая психологические и неврологические признаки, а также недоступность эффективных лекарств – основные факторы, делающие COVID-19 масштабной угрозой для всего мира. Считается, что COVID-19 – легкое инфекционное заболевание у детей. Однако нельзя исключать вероятность развития серьезных осложнений, таких как мультисистемный воспалительный синдром. COVID-19 вызывает у детей неврологические заболевания различной степени тяжести, такие как инсульт, энцефалопатия, миалгия, цефалгия и др. Развитие этих состояний связано с провоспалительными реакциями и цитокиновым штормом, которые изменяют физиологию гематоэнцефалического барьера и позволяют вирусу проникнуть в мозг.

**Ключевые слова:** COVID-19, дети, мультисистемный воспалительный синдром, постковидный синдром, неврологические проявления, энцефалопатия.

#### NEUROLOGICAL EVIDENCE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

A. Yu. Ryabchenko, T. M. Yakubova, D. Dyondyoshi

**ABSTRACT** The article presents a review of the literature on COVID-19 and related neurological and neuroimmunological complications in children. The high rate of spread, severe symptoms, psychological and neurological problems, as well as the unavailability of effective drugs are known to be the main factors that make COVID-19 a large-scale threat to the whole world. COVID-19 is thought to be a mild infectious disease in children. However, the possibility of serious complications like multisystem inflammatory syndrome development cannot be excluded. COVID-19 causes mild or severe neurological problems in children, such as stroke, encephalopathy, myalgia, cephalgia etc. The development of these conditions is associated with pro-inflammatory reactions and a cytokine storm that alter the physiology of the blood-brain barrier and allow the virus to enter the brain.

**Keywords:** COVID-19, children, multisystem inflammatory syndrome, post-COVID syndrome, neurological manifestations, encephalopathy.

В настоящее время имеются научные подтверждения, что для COVID-19 основными мишенями помимо дыхательной системы являются центральная и периферическая нервная система. Клинические синдромы поражения нервной

системы разнообразны и включают: энцефалит, энцефалопатии, моно- и полинейропатии [9, 15]. При этом наиболее тяжелые проявления COVID-19 наблюдаются у детей с хроническими неврологическими расстройствами, такими как

детский церебральный паралич, последствия черепно-мозговой травмы, инсульт, энцефалопатия, эпилепсия и т. д. [12]. Тропность вируса SARS-CoV-2 к структурам нервной системы связана с особенностями его морфологии [3]. В структуру SARS-CoV-2 входит белок SPIKE, который состоит из двух субъединиц, известных как S1 и S2, где S1 облегчает связывание рецепторов, а S2 способствует слиянию мембран [35].

Было обнаружено, что белки SPIKE усиливают распространение вируса, благоприятствуя сцеплению инфицированных клеток с соседними неинфицированными клетками [32]. Для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека-хозяина требуется клеточный рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) и серинпротеаза TMPRSS2 для праймирования белка шипа. TMPRSS2 инициирует процесс расщепления, а активированный SPIKE белок способствует проникновению вируса в клетки, а также его передаче соседним клеткам [23]. Домен связывания рецептора, присутствующий в субъединице S1, может связываться с человеческим АПФ2 с усилением взаимодействия рецептора со спайком и способствовать развитию инфекции [2, 18]. Для передачи SARS-CoV-2 требуется минимальная доза вируса, способного к репликации, которая может быть доставлена уязвимому восприимчивому хозяину. Распространение SARS-CoV-2 через респираторную передачу зависит от мелких аэрозолей, изгоняемых из дыхательных путей, или взвешенных вирионов на крупных каплях, размер которых обычно превышает 5 мкм, в то время как объем аэрозолей составляет, как полагают, меньше 5 мкм.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции отмечался рост заболеваемости детей и подростков, что обуславливалось низким уровнем коллективного иммунитета, отсутствием эффективных специфических противовирусных препаратов для лечения и профилактики COVID-19, контагиозностью и высокой частотой тяжелых форм инфекции среди взрослого населения.

Поиск научных источников осуществляли в международной базе данных PubMed по ключевым словам: «neurological complications in children with COVID 19», «neurological symptoms in children with COVID-19», а также в российской базе научных исследований eLibrary.Ru по ключевым

словам: «неврологические осложнения у детей с COVID-19», «неврологические проявления у детей с COVID-19», за период с января 2020 по декабрь 2022 гг.

