



Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы

И.С. Долгополов¹, Г.Л. Менткевич^{1,2}, М.Ю. Рыков^{1,✉}, Л.В. Чичановская¹
¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия
² Клиника «Нейровита»
Каширское ш., д. 23, г. Москва, 115478, Россия

Аннотация

В обзоре представлено текущее понимание частоты развития и характера неврологических нарушений у пациентов с так называемым long COVID синдромом. Обсуждаются симптомы, предполагаемые патофизиологические механизмы, факторы риска, поиск способов лечения и реабилитации с использованием собственных гемопоэтических клеток пациента. Проведен поиск научных статей, включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, Web of Science, Scopus и РИНЦ. Включение стволовых клеток (СК) в программы реабилитации пациентов с разнообразными повреждениями и заболеваниями ЦНС – перспективное направление исследований. Механизмы терапии повреждений ЦНС, базирующиеся на использовании стволовых плюрипотентных клеток взрослого типа, в том числе СД34⁺, включают множество аспектов. На фоне трансплантации СК могут восстанавливаться поврежденные нервные клетки и окружающие ткани, включая нейроны и глиальные клетки, что помогает обеспечить целостность пути нервной проводимости и, таким образом, восстановить нервную функцию. Терапия СК может подавлять гены, участвующие в воспалении и апоптозе, а также активировать гены с нейропротекторным действием, тем самым защищая спинномозговые нейроны от вторичного повреждения. Данное направление клеточной терапии может быть использовано для лечения long COVID синдрома.

Ключевые слова: клеточные технологии; гемопоэтические стволовые клетки; COVID-19; СД34⁺; постковидный синдром; длительный COVID-19; реабилитация; коронавирус

Рубрики MeSH:

COVID-19 – ОСЛОЖНЕНИЯ

НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЕЗНИ – ТЕРАПИЯ

НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЕЗНИ – ЭТИОЛОГИЯ

АНТИГЕНЫ CD34 – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 56–67. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Рыков Максим Юрьевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, проректор по научной работе и инновационной деятельности ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Тел.: +7 (4822) 34-34-60

E-mail: wordex2006@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 13.09.2021

Принята: 05.10.2021

Дата печати: 28.10.2021

Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review

Igor S. Dolgoplov¹, George L. Mentkevich^{1,2}, Maksim Yu. Rykov^{1,✉}, Lesya V. Chichanovskaya¹

¹ Tver State Medical University
4, Sovietskaya str., Tver, 170100, Russia

² Clinic "Neurovita"
23, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The review presents the current understanding of the incidence and nature of neurological disorders in patients with the so-called long COVID syndrome. Symptoms, putative pathophysiological mechanisms, risk factors, search for methods of treatment and rehabilitation of patients using the patient's own hematopoietic cells are discussed. A search was carried out for scientific articles, including those published in peer-reviewed journals indexed in PubMed, Web of Science, Scopus and RSCI. The inclusion of stem cells (SC) in rehabilitation programs for patients with various injuries and diseases of the central nervous system (CNS) is a promising area of research. The mechanisms of CNS damage therapy based on the use of adult-type pluripotent stem cells, including CD34⁺, consist of many aspects. On the background of SC transplantation, damaged nerve cells and surrounding tissues, including neurons and glial cells, can be restored, which helps to ensure the integrity of the nerve conduction pathway and, thus, restore nerve function. SC therapy can suppress genes involved in inflammation and apoptosis, as well as activate genes with neuroprotective action, thereby protecting spinal neurons from secondary damage. This line of cell therapy can be used to treat long COVID syndrome.

Keywords: cell technologies; hematopoietic stem cells; COVID-19; CD34⁺; post-COVID syndrome; long COVID; rehabilitation; coronavirus

MeSH terms:

COVID-19 – COMPLICATIONS
NERVOUS SYSTEM DISEASES – THERAPY
NERVOUS SYSTEM DISEASES – ETIOLOGY
ANTIGENS, CD34 – THERAPEUTIC USE
STEM CELL TRANSPLANTATION – METHODS

For citation: Dolgoplov I.S., Mentkevich G.L., Rykov M.Y., Chichanovskaya L.V. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 56–67. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>

CONTACT INFORMATION:

Maksim Y. Rykov, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Vice-Rector for Research and Innovation, Tver State Medical University

Address: 4, Sovietskaya str., Tver, 170100, Russia

Tel.: +7 (4822) 34-34-60

E-mail: wordex2006@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 13.09.2021

Accepted: 05.10.2021

Date of publication: 28.10.2021

Список сокращений:

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019, новое коронавирусное заболевание
IL – interleukin, интерлейкин
Long COVID – постковидный синдром
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related

coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
СК – стволовые клетки
ЦНС – центральная нервная система

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Long COVID синдром является новым вызовом для системы здравоохранения.	Long COVID syndrome is a new challenge for the healthcare system.
Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом разнообразны по своим проявлениям и тяжести.	Neurological disorders in patients with long COVID syndrome differ in their manifestations and severity.
Субкомпенсированные хронические заболевания являются факторами риска неврологических осложнений long COVID синдрома.	Subcompensated chronic diseases are risk factors for neurological complications of long COVID syndrome.
Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом оказывают существенное влияние на морбидность и инвалидизацию пациентов	Neurological disorders in patients with long COVID syndrome has a significant effect on the morbidity and disability of patients.
Методы терапии и реабилитации long COVID не разработаны.	Methods of therapy and rehabilitation of long COVID have not been developed yet.
Клеточная терапия с использованием аутологичных гемопоэтических стволовых клеток взрослого типа показала свою эффективность у пациентов с травматическими, ишемическими и поствоспалительными поражениями центральной нервной системы.	Cell therapy using autologous adult-type hematopoietic stem cells has shown efficacy in patients with traumatic, ischemic, and postinflammatory central nervous system injuries.
Использование CD34 ⁺ гемопоэтических стволовых клеток периферической крови может быть предложено в качестве безопасного метода терапии пациентам с long COVID синдромом.	The use of peripheral blood CD34 ⁺ hematopoietic stem cells can be proposed as a safe method of therapy for patients with long COVID syndrome.

После первых сообщений о новом коронавирусном заболевании (COVID-19) в Китае в конце 2019 года инфекция, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), быстро распространилась, вызвав глобальную пандемию. В то время как клинические испытания безопасных и эффективных противовирусных агентов продолжаются, а программы разработки вакцин ускоряются, все большую озабоченность вызывают долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2 [1].

Согласно имеющимся в настоящее время данным, SARS-CoV-2 может поражать в организме каждый орган, приводя к острым повреждениям и долгосрочным последствиям, причем последние эффекты стали очевидны только недавно [2]. По мере накопления данных клинических и лабораторных исследований становится очевидным, что вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать как прямое, так и опосредованное поражение центральной нервной системы (ЦНС). Во время острой фазы инфекции у части пациентов наблюдаются неврологические симптомы, такие как головная боль, головокружение или цереброваскулярное нарушение даже при отсутствии выраженного респираторного и воспалительного синдромов [3, 4]. Способность вируса SARS-CoV-2 поражать клетки нервной системы несет в себе потенциальные риски долгосрочных неврологических осложнений. «Пост-COVID-19-синдром», или «хронический COVID», синоним – long COVID (далее по тексту используется этот термин), характеризующийся нарушением функции не только легких вследствие легочного интерстициального фиброза, но затрагивающий все уровни нервной системы, может оказывать серьезное влияние на качество жизни [5–7]. Высказано предположение, что повреждение нейронов, вызванное SARS-CoV-2, также может

быть движущей силой хронических дегенеративных заболеваний нервной системы [6]. Независимо от прямого или опосредованного воздействия вируса, повреждение центральной и периферической нервной системы вследствие COVID-19 может стать необратимым.

Спектр, характер и влияние неврологических осложнений COVID-19 на здоровье индивида и его качество жизни еще недостаточно хорошо описаны и изучены в связи с относительно малым периодом наблюдения, комплексным характером патологии и небольшим числом научных исследований с высоким уровнем доказательности, посвященных этой проблеме. По этим же причинам не разработаны меры лечения и профилактики отсроченных и поздних неврологических нарушений у лиц, перенесших COVID-19. Несмотря на то что механизмы формирования этих нарушений до конца не выяснены и период катamnестического наблюдения относительно невелик, на настоящий момент очевидно, что формируется популяция пациентов, перенесших COVID-19, у которых наблюдаются стойкие неврологические нарушения. Симптомы повреждения ЦНС и периферических нервов у них сохраняются более 12 недель после выздоровления от вирусной инфекции и негативно влияют на качество жизни и состояние здоровья. Эта группа пациентов требует постоянного медицинского сопровождения врачами разных специальностей и медико-психологической реабилитации, меры которой еще не разработаны.

Использование стволовых клеток (СК) взрослого типа, в том числе гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), является относительно новым, перспективным направлением регенеративной медицины, позволяющим с успехом проводить реабилитацию пациентов с резидуальными поражениями ЦНС,

вызванными сосудистыми, травматическими и инфекционными причинами [8–10].

В связи с относительно небольшим периодом, прошедшим с начала развития пандемии, в литературе имеется мало работ, оценивающих поздние неврологические нарушения пациентов с long COVID. И еще меньше работ посвящено схемам терапии и реабилитации для данного контингента. Включение в программы реабилитации пациентов с long COVID и неврологическими проявлениями терапии с использованием аутологичных ГСК может потенциально рассматриваться в качестве привлекательной опции и имеет под собой теоретическое и практическое обоснование.

Цель обзора: описать патофизиологические механизмы повреждения ЦНС при COVID-19; определить частоту и характер неврологических нарушений у пациентов с long COVID синдромом, а также их влияние на морбидность и качество жизни; оценить потенциальную возможность клеточной терапии с использованием гемопоэтических CD34⁺ клеток взрослого типа для лечения таких пациентов.

Поиск потенциально релевантных статей осуществлялся в базах данных MEDLINE / PubMed, Web of Science, Scopus и РИНЦ.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

Первоначально считалось, что SARS-CoV-2 не может преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), однако посмертные исследования церебральной патологии пациентов с COVID-19 с использованием трехмерной микрофлюидной модели ГЭБ человека заставили пересмотреть эту точку зрения [11]. Во-первых, рецептор связывания белка SARS-CoV-2 spike (S), ангиотензин-превращающий фермент-2, широко экспрессируется на эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга. Во-вторых, белок S может в той или иной степени напрямую повреждать целостность ГЭБ. В-третьих, белок S может вызывать воспалительную реакцию эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле, которая изменяет функцию ГЭБ [12, 13]. Эти данные подтверждают, что SARS-CoV-2 может нарушать ГЭБ и проникать в мозг, а также способствует появлению неврологических симптомов, образованию фатальных микротромбов и даже возникновению энцефалита, связанного с COVID-19 [2, 11]. Кроме того, чтобы пересечь ГЭБ, SARS-CoV-2 может проникать в мозг посредством трансинаптического переноса, каналов зрительного и обонятельного нервов и эндотелиальных клеток сосудов [11–14]. Также существуют данные, что SARS-CoV-2 может использовать клетки иммунной системы (макрофаги) для распространения

по телу и проникновения через ГЭБ, так называемый механизм «тройного коня» [15].

Не последнюю роль как в остром, так и в отсроченном повреждении нервной системы играют вызываемый вирусом массивный синдром системного воспаления и специфическое поражение митохондрий. Системное увеличение содержания медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 6 (IL-6, interleukin-6), IL-12, IL-15 и фактора некроза опухоли альфа, называемое «цитокиновым штормом», может объяснить мультиорганный повреждение, обнаруженное у некоторых пациентов с COVID-19, а также влияние SARS-CoV-2 на ЦНС. Высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов увеличивает проницаемость сосудов в ЦНС и вызывает нарушение свертываемости крови с образованием микротромбов, облегчая проникновение SARS-CoV-2 через ГЭБ в мозг [11, 16]. Результаты магнитно-резонансной томографии мозга в режиме FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery, режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости) у пациентов с COVID-19 с неврологическим поражением показали изменения в медиальной височной доле, мультифокальные поражения в белом веществе головного мозга и микрокровоизлияния [17].