Неврологические проявления COVID-19 можно разделить на три группы: возникающие во время COVID-19, после выздоровления от COVID-19 и в течение мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C).

У детей заболевание может протекать как бессимптомно, так и в виде тяжелой и опасной для жизни формы [5, 30]. Однако тяжелое заболевание встречается нечасто, поскольку у детей реже по сравнению со взрослыми встречаются такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, онкологическая патология. В связи с тем, что такие условия, как дифференциальная экспрессия АПФ2, сопутствующие заболевания и предрасположенность к провоспалительным состояниям относительно реже наблюдаются у детей, риск проникновения SARS-CoV-2, его репликации, развитие воспаления, гипоксии и повреждение тканей меньше по сравнению со взрослыми [46]. Еще одним протективным фактором у детей является более высокая эффективность врожденного иммунного ответа, которая обычно снижается с возрастом [13].

Сегодня накопилось множество фактов, что COVID-19 вызывает неврологические проявления и осложняет имеющиеся заболевания нервной системы. Одной из возможных причин поражения нервной системы может быть прямая вирусная инфекция, так как SARS-CoV-2, пусть редко, но обнаруживается в мозге, цереброспинальной жидкости [69]. Проникновение SARS-CoV-2 в нервную систему связано с его миграцией по аксонам терминальных ветвей I, V, VII, XII пар черепных нервов в головной мозг [41, 42]. Другой механизм инвазии вируса в центральную нервную систему (ЦНС) связан с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие увеличения уровня провоспалительных цитокинов и развивающейся гипоксии [55]. Повреждение эндотелия сосудов приводит к активации провоспалительных, прокоагуляционных факторов, кроме того посредством рецептора АПФ2 происходит нарушение функционирования ауторегуляции церебрального и системного артериального давления, что

проявляется развитием церебральной гипоперфузии и ишемии [36].

**Неврологическое поражение во время COVID-19.** Одним из самых частых неврологических осложнений у детей с COVID-19 являются сенсорные нарушения в виде снижения обоняния и вкуса [38]. Причем агевзия и anosmia встречаются у 1 из 7–8 детей до 19 лет [40]. Кроме того, COVID-19 повышает риск развития других серьезных неврологических состояний, таких как ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, тромбозы вен и синусов головного мозга, нарушения периферической нервной системы вплоть до развития синдрома Гийена – Барре (СГБ) [56, 63], делирия, энцефалопатии, головные боли [24], фебрильные и нефебрильные судорожные приступы [24].

Нередкими клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции являются головные боли [8]. Так, в метаанализе, включающем около 60 публикаций, у 12 % пациентов с COVID-19 отмечалась головная боль [27]. В других исследованиях частота встречаемости головной боли достигала 34–60 % [54, 68]. Патогенез головной боли связывают с вовлечением тригеминальной системы, поскольку вирус внедряется в окончания ветвей тройничного нерва в слизистой оболочке носовой полости, конъюнктиве, роговице, небном язычке [48]. Помимо этого, этиопатогенетические факторы головной боли могут быть связаны с другими механизмами: 1. Ношение средств индивидуальной защиты (маски, респираторы). 2. Лекарственно-индуцированные головные боли при приеме препаратов для лечения COVID-19 (анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов). 3. Головные боли, связанные с астенодепрессивным синдромом. 4. Головные боли, обусловленные действием SARS-CoV-2 на сосудистую и нервную систему [17].

COVID-19 инфекция достаточно часто может вызвать тяжелые клинические проявления, например, инфекционно-токсическую энцефалопатию, возникающую в результате тяжелой гипоксии, связанной с развитием дыхательной недостаточности и вирусемией. Для энцефалопатии характерны следующие симптомы: цефалгия, расстройство сознания, судорожный синдром, когнитивное снижение. В целом клинико-эпидемиологические исследования подтверждают

высокую распространенность различных вариантов неврологической патологии, включающей не только энцефалопатию, но и инсульт, миелопатию, поражение периферической нервной системы, она встречается у 36,4 % пациентов с COVID-19 [47]. Подтверждение возникновения энцефалопатии обнаруживаются не только в прижизненных исследованиях, но и данными посмертных изменений головного мозга. Так, у пациентов, умерших от COVID-19, выявлены признаки отека и набухания мозга, атрофические изменения, вовлекающие преимущественно височные и лобные доли [7, 14].

В период COVID-19 также отмечался рост распространенности цереброваскулярной патологии в виде мозгового инфаркта и внутричерепных кровоизлияний, а также характерных поражений краниальных нервов. При этом тяжелое и критическое течение COVID-19 чаще наблюдается у детей с наличием коморбидной соматической патологии, например, врожденные аномалии развития, эндокринные заболевания, онкологическая патология, иммунодефицитные состояния различного генеза и др. [29, 45]. Так, по данным литературы [50, 43], сопутствующие заболевания выявлялись у 80 % детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, а летальность среди детей составила 4,2 %.

Достаточно глубоко изучено, что COVID-19 может вызывать воспаление эндотелия сосудов, способное повышать риск возникновения тромботических событий, в том числе и инсульта [51]. Вследствие особых проагрегантных и прокоагулянтных эффектов SARS-CoV-2 инсульт при COVID-19 может возникнуть даже у соматически здоровых детей [20]. Проникая в эндотелий сосудов, SARS-CoV-2 вызывает эндотелит, способствует развитию нарушений функционирования эндотелия, прежде всего регуляции тонуса сосудов и коагуляции [65]. При этом риск развития инсульта на фоне COVID-19 во многом связан с тромбозом крупных артерий, опосредованным воспалением сосудистой стенки с формированием обширных участков ишемии, проявляющихся выраженным неврологическим дефицитом [11, 16]. Учитывая значительную роль воспаления сосудистой стенки и другие отличительные особенности патогенеза, ассоциированного с COVID-19 инсульта у детей, необ-

ходима разработка клинических рекомендаций и протоколов их лечения [64].

Поражение ЦНС воспалительного генеза в виде энцефалита вслед за развитием легочной патологии может быть связано с COVID-19, особенно в тяжелых случаях [61]. Клинические проявления энцефалита способны манифестировать с нарушения сознания и развития генерализованных эпилептических приступов с последующим формированием стойкого неврологического дефицита. В настоящее время известно, что в целом эпилептические приступы встречаются в 1,5–2 раза чаще при COVID-19, чем в среднем в популяции [39]. При этом судорожный эпилептический синдром характерен для тяжелого течения COVID-19 [49]. Еще одним из характерных для педиатрической популяции заболеваний, ассоциированных с COVID-19, является острая некротизирующая энцефалопатия, напрямую связанная с цитокиновым штормом.

Цитокиновый шторм при тяжелом течении COVID-19 приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера с последующим поражением вещества головного мозга [53, 67]. При диагностике острой некротизирующей энцефалопатии обращают внимание на нейровизуализационные маркеры, такие как симметричные многоочаговые поражения головного мозга с обязательным вовлечением таламуса, а также частое поражение мозгового ствола, белого вещества больших полушарий и мозжечка. Очаги поражения характеризуются гипоаттенуацией сигнала на КТ и гиперинтенсивностью сигнала в режимах T2и FLAIR с признаками внутримозгового кровоизлияния на МРТ, при этом на фоне введения контрастного вещества может наблюдаться кольцевидное усиление сигнала [62].

**Неврологическое поражение, возникающее после выздоровления от COVID-19.** Одной из важных проблем, связанных с перенесенным COVID-19, является развитие отдаленных последствий, которые получили название long COVID, или длительный COVID [44]. В настоящее время длительный COVID определяется как состояние, характеризующееся наличием патологических симптомов спустя 12 недель от начала заболевания, при этом симптомы сохраняются не менее двух месяцев и не могут быть объяснены другими диагнозами [26].

Согласно метаанализу, long COVID среди госпитализированных детей имеет высокую распространенность, достигающую 29,19 % [1]. К наиболее частым симптомам long COVID относятся головные боли (3–80 %), утомляемость (3–87 %), нарушение сна (2–63 %), снижение внимания и памяти (2–81 %), а также «мозговой туман» и эмоциональные нарушения [19]. После перенесенной вирусной инфекции, в том числе COVID-19, может развиваться длительный астенический синдром, характеризующийся выраженной усталостью, которая не исчезает после отдыха [66]. В литературе этот синдром больше известен как синдром хронической усталости, или миалгический энцефаломиелит.