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к повреждению органов на клеточном уровне несколькими способами. Геном РНК SARS-CoV-2 и все субгеномные РНК интегрируются в митохондриальный матрикс хозяина, что вызывает вирусно-митохондриальное взаимодействие, приводящее к репликации вируса и транскриптам РНК SARS-CoV-2 в митохондриях клеток. В конечном счете инфицированные клетки, включая нейроны, могут подвергнуться некрозу, апоптозу или дисфункции из-за окислительного стресса и притока ионов кальция на фоне нарушений функции митохондрий [18]. Быстрая репликация вируса, прямое повреждение клеток и активация иммунной системы и медиаторов воспаления, включая цитокины, являются вероятными причинами острых симптомов COVID-19 и могут объяснять долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2, в том числе в отношении всех отделов нервной системы.

В патогенезе поздних неврологических осложнений, несомненно, играют роль и ятрогенные факторы. Длительное применение стероидов в больших дозах, различных сосудистых препаратов, моноклональных антител, направленных на различные звенья воспалительного каскада, проведение длительной аппаратной дыхательной поддержки являются факторами, которые активно влияют на кровоток в головном и спинном мозге и напрямую или косвенно воздействуют на метаболизм нервных клеток. Прослеживаемая тенденция к увеличению частоты и тяжести неврологических осложнений в случаях тяжелого течения COVID-19 инфекции и у пожилых больных свидетельствует в пользу данного предположения.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С COVID-19

Частота неврологических осложнений SARS-CoV-2 на настоящий момент точно неизвестна, но имеется тенденция к тому, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 чаще имеют неврологические симптомы, чем пациенты с легкой формой [19].

Головная боль, миалгия, головокружение и утомляемость являются наиболее часто описываемыми неспецифическими симптомами long COVID. В ретроспективном исследовании 214 пациентов, поступивших с COVID-19 в больницу Ухани, у 36,4% были какие-либо неврологические проявления. В 24,8% случаев речь шла об изолированном поражении ЦНС, в 21,4% поражались периферические нервы, в остальных случаях речь шла о комбинированном поражении, включая вегетативную дисфункцию. Наиболее частыми неврологическими симптомами были головокружение (17%), головная боль (13%), нарушение вкуса и обоняния (8%). Неврологические симптомы чаще встречались у пациентов с тяжелой формой COVID-19: 45,5% против 30% с легкой [20].

Головная боль – самый распространенный симптом у пациентов с COVID-19. В ретроспективном исследовании W.J. Guan и соавт. [21], включающем более 1000 пациентов с COVID-19, у 139 (13,6%) отмечалась головная боль, из них в 15% случаев наблюдалась головная боль, резистентная к проводимой терапии.

Аносмия и дисгевзия очень распространены у пациентов с COVID-19 даже при отсутствии катаральных симптомов и могут появиться внезапно [22]. Распространенность обонятельной и вкусовой дисфункции была проанализирована в регистре случаев из 12 европейских больниц. В общей сложности 417 пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести завершили исследование. Нарушения обоняния и вкуса отметили 85,6% и 88% пациентов соответственно, а обонятельная дисфункция была начальным симптомом у 12%. У 18% пациентов не было ринореи или заложенности носа, но в этой подгруппе у 80% была аносмия или гипосмия [23]. Дисгевзия и аносмия у 10% пациентов могут сохраняться в течение 6 месяцев и более после исчезновения других симптомов [4].

Энцефалопатия – еще один синдром, который может развиваться при COVID-19. Риск изменения психического состояния выше у пожилых пациентов, при наличии: когнитивных нарушений в анамнезе, факторов риска (гипертония, сахарный диабет в стадии суб- или декомпенсации), сопутствующих заболеваний [18, 19]. Пациенты с предшествующим неврологическим поражением подвержены повышенному риску энцефалопатии как начального симптома COVID-19. В исследовании L. Мао и соавт. [20] 15% пациентов с тяжелой формой COVID-19 имели измененный уровень сознания в отличие от 2,4%

с легкой и среднетяжелой формами заболевания. Энцефалопатия, связанная с COVID-19, может быть вызвана токсическими и метаболическими причинами, а также действием гипоксии или лекарств, применяемых для лечения коронавирусной инфекции.

В острый период коронавирусной инфекции описаны единичные случаи развития энцефалитов, геморрагических инсультов, некротических энцефалопатий и демиелинизирующих синдромов по типу синдрома Гийена – Барре. Ранняя дифференциальная диагностика необходима для обеспечения правильной лечебной стратегии, поскольку эти симптомы также могут возникать у пациентов с COVID-19 с тяжелой гипоксией, обусловленной поражением легких. Опубликовано по меньшей мере два случая коронавирусного энцефалита [20, 21].

Пожилые пациенты с сосудистыми факторами риска подвергаются более высокому риску развития цереброваскулярных осложнений на фоне инфекции COVID-19, чем молодые люди без сопутствующих заболеваний. В ретроспективном исследовании, включающем 221 пациента с COVID-19, у 11 (5%) был диагностирован ишемический инсульт; у 1 (0,5%) – тромбоз венозного синуса головного мозга и у 1 (0,5%) – кровоизлияние в головной мозг. Факторами риска инсульта были: пожилой возраст (средний возраст 71,6 года), тяжелая форма COVID-19, наличие в анамнезе гипертонии, диабета или цереброваскулярных заболеваний или выраженная воспалительная и прокоагулянтная реакция (повышение С-реактивного белка и D-димера соответственно) [1]. В серии, приведенной L. Мао и соавт. [20], описаны пять пациентов с инсультом (в 4 случаях ишемическим), у которых на фоне тяжелого течения COVID-19 отмечалось повышение уровня D-димера, тромбоцитопения и полиорганная недостаточность. Предполагаемым механизмом патогенеза развития инсульта при COVID-19 является тот факт, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента-2 на эндотелиальных клетках, вызывая повышение артериального давления [23], что наряду с наличием тромбоцитопении и нарушений свертываемости крови является фактором, который может способствовать увеличению риска как ишемического, так и геморрагического инсульта. Одновременно синдром «цитокинового шторма» может быть еще одним дополнительным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний.

Не существует единого определения термина «длительный COVID», или long COVID [24]. Большинство авторов говорят о «стойком COVID-19-синдроме» (подостром/продолжающемся COVID-19), если симптомы или последствия сохраняются в период между 4 и 12 неделями, а термин «хронический COVID-19», или «пост-COVID-синдром», используется в отношении симптомов без альтернативного объяснения,

присутствующих через 12 и более недель от начала болезни [5, 24]. В связи с особенностями финансирования системы здравоохранения в ряде западных стран ассоциации пациентов предпочитают использовать термин «длительный COVID-19», или, для носителей английского языка, long COVID, опасаясь, что термины «пост-», «хронический» или «синдром» могут негативно повлиять на процесс оказания помощи пациентам этой группы [25].

Различные патологические симптомы сохраняются у 20% пациентов через 5 недель и более чем у 10% пациентов – через 3 месяца после начальных проявлений COVID-19 [26]. Исследование, проведенное в Нидерландах с участием в основном амбулаторных пациентов с нетяжелым течением инфекции, показало высокую частоту возникновения различных, в том числе неврологических, симптомов через 3 месяца и значительное ухудшение состояния здоровья по субъективным оценкам пациентов. Только 7,2% считали себя здоровыми через 3 месяца (по сравнению с 85% до заражения), в то время как 28,6% считали себя нездоровыми (по сравнению с 0,6% до заражения вирусом SARS-CoV-2) [27].

Проспективное исследование, основанное на наблюдении за 4182 амбулаторными пациентами, выявило наличие симптомов у 13,3% больных через 4 недели, у 4,5% через 8 недель и у 2,3% через 12 и более недель после COVID-19 [28]. Long COVID проявлялся утомляемостью, головной болью, одышкой и аносмией. Обнаружено, что он чаще встречается у женщин, пожилых людей и лиц с высоким индексом массы тела.

Шведское исследование, базирующееся на анализе регулярного обследования 323 медицинских работников, серопозитивных на SARS-CoV-2, показало наличие по крайней мере одного умеренного или тяжелого симптома в 15% случаев в течение 8 месяцев по сравнению с 1072 серонегативными сотрудниками. Неврологические симптомы, включая аносмию и усталость, наблюдались в 9 и 4% против 0,1 и 1,5% соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях) [29].

Клинические симптомы, связанные с long COVID, могут возникать даже у людей, которые перенесли SARS-CoV-2 в легкой или бессимптомной формах. Эти симптомы, как правило, полиморфны и связаны с поражением ЦНС. При этом авторы отмечают их динамическое развитие в течение нескольких недель или месяцев [26]. Некоторые из долговременных симптомов, о которых сообщалось в работах, отсутствовали в острой фазе инфекции [30]. Наиболее частыми симптомами являются сильная усталость с чувством дискомфорта после физических упражнений, когнитивные нарушения (снижение концентрации внимания, памяти, нехватка слов), сенсорные (шум в ушах, головокружение), головная боль, одышка, кашель, боль и стеснение в груди, сердцебиение, нарушение запаха и вкуса, одинофагия, потливость,

мышечно-сухожильные боли, парестезии («чувство жжения»), расстройства пищеварения (анорексия, боль в животе, диспепсия, диарея), кожные проявления (зуд, крапивница), выпадение волос, нарушения сна, раздражительность, беспокойство и депрессия. Нередко наблюдается синдром фибромиалгии, который также относят к long COVID [31].

У перенесших COVID-19 могут наблюдаться ряд психиатрических симптомов, сохраняющихся или проявляющихся через несколько месяцев после первоначального заражения. В когорте из 402 человек через 4–6 недель после начала COVID-19 в 56% случаев наблюдалось по меньшей мере одно из нарушений в психической сфере (посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, тревога, бессонница и обсессивно-компульсивная симптоматика) [32]. Тревога, депрессия и нарушения сна присутствовали примерно у четверти пациентов через 6 месяцев наблюдения в исследовании, опубликованном китайскими учеными [33]. Крупномасштабный анализ данных 62 354 пациентов, перенесших SARS-CoV-2 по данным 54 медицинских организаций в США, показал, что частота первично возникшего или рецидива имеющегося психического заболевания составила 18,1% в срок от 2 до 13 недель от постановки диагноза COVID-19. Общая вероятность диагноза нового психического заболевания среди 44 759 пациентов без известных ранее психических заболеваний в течение 13 недель и более после постановки диагноза COVID-19 составила 5,8% (тревожное расстройство – 4,7%; расстройство настроения – 2%; бессонница – 1,9%). Все эти показатели были значительно выше, чем в сопоставимых контрольных группах пациентов, не болевших COVID-19, но у которых были диагностированы грипп или другие инфекции дыхательных путей [34].

Таким образом, неврологическая и психоневрологическая симптоматика, персистирующая у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, приводит к снижению качества жизни, снижает работоспособность, может потенциально негативно сказываться на показателях инвалидизации, вызывает необходимость частого обращения за медицинской помощью. Все это представляет серьезный вызов современному здравоохранению и ставит неврологическую реабилитацию пациентов с long COVID в качестве актуальной задачи.

КЛЕТочная ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В последние годы включение СК в программы реабилитации пациентов с разнообразными повреждениями и заболеваниями ЦНС постепенно превратилось в новое, перспективное направление исследований. СК относятся к клеткам, которые обладают

способностью пролиферировать и самообновляться при определенных условиях и дифференцироваться во многие другие функциональные клетки, включая нейроглию, эндотелиоциты и сами нейроны [35]. В настоящее время все больше и больше экспериментов на животных и клинических испытаний показывают, что использование СК для лечения заболеваний ЦНС может иметь положительный терапевтический эффект и обеспечивать ускорение восстановления функции нервной системы [10].

Патофизиологические механизмы, участвующие в повреждении клеток ЦНС, универсальны независимо от повреждающего агента. Различия отмечаются только в первой фазе воздействия на нейроны, клетки микроокружения и прилежащих сосудов, то есть в ранней фазе патологического процесса, где основную роль может играть непосредственно повреждающий фактор. В основе поздней фазы лежат воспалительные реакции, гипоксия тканей и апоптоз нервных клеток. Этот длительный воспалительный процесс приводит к значительной нейротоксичности, дегенерации миелина и рубцеванию глии, а также к высвобождению множества нейровоспалительных медиаторов, включая цитокины (фактор некроза опухоли альфа, IL-1b, IL-6, IL-20), хемокины (моноклеточный хемотаксический фактор – MCP-1), молекулы клеточной адгезии (иммуноглобулины, кадгерин, интегрин), активные формы кислорода и матриксные металлопротеазы [8, 11, 16, 36].