В 2015 г. эти два термина были объединены в один – «системная непереносимость физических нагрузок». Главные симптомы – выраженная усталость, быстрая утомляемость и нарушение сна, дополнительные симптомы – повышение температуры тела, миалгии, когнитивные и нейропсихологические нарушения, артралгии [21]. В период реконвалесценции COVID-19 могут возникать иммуноопосредованные заболевания. Так, в настоящее время опубликовано множество исследований и систематических обзоров, подтверждающих возникновение СГБ после перенесенного COVID-19 [6, 31]. Механизм возникновения СГБ, как правило, связан с наличием молекулярной мимикрии между SARS-CoV-2 и ганглиозидами на периферических нервах [4]. Превалирует демиелинизирующий вариант СГБ, причем клинические проявления не отличаются от заболевания другой этиологии [34]. В литературе также есть описания изолированного поражения краниальных нервов, ассоциированного с COVID-19 [28].

### **Неврологическое вовлечение на фоне мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C).**

Повреждение нервной системы при COVID-19 может происходить также за счет аутоиммунных и воспалительных механизмов. В ответ на заражение SARS-CoV-2 активируется иммунная система и включается ряд иммунологических путей [60]. Важно отметить, что вырабатываются CD4 и CD8 Т-клеток, а также вирусоспецифические антитела.

Исследователи сообщают, что гиперактивность иммунной системы связана с повышением уров-

ня маркеров воспаления. Эти маркеры включают ферритин, интерлейкин-6, скорость оседания эритроцитов, прокальцитонин, фибриноген, D-димер, С-реактивный белок. Высокие уровни маркеров острого воспаления также ассоциированы с развитием неврологических осложнений, так как воспалительные цитокины вызывают перевозбуждение нейронов, синаптическую усталость, потерю синапсов, энцефалопатию и гибель нейронов [58]. Наиболее тяжелые неврологические проявления COVID-19 связывают с MIS-C [33], который, по данным мета-анализа и системного обзора, в 28 % случаев проявляется неврологическими симптомами [52]. Известно, что MIS-C усугубляет респираторные симптомы и вызывает неврологические осложнения, прежде всего головные боли (47 %), энцефалопатию (22 %), головокружение (12 %) [57]. Дети с диагнозом MIS-C страдают от тяжелых неврологических отклонений, включая энцефалит, судороги, кому, демиелинизирующие нарушения, дис- или агевзию, асептический менингит, дизартрию, дисфагию, мозжечковую атаксию, сонливость, когнитивные расстройства, а также периферическую нейропатию [10]. Другим тяжелым поражением ЦНС, возникающим при MIS-C у детей, является острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – острое, как правило, монофазное демиелинизирующее заболевание, проявляющееся диффузным поражением нервной системы, хорошо реагирующее на лечение глюкокортикостероидами и иммуноглобулинами класса G.

Клиническое течение ОРЭМ на фоне COVID-19 и заболевания другой этиологии не различаются [22].

Влияние SARS-CoV-2 может быть ассоциировано с развитием относительно редких аутоиммунных поражений ЦНС, таких как анти-NMDA-энцефалит, поперечный миелит, MOG-ассоциированный энцефалит [37, 59]. Для своевременной и правильной диагностики данных заболеваний необходимо не только знать особенности клинической картины и диагностические маркеры, но и учитывать анамнестические данные о перенесенном COVID-19. Затруднения в диагностике возникают в тех случаях, когда наблюдается атипичная клиническая картина и наличие других ассоциированных с COVID-19 нарушений центральной и периферической нервной системы.