Недавние исследования показали, что терапия повреждений ЦНС, базирующаяся на использовании стволовых плюрипотентных клеток взрослого типа из костного мозга, в том числе CD34⁺, может быть высокоэффективной при резидуальных повреждениях, возникших в результате сосудистых и травматических инцидентов. На фоне применения СК могут восстанавливаться поврежденные нервные клетки и окружающие ткани, включая нейроны и глиальные клетки, что помогает обеспечить целостность пути нервной проводимости и таким образом восстановить нервную функцию [10, 37]. В то же время СК взаимодействуют с окружающими тканями, выделяя в межклеточное пространство различные нейротрофические факторы, изменяя микроокружение поврежденного участка и ускоряя рост аксонов, в то время как вставочные нейроны, дифференцирующиеся на фоне воздействия трансплантированных СК, могут вызывать разрастание аксонов с образованием новых синапсов [38]. Терапия СК может подавлять гены, участвующие в воспалении и апоптозе, а также активировать гены с нейропротекторным действием, тем самым защищая спинномозговые нейроны от вторичного повреждения [38]. Некоторые введенные в место повреждения СК могут дифференцироваться в глиальные клетки и способствовать миелинизации и функциональному восстановлению у пациентов с травмой спинного мозга и инсультами [39].

В последние годы все больше и больше исследований начали сосредотачиваться на применении аутологичных CD133⁺, CD34⁺ ГСК, которые имеют целый ряд преимуществ перед донорскими клетками в лечении заболеваний и повреждений ЦНС [40–42]. L.L. Xiong и соавт. [43] вводили ГСК крысам после моделирования травмы спинного мозга и обнаружили, что это способствует неврологическому восстановлению посредством образования 5-НТ-положительных волокон и олигодендроцитов в спинном мозге, ингибирования гиперплазии астроцитов и повышения уровня экспрессии митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MEK-1 mitogen-activated kinase – 1), опосредованной нейротрофином-3 (NT-3, Neurotrophin-3).

Группа японских ученых во главе с Н. Yoshihara [44] представила данные терапии хронического повреждения ЦНС у крыс путем трехкратного введения ГСК CD34⁺ минуя ГЭБ. Отмечалось прорастание аксонов через области, лишённые астроцитов, и уменьшение образования кистозных полостей. Мононуклеарные клетки костного мозга выделяли центрифугированием в градиенте плотности и использовали без культивирования для трансплантации крысам с хронической травмой спинного мозга.

Первые испытания клеток аутологичных ГСК костного мозга, полученные в исследованиях I фазы, продемонстрировали, что они могут безопасно вводиться пациентам с последствиями инсульта различными путями, в том числе непосредственно в ЦНС. Группа испанских исследователей С. Suarez-Monteaquedo и соавт. [45] имплантировала $(1,4–5,5) \times 10^6$ клеток мононуклеарной фракции из костного мозга путем стереотаксической инъекции в очаг поражения пяти пациентам с инсультом в поздней фазе. Это исследование показало, что внутримозговая трансплантация аутологичных ГСК хорошо переносится и безопасна. У 3 из 5 пациентов отмечено долгосрочное (более 6 месяцев) улучшение в нейропсихиатрическом статусе.

При внутриартериальном или внутривенном введении аутологичных мононуклеаров, содержащих стволовые клетки, в острой и подострой фазах ишемического инсульта также была продемонстрирована безопасность данных путей введения. Однако при внутрисосудистом пути введения используется значительно большая доза клеток $(50–600) \times 10^6$ мононуклеаров, чем при непосредственном введении в ЦНС (интрамозговые, интратекральные или интравентрикулярные инъекции), что является ограничивающим фактором для амбулаторного получения материала от пациентов, как правило, требует их краткосрочной госпитализации и существенно увеличивает риски развития побочных эффектов и стоимость лечения [46, 47]. При этом, как позднее было показано, биораспределение внутриартериально и внутривенно трансплантированных аутологичных

моноклеарных клеток, полученных из костного мозга, сопоставимо с введением значительно меньшего их количества непосредственно к очагу поражения в ЦНС [48].

Проведенное рандомизированное исследование II фазы, включающее 120 пациентов с инсультом в острой фазе (первые 7–30 дней), где аутологичные клетки костного мозга вводились внутривенно, не показало клинических преимуществ по сравнению с группой плацебо [49]. Напротив, при интратекальном пути введения ГСК из расчета 1×10^6 моноклеарных клеток костного мозга на 1 кг веса пациента у 24 пациентов в поздней фазе ишемического инсульта отмечено улучшение неврологических симптомов. Однако в данном исследовании отсутствовала группа сравнения [50].

В другом исследовании фазы I/IIa была показана зависимость степени восстановления неврологических функций от дозы внутривенно вводимых клеток [51]. Исследование M. Varish дополнительно обнаружило, что улучшение неврологических симптомов при применении клеточной терапии аутологичными СК может быть связано с паракринными эффектами, обусловленными секрецией васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF, vascular endothelial growth factor) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) [52].

Введение в практику такого параметра, как количество $CD34^+$ клеток во вводимом материале, позволило более четко характеризовать стволовые клетки и приблизиться к стандартизации методики. Количество вводимых СК – важный аспект, влияющий на терапевтический эффект клеточных препаратов. В большинстве исследований, посвященных терапии травматических и сосудистых повреждений ЦНС, доза существенно варьирует от 10^4 до 10^8 в зависимости от вида клеток, способа введения, времени введения от момента инцидента и других факторов. Опубликованные работы на лабораторных животных, посвященные реабилитации с использованием клеточных препаратов, определяют минимальную эффективную дозу целевых клеток в составе клеточного препарата как $(1-5) \times 10^5$ на 1 введение (при введении непосредственно в ЦНС – интравентрикулярно, интратекально, непосредственно вокруг или в место повреждения в процессе оперативного лечения), отмечая положительную корреляцию с клиническими эффектами по мере увеличения дозы целевых клеток. Однако оптимальная доза аутологичных ГСК, применяемых в процессе проведения клеточной терапии при поражении нервной системы, до сих пор не определена [53].

Средняя доза ГСК $CD34^+$ в клинических исследованиях, вводимая пациенту однократно непосредственно в ЦНС, колеблется от 5×10^5 до $(1-10) \times 10^6$ на 1 введение [10, 40, 54]. В исследовании M. Zakerinia и соавт. [55], опубликованном в 2018 г., 80 пациентам

с различными неврологическими заболеваниями однократно интратекально трансплантировали аутологичные СК. Моноклеарные клетки, полученные из костного мозга, разделяли на градиенте плотности фикокол-гипак, промывали и суспендировали в солевом растворе с целью обогащения вводимого материала. Относительное содержание ГСК оценивалось по количеству $CD34^+CD38^-$ клеток при проточной цитометрии. Введение проводилось через 3–4 часа после забора костного мозга в средней дозе $5,6 \times 10^6$ $CD34^+$. Клиническое улучшение неврологических функций отмечалось у 9 (75%) из 12 пациентов с болезнью Паркинсона, у 20 (71%) из 28 пациентов с детским церебральным параличом, у 6 (86%) из 7 пациентов с гипоксическим поражением головного мозга, у 2 из 4 пациентов с рассеянным склерозом, у 4 из 5 пациентов с атрофией мозжечка, и у 7 из 9 пациентов с другими приобретенными ненаследственными неврологическими заболеваниями. Положительная динамика была отмечена через 2–4 недели от начала клеточной терапии и в 90% достигла своего максимума в период 8–12 недель. В целом клиническое улучшение наблюдалось у 60% пациентов. Не было констатировано изменений в неврологическом статусе пациентов с травмой спинного мозга, сопровождающейся полным поперечным повреждением, а также у пациентов с аутизмом и боковым амиотрофическим склерозом. Побочные эффекты терапии ограничивались легкими кратковременными головными болями и рвотой у нескольких пациентов [55].

Стандартизация вводимого клеточного препарата представляется тем более важной, что в последнее время активно начинают использовать не только ГСК костного мозга, но и ГСК, полученные из периферической крови. Получение ГСК из периферической крови имеет ряд преимуществ. Во-первых, не требует наличия операционной и проведения общей или местной анестезии пациенту. Во-вторых, может осуществляться практически всем неврологическим пациентам и не имеет противопоказаний. В-третьих, может проводиться многократно и обеспечивать потребность пациента в проведении длительной восстановительной клеточной терапии. При этом ГСК, несущие на своей поверхности маркер $CD34^+$, полученные из периферической крови, по своим биологическим и иммунологическим свойствам не отличаются от таковых из клеток костного мозга. После демонстрации эффективности трансплантации СК крови при лечении хронической ишемии головного мозга у крыс данные о безопасности и эффективности применения ГСК $CD34^+$ из периферической крови были подтверждены в исследовании II фазы [56]. Группой китайских ученых 15 пациентам с инсультом в хронической фазе были стереотаксически трансплантированы мобилизованные при помощи гранулоцитарного колониестимулирующего фактора аутологичные, селектированные ГСК $CD34^+$ в дозе

(3–8)×10⁶. Авторы отметили улучшение неврологических и функциональных показателей у пациентов в группе, получавшей лечение [57].

В целом результаты применения ГСК, полученных из костного мозга или периферической крови, не отличались от таковых при использовании мезенхимальных клеток [58]. При этом в хронической фазе при сосудистых повреждениях (инсультах) и травматических повреждениях головного/спинного мозга клеточные механизмы, участвующие во вторичном повреждении нейронов, аксонов и микроглии, не различаются, как и механизмы репарации поврежденных тканей. ГСК СД34⁺, полученные из периферической крови или костного мозга, имеют ряд преимуществ. Во-первых, они проникают через ГЭБ и осуществляют миграцию в очаги повреждения в тканях мозга, что особенно важно при их внутривенном введении. Во-вторых, показана их способность к нейрональной дифференцировке. В-третьих, эти клетки могут быть сравнительно легко, в реальном масштабе времени и в практически неограниченных количествах, получены от самого пациента как для введения в нативном виде, так и для культивирования. В-четвертых, накоплено достаточное количество информации об их терапевтической эффективности как в случае острой фазы повреждения ЦНС, так и при лечении на поздних этапах травматической или ишемической болезни головного и/или спинного мозга [59–61].

Аутологичные ГСК, полученные от самого пациента, не вызывают иммунологических конфликтов и, соответственно, не требуют проведения иммуносупрессивной терапии в отличие от донорских (аллогенных) и ксеногенных клеток. Таким образом, у больного не происходит нарушений в естественных механизмах противоинфекционного и противоопухолевого контроля. При этом аутологичные ГСК относительно легко получить и культивировать

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Долгополов разработал концепцию научной работы, составил черновик рукописи. Г.Л. Менткевич написал текст, планировал и анализировал научную работу. М.Ю. Рыков написал текст, анализировал научную работу, выполнил критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Л.В. Чичановская написала текст, анализировала научную работу, выполнила критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Все авторы принимали участие в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательный вариант публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang F, Kream R.M., Stefano G.B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020 Nov 1; 26: e928996. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>. PMID: 33177481
2. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020

при необходимости, а при применении данного типа клеток врачи не сталкиваются с этическими и законодательными вызовами [62, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота неврологических осложнений COVID-19 на настоящий момент точно не известна, имеется тенденция к тому, что пациенты с тяжелой формой заболевания чаще имеют неврологические симптомы, чем пациенты с легкой формой.