Таким образом, считается, что новорожденные и дети, инфицированные SARS-CoV-2, подвержены повышенному риску развития воспалительных, иммуноопосредованных реакций, приводящих к формированию неврологических осложнений. Учитывая все эти аспекты, для лучшего понимания этого процесса следует уделять внимание изучению патогенетических механизмов, включающих воспаление, активацию микроглии, бактериальную и вирусную коинфекцию. Их знание имеет первостепенное значение при разработке вариантов лечения и профилактики COVID-19 у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А., Шихалева А.А., Эль-Тарави Я.А., Бондаренко Е.Д., Капустина В.А., Мунблит Д.Б. Постковидное состояние у взрослых и детей. Пульмонология. 2021;31(5):562-570. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>.
2. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60-80. <https://doi.org/10.17816/clinpract34851>.
3. Войтенков В.Б., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов. Клиническая практика. 2020;11(2):81-86. <https://doi.org/10.17816/clinpract34890>.
4. Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В., Марченко Н.В., Клишкин А.В., Бедова М.А. Острая COVID-19-ассоциированная двусторонняя невритопатия отводящего нерва у ребёнка. Журнал инфектологии. 2021;113(3):13-134. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-113-3-131-134>.
5. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):7-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>.
6. Дворничко А.В., Джеппарова С.Р., Обухова Д.Д. Синдром Гийена – Барре как следствие COVID-19. Modern Science. 2022;(5-2):74-77.
7. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19. Русский медицинский журнал. 2021; 25(5):30-34.

8. Колесников А.Н., Коктышев И.В., Поляхова Ю.Н. Поражение центральной нервной системы у детей на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у детей. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний.* 2022;4(7):35-44. <https://doi.org/10.55359/2782-3296.2022.70.88.006>.
9. Колесников А.Н., Киреев А.В., Поляхова Ю.Н. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей: обзор литературы и собственные наблюдения. *Университетская клиника.* 2021; 3(40):135-143. [https://doi.org/10.26435/uc.v0i3\(40\).689](https://doi.org/10.26435/uc.v0i3(40).689).
10. Левшук О.Н., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Козич П.В., Дмитриев В.В. Инфаркт мозга у ребенка, ассоциированный с инфекцией COVID-19. Клинический случай. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2022;12(2):198-207. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.047>.
11. Мамбетова М.К., Кадырова Р.М., Шаимбетов А.Т., Балабасова А.М., Абдрахманова А.А., Жолдошбекова Ж.Ж. Поражение нервной системы при COVID инфекции у подростка. *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.* 2022;1:103-110. <https://doi.org/10.54890/v1i1.231>.
12. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Холин А.А. Головная боль и другие неврологические симптомы в структуре клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Нервные болезни.* 2020;(2):60-68. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12181>.
13. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(4):16-26. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26>.
14. Павлов В.Н., Карпов Д.А., Сафин Ш.М., Юлдашев В.Л. Частота проявления депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с COVID-19. *Неврологический вестник.* 2020;52(3): 35-40. <https://doi.org/10.17816/nb46056>.
15. Саидмуратова Г.М., Маджоннова М.Д., Каримова М.Б., Аминджонова Д.Р. Клиническая характеристика поражений нервной системы у детей с Covid-19. *Endless Lightin Science.* 2022;(2-2):183-186. <https://doi.org/10.24412/2709-1201-2022-1-183-186>.
16. Сидорович Э.К. Общие патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и COVID-19: роль фокального и системного воспаления. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2022;12(1):48-68. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.046>.
17. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е., Холина Е.А., Заваденко А.Н., Хондкармян Г.Ш. Особенности неврологических проявлений COVID-19 у детей и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):114-120. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091114>.
18. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020;(4):339-345. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-6>.
19. Щедеркина И.О., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Ивин Н.О., Бронина Н.В., Кузнецова А.А., Горев В.В. Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии. *Нервные болезни.* 2021;(2):20-29. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12322>.
20. Щетинина А.М., Иванов В.П., Ким А.В., Иванова Г.Г., Малько М.А., Алексеева Т.М. Ишемический инсульт в детском возрасте: осложнение течения COVID-19 (описание клинического случая и обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии.* 2022;17(2):47-54. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-2-47-54>.
21. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73cases. *J. Neurol.* 2021;268:1133-1170. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
22. Akçay N, Bektaş G, Mementoğlu ME, Oğur M, Sofuoğlu Aİ, Palabiyik FB, Şevketoğlu E. COVID-19-associated Acute Disseminated Encephalomyelitis-like Disease in 2 Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(11):445-450. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003295>.
23. Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2020;198:106116. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106116>.
24. Antoon JW, Hall M, Howard LM, Herndon A, Freundlich KL, Grijalva CG, Williams DJ. COVID-19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics.* 2022; 150(5):2022058167. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058167>.
25. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>.
26. Bogariu AM, Dumitrascu DL. Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. *Med Pharm Rep.* 2022;95(1):5-10. <https://doi.org/10.15386/mpr-2340>.
27. Borgesdo Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, Esfahani MA, Civile VT, Marusic A, Jeroncic A, Carvas Junior N, Pericic TP, Zakarija-Grkovic I, Meirelles Guimarães SM, Luigi Bragazzi N, Bjorklund M, Sofi-Mahmudi A, Altujjar M, Tian M, ArcaniDMC, O'Mathúna DP, Mar-