SARS-CoV-2 воздействует на клетки головного мозга как напрямую, проникая через ГЭБ, так и опосредованно, через механизм развития системной воспалительной реакции и поражение митохондрий, что приводит к формированию неврологических осложнений. В развитии поздних осложнений существенную роль играют и ятрогенные факторы: применение стероидов и других противовоспалительных препаратов, антикоагулянтная терапия, препараты моноклональных антител. Очевидно, что пандемия принесла волну нового хронического инвалидизирующего состояния, называемого long COVID, которое заслуживает серьезного внимания научного и медицинского сообществ. Хотя есть надежда на то, что разработки вакцин позволят сдержать пандемию, крайне важно продолжить изучение клинических проявлений, механизмов возникновения, поиск способов лечения и реабилитации пациентов с long COVID-19-синдромом. Разнообразие неврологических симптомов диктует необходимость развития комплексных подходов к этой проблеме. Одной из возможностей ее решения в позднем периоде постковидного синдрома может стать клеточная терапия с использованием собственных гемопоэтических клеток пациента, которая показала свою эффективность и относительную безопасность при воспалительных, сосудистых и травматических поражениях ЦНС.

AUTHOR CONTRIBUTION

Igor S. Dolgoplov: development of the concept of the scientific work, drafting of the manuscript. George L. Mentkevich: text writing, planning, and analysis of the scientific work. Maksim Yu. Rykov: text writing, analysis of the scientific work, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Lesya V. Chichanovskaya text writing, analysis of the scientific work, critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

Jul; 251(3): 228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32418199

3. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17; 323(11): 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16; 325(11): 1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881

4. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020 Dec; 81(6): e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853602
5. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr; 27(4): 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937
6. Singal C.M.S., Jaiswal P., Seth P. SARS-CoV-2, more than a respiratory virus: its potential role in neuropathogenesis. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Jul; 11(13): 1887–1899. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00251>. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32491829
7. Tian S., Xiong Y., Liu H., et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020 Jun; 33(6): 1007–1014. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291399
8. Stanesifer C., Corey S., Ghanekar S., et al. Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms. *Prog Neurobiol.* 2017 Nov; 158: 94–131. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.07.004>. Epub 2017 Jul 23. PMID: 28743464; PMCID: PMC5671910
9. Stenudd M., Sabelström H., Frisén J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair. *JAMA Neurol.* 2015 Feb; 72(2): 235–237. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2927>. PMID: 25531583
10. Gao L., Xu W., Li T., et al. Stem Cell Therapy: A Promising Therapeutic Method for Intracerebral Hemorrhage. *Cell Transplant.* 2018 Dec; 27(12): 1809–1824. <https://doi.org/10.1177/0963689718773363>. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29871521
11. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020 Nov; 16(11): 636–644. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839585
12. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Sep; 11(18): 2793–2803. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00434>. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845609
13. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020 Jul; 6(31): eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32937591
14. Tsai L.K., Hsieh S.T., Chang Y.C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan.* 2005 Sep; 14(3): 113–119. PMID: 16252612
15. Abassi Z., Knaney Y., Karram T., Heyman S.N. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe? *Front Immunol.* 2020 Jun; 5(11): 1312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01312>. PMID: 32582222
16. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun; 8(6): e46–e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2). Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353251
17. Kremer S., Lersy F., de Sèze J., et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: A retrospective Observational study. *Radiology.* 2020 Nov; 297(2): E242–E251. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202222>. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32544034
18. Aghagholi G., Gallo Marin B., Katchur N.J., et al. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* 2021 Jun; 34(3): 1062–1071. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4>. PMID: 32661794
19. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30085-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30085-0). Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109426
20. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun; 77(6): 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. PMID: 32275288
21. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr; 382(18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013
22. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul; 71(15): 889–890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>. PMID: 32215618
23. Muhamad S.A., Uguzman A., Kumar J., et al. COVID-19 and Hypertension: The what, the why, and the how. *Frontiers in Physiology* 2021; 12: 589. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.665064>
24. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021 Oct; 53(10): 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298
25. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature.* 2020 Oct; 586(7828): 170. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>. PMID: 33029005
26. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet.* 2020 Dec 12; 396(10266): 1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32662-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32662-3). PMID: 33308453
27. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26; 6(4): 00542-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>. PMID: 33257910
28. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021 Apr; 27(4): 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>. Epub 2021 Mar 10. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Jun; 27(6): 1116. PMID: 33692530
29. Havervall S., Rosell A., Phillipson M., et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021 May 18; 325(19): 2015–2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>. PMID: 33825846
30. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T., et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect* 2021; 82(2): e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33285216
31. Burton C., Fink P., Henningsen P., et al. Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Med.* 2020 Mar 3; 18(1): 34. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1505-4>. PMID: 32122350
32. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct; 89: 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738287
33. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16; 397(10270): 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8). Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867

34. *Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J.* Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb; 8(2): 130–140. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4). Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan; 8(1): e1. PMID: 33181098
35. *Weissman I.L., Anderson D.J., Gage F.* Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001; 17: 387–403. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.387>. PMID: 11687494
36. *Lakhan S.E., Kirchgessner A., Hofer M.* Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009 Nov 17; 7: 97. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-97>. PMID: 19919699
37. *Muheremu A., Peng J., Ao Q.* Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue Cell*. 2016 Aug; 48(4): 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.05.008>. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27318871
38. *De Feo D., Merlini A., Laterza C., Martino G.* Neural stem cell transplantation in central nervous system disorders: from cell replacement to neuroprotection. *Curr Opin Neurol*. 2012 Jun; 25(3): 322–333. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e328352ec45>. PMID: 22547103
39. *Cusimano M., Biziato D., Brambilla E., et al.* Transplanted neural stem/precursor cells instruct phagocytes and reduce secondary tissue damage in the injured spinal cord. *Brain*. 2012 Feb; 135(Pt 2): 447–460. <https://doi.org/10.1093/brain/awr339>. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271661
40. *Bryukhovetskiy A.S., Bryukhovetskiy I.S.* Effectiveness of repeated transplantations of hematopoietic stem cells in spinal cord injury. *World J Transplant*. 2015 Sep 24; 5(3): 110–128. <https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i3.110>. PMID: 26421264
41. *Divani A.A., Hussain M.S., Magal E., et al.* The use of stem cells' hematopoietic stimulating factors therapy following spinal cord injury. *Ann Biomed Eng*. 2007 Oct; 35(10): 1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s10439-007-9359-x>. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17641973
42. *Koshizuka S., Okada S., Okawa A., et al.* Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Jan; 63(1): 64–72. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.1.64>. PMID: 14748562
43. *Xiong L.L., Liu F., Deng S.K., et al.* Transplantation of hematopoietic stem cells promotes functional improvement associated with NT-3-MEK-1 activation in spinal cord-transected rats. *Front Cell Neurosci*. 2017 Jul; 19(11): 213. <https://doi.org/10.3389/fn-cel.2017.00213>. PMID: 28769769
44. *Yoshihara H., Arai F., Hosokawa K., et al.* Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. *Cell Stem Cell*. 2007 Dec 13; 1(6): 685–697. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.10.020>. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18371409
45. *Suarez-Monteagudo C., Hernandez-Ramirez P., Alvarez-Gonzalez L., et al.* Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. *Restor Neurol Neurosci*. 2009; 27(3): 151–161. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0483>. PMID: 19531871
46. *Barbosa da Fonseca L. M., Gutflin B., Rosado de Castro P. H., et al.* Migration and homing of bone-marrow mononuclear cells in chronic ischemic stroke after intra-arterial injection. *Exp Neurol*. 2010 Jan; 221(1): 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.10.010>. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19853605
47. *Savitz S. I., Misra V., Kasam M., et al.* Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2011 Jul; 70(1): 59–69. <https://doi.org/10.1002/ana.22458>. PMID: 21786299
48. *He J.Q., Sussman E.S., Steinberg G.K.* Revisiting stem cell-based clinical trials for ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2020 Dec 14; 12: 575990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.575990>. PMID: 33381020
49. *Prasad K., Sharma A., Garg A., et al.* Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. *Stroke*. 2014 Dec; 45(12): 3618–3624. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007028>. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25378424
50. *Sharma A., Sane H., Gokulchandran N., et al.* Autologous bone marrow mononuclear cells intrathecal transplantation in chronic stroke. *Stroke Res Treat*. 2014; 2014: 234095. <https://doi.org/10.1155/2014/234095>. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25126443
51. *Taguchi A., Sakai C., Soma T., et al.* Intravenous autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for stroke: phase 1/2a clinical trial in a homogeneous group of stroke patients. *Stem Cells Dev*. 2015 Oct 1; 24(19): 2207–2218. <https://doi.org/10.1089/scd.2015.0160>. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26176265
52. *Barish M., Herrmann K., Tang Y., et al.* Human neural stem cell biodistribution and predicted tumor coverage by a diffusible therapeutic in a mouse glioma model. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Jun; 6(6): 1522–1532. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0397>. Epub 2017 May 8. PMID: 28481046
53. *Takahashi H., Koda M., Hashimoto M., et al.* Transplanted peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor promoted hindlimb functional recovery after spinal cord injury in mice. *Cell Transplant*. 2016; 25(2): 283–292. <https://doi.org/10.3727/096368915X688146>. Epub 2015 May 13. PMID: 25975570
54. *Fehlings M.G., Tetreault L.A., Wilson J.R., et al.* A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J*. 2017 Sep; 7(3 Suppl): 84S–94S. <https://doi.org/10.1177/2192568217703387>. Epub 2017 Sep 5. PMID: 29164036
55. *Zakerinia M., Kamgarpour A., Nemati H., et al.* Intrathecal autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell therapy in neurological diseases. *Int J Organ Transplant Med*. 2018; 9(4): 157–167. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30863518
56. *Shyu W.C., Lin S.Z., Chiang M.F., et al.* Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J Neurosci*. 2006 Mar 29; 26(13): 3444–3453. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5165-05.2006>. PMID: 16571751
57. *Chen D.C., Lin S.Z., Fan J.R., et al.* Intracerebral implantation of autologous peripheral blood stem cells in stroke patients: a randomized phase II study. *Cell Transplant*. 2014; 23(12): 1599–1612. <https://doi.org/10.3727/096368914X678562>. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24480430
58. *Gao L., Peng Y., Xu W., et al.* Progress in stem cell therapy for spinal cord injury. *Stem Cells Int*. 2020 Nov 5; 2020: 2853650. <https://doi.org/10.1155/2020/2853650>. PMID: 33204276
59. *Chen C., Shi J., Stanley R.M., et al.* Trends of ED visits for pediatric traumatic brain injuries: implications for clinical trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Apr 13; 14(4): 414. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040414>. PMID: 28406438
60. *Lee J.A., Kim B.I., Jo C.H., et al.* Mesenchymal stem-cell transplantation for hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rat model. *Pediatr Res*. 2010 Jan; 67(1): 42–46. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181bf594b>. PMID: 19745781
61. *Bonilla C., Zurita M., Otero L., et al.* Delayed intralesional transplantation of bone marrow stromal cells increases endogenous neurogenesis and promotes functional recovery after severe

- traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2009 Aug; 23(9): 760–769. <https://doi.org/10.1080/02699050903133970>. PMID: 19637001
62. *Pigott J.H., Ishihara A., Wellman M.L., et al.* Investigation of the immune response to autologous, allogeneic, and xenogeneic mesenchymal stem cells after intra-articular injection in horses. *Vet Immunol Immunopathol.* 2013 Nov 15; 156(1–2): 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.09.003>. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24094688
63. *Rodrigues M.C., Glover L.E., Weinbren N., et al.* Toward personalized cell therapies: autologous menstrual blood cells for stroke. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 194720. <https://doi.org/10.1155/2011/194720>. Epub 2011 Nov 20. PMID: 22162629

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Долгополов Игорь Станиславович, д-р мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета, проректор по региональному развитию здравоохранения ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Менткевич Георгий Людомирович, д-р мед. наук, главный врач клиники «Нейровита»; профессор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

Рыков Максим Юрьевич[✉], д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, проректор по научной работе и инновационной деятельности ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Чичановская Леся Васильевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии лечебного факультета, ректор ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>

Igor S. Dolgoplov, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Vice-Rector for Regional Development of Healthcare, Tver State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Georgii L. Mentkevich, Dr. of Sci. (Medicine), Chief Physician of the Neurovita Clinic; Professor, Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Tver State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

Maksim Yu. Rykov[✉], Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Vice-Rector for Research and Innovation, Tver State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Lesya V. Chichanovskaya, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tver State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author