- colino MS. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J of Clin Med*. 2020;9(4):941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>.
28. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, Acors S, Graham C, Timms E, Kenny J, Neil S, Malim MH, Tibby SM, Shankar-Hari M. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>.
29. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-426. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
30. Chua PEY, Shah SU, Gui HKoh J, Somani J, Pang J. Epidemiological and clinical characteristics of non-severe and severe pediatric and adult COVID-19 patients across different geographical regions in the early phase of pandemic: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Investig Med*. 2021;69:1287-1296. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-001858>.
31. Dalakas MC. Guillain-Barre syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: more to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):781. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000781>.
32. Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Biosynthesis, Structure, Function, and Antigenicity: Implications for the Design of Spike-Based Vaccine Immunogens. *Front Immunol*. 2020;7(11):576622. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576622>.
33. Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Lovett ME, Stulce C, Yacoub M, Potera RM, Zivick E, Holloway A, Nagpal A, Wellnitz K, Czech T, Even KM, Brunow de Carvalho W, Rodriguez IS, Schwartz SP, Walker TC, Campos-Miño S, Dervan LA, Geneslaw AS, Sewell TB, Pryce P, Silver WG, Lin JE, Vargas WS, Topjian A, Alcamo AM, McGuire JL, Domínguez Rojas JA, Muñoz JT, Hong SJ, Muller WJ, Doerfler M, Williams CN, Drury K, Bhagat D, Nelson A, Price D, Dapul H, Santos L, Kahoud R, Francoeur C, Appavu B, Williams KP, Agner SC, Walson KH, Rasmussen L, Janas A, Ferrazzano P, Farias-Moeller R, Snooks KC, Chang CH, Yun J, Schober ME. Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction in COVID-19 (GCS-Neuro COVID) Investigators. Prevalence and risk factors of neurologic manifestations in hospitalized children diagnosed with acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *Pediatr Neurol*. 2022;128:33-44. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.010>.
34. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. Immuneresponse to SARS-CoV-2 in children: A review of the current knowledge. *Pediatr Investig*. 2021;5(3):217-228. <https://doi.org/10.1002/ped4.12283>.
35. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1141-1149. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>.
36. Jarius S, Pache F, Körtvelyessy P, Jelčić I, Stettner M, Franciotta D, Keller E, Neumann B, Ringelstein M, Senel M, Regeniter A, Kalantzis R, Willms JF, Berthele A, Busch M, Capobianco M, Eisele A, Reichen I, Dersch R, Rauer S, Sandner K, Ayzenberg I, Gross CC, Hegen H, Khalil M, Kleiter I, Lenhard T, Haas J, Aktas O, Angstwurm K, Kleinschnitz C, Lewerenz J, Tumani H, Paul F, Stangel M, Ruprecht K, Wildemann B. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02339-0>.
37. Kaur H, Mason JA, Bajracharya M, McGee J, Gundersen MD, Hart BL, Dehority W, Link N, Moore B, Phillips JP, Rogers D. Transverse Myelitis in a Child With COVID-19. *Pediatr Neurol*. 2020;112:5-6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.017>.
38. Labo N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Cells*. 2020;9(12):2674. <https://doi.org/10.3390/cells9122674>.
39. Lazarte-Rantes C, Guevara-Castañón J, Romero L, Guillén-Pinto D. Acute Necrotizing Encephalopathy Associated With SARS-CoV-2 Exposure in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2021;13(5):e15018. <https://doi.org/10.7759/cureus.15018>.
40. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Bleic S, El Afa F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppée F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
41. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, Lighter J, Galetta S, Balcer L, Melmed KR. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci*. 2021;15(421):117316. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117316>.
42. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.

43. Ling M, Huijuan J, Mengdie W, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
44. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Scientific Reports.* 2022;12(1):9950. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>.
45. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J. Med.* 2020;382(17):1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.
46. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
47. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
48. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, Lehmann M, Hassan O, Aschman T, Schumann E, Chua RL, Conrad C, Eils R, Stenzel W, Windgassen M, Rößler L, Goebel HH, Gelderblom HR, Martin H, Nitsche A, Schulz-Schaeffer WJ, Hakrrouch S, Winkler MS, Tampe B, Scheibe F, Körtvélyessy P, Reinhold D, Siegmund B, Kühl AA, Elezkurtaj S, Horst D, Oesterhelweg L, Tsokos M, Ingold-Heppner B, Stadelmann C, Drosten C, Corman VM, Radbruch H, Heppner FL. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-175. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.
49. Mierzewska-Schmidt M, Baranowski A, Szymanska K, Ciaston M, Kuchar E, Ploski R, Kosinska J, Pagowska-Klimek I. The case of fatal acute hemorrhagic necrotizing encephalitis in a two-month-old boy with COVID-19. *Int. Jour. of Infectious Diseases.* 2022;116:151-153. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.334>.
50. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, González-delaAleja P, Boix V, Gil J. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J of Infection.* 2021;82(3):378-383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.
51. Otifi HM, Adiga BK. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection. *Am J Med Sci.* 2022;363(4):281-287. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.12.010>.
52. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological complications of SARS-CoV-2 Infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3):fmaa070. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070>.
53. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020;296(2):119-20. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
54. Pullen MF, Skipper CP, Hullsiek KH, Bangdiwala AS, Pastick KA, Okafor EC, Lofgren SM, Rajasingham R, Engen NW, Galdys A, Williams DA, Abassi M, Boulware DR. Symptoms of COVID-19 outpatients in the United States. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(7):ofaa271. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa271>.
55. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, Santos-Fernández T, Folgueira-López MD, Gutiérrez-Gutiérrez J, Ayuso-García B, González de la Aleja J, Benito-León J. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(6):767-772. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009829>.
56. Rudan I, Adeloye D, Katikireddi SV, Murray J, Simpson C, Shah SA, Robertson C, Sheikh A. The COVID-19 pandemic in children and young people during 2020–2021: Learning about clinical presentation, patterns of spread, viral load, diagnosis and treatment. *J Glob Health.* 2021;11:01010. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.01010>.
57. Saini L, Krishna D, Tiwari S, Goyal JP, Kumar P, Khera D, Choudhary B, Didel S, Gadepalli R, Singh K. Post-COVID-19 Immune-Mediated Neurological Complications in Children: An Ambispective Study. *Pediatr Neurol.* 2022;136:20-27. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.010>.
58. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, Wastowski IJ, Carneiro LC, Avelino MAG. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr.* 2022;98(4):338-349. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.006>.
59. Sarigecili E, Arslan I, Ucar HK, Celik U. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(12):3919-3922. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05155-2>.
60. Singer TG, Evankovich KD, Fisher K, Demmler-Harrison GJ, Risen SR. Coronavirus Infections in the Nervous System of Children: A Scoping Review Making the Case for Long-Term Neurodevelopmental Surveillance. *Pediatr Neurol.* 2021;117:47-63. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.007>.



61. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, Saia GF, Collura F, Colomba C. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Italian J of Pediatrics*. 2021;47(1):123. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01066-9>.
62. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):102-107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
63. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2574-2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>.
64. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol*. 2020;11:498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498>.
65. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
66. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, Balaan M, Bhanot N. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *ID Cases*. 2020;20:00771. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>.
67. Wise J. Long COVID: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation. *BMJ*. 2021;372:405. <https://doi.org/10.1136/bmj.n405>.
68. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.
69. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Archives of Disease in Childhood*. 2021;106:429-439. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>.