

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭНЦЕФАЛИТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

М. П. Бобров¹✉, В. Б. Войтенков^{1,2}, Е. В. Екушева^{1,3}, Е. С. Кипарисова¹

¹ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Энцефалиты представляют собой группу острых инфекционных заболеваний, поражающих вещество головного мозга. Они часто приводят к инвалидности или летальному исходу и в связи с этим требуют неотложной медицинской помощи. В статье рассмотрены этиология, патогенез и клиническая картина энцефалитов. Особое внимание уделено течению энцефалитов после пандемии COVID-19. Отмечен рост числа энцефалитов, особенно среди аутоиммунных энцефалитов, энцефалитов, вызванных герпес-вирусами. Вероятно, эта тенденция связана с тем, что взаимодействие вируса COVID-19 с организмом приводит к нарушению работы иммунной системы, что проявляется развитием цитокинового шторма, нейровоспалением и развитием аутоиммунной реакции. Описаны случаи развития COVID-19-зависимого энцефалита. Механизмы проникновения вируса COVID-19 в клетки центральной нервной системы еще не до конца изучены, хотя и существуют гипотезы, что это происходит как трансинаптическим путем через механорецепторы и хеморецепторы респираторной системы в продолговатый мозг, так и через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2.

Ключевые слова: энцефалит, COVID-19, нейроинфекция, аутоиммунный энцефалит

Вклад авторов: М. П. Бобров — анализ литературы, сбор данных, подготовка рукописи; В. Б. Войтенков — анализ литературы, планирование исследования, интерпретация данных, подготовка рукописи; Е. В. Екушева — планирование исследования, сбор и анализ литературы; Е. С. Кипарисова — сбор и анализ литературы.

Соблюдение этических стандартов: представленная статья ранее опубликована не была, все заимствования корректны.

✉ **Для корреспонденции:** Максим Павлович Бобров
Волоколамское ш., д. 91, г. Москва, 125371, Россия; maks_bobrov_2024@inbox.ru

Статья получена: 03.11.2023 **Статья принята к печати:** 20.12.2023 **Опубликована онлайн:** 29.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.059

THE SPECIFICS OF ENCEPHALITIS AFTER COVID-19

Bobrov MP¹✉, Voitenkov VB^{1,2}, Ekusheva EV^{1,3}, Kiparisova ES¹

¹ Postgraduate Education Academy of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

² Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Encephalitis is a group of acute infectious diseases affecting the substance of the brain. They often lead to disability or death, and, therefore, require urgent medical attention. The article discusses the etiology, pathogenesis, and clinical picture of encephalitis, with special attention to the course of this disease after the COVID-19 pandemic. We note the growing number of encephalitis cases, especially of autoimmune variety and those caused by herpes. The possible reason behind this trend is the disruption of operation of the immune system brought by COVID-19, which manifests as a cytokine storm, neuroinflammation, and autoimmune reactions. There are cases of COVID-19-dependent encephalitis described. The pathways taken by SARS-CoV-2 to penetrate into the cells of the central nervous system have not yet been fully studied, although there are hypotheses that this happens both trans-synaptically through mechanoreceptors and chemoreceptors of the respiratory system into the medulla oblongata, and through receptors of the angiotensin converting enzyme 2.

Keywords: encephalitis, COVID-19, neuroinfection, autoimmune encephalitis

Author contribution: Bobrov MP — literature analysis, data collection, manuscript authoring; Voitenkov VB — literature analysis, study planning, data interpretation, manuscript authoring; Ekusheva EV — study planning, collection and analysis of literature; Kiparisova ES — collection and analysis of literature.

Compliance with ethical standards: the submitted article has not been previously published, all borrowings are correct.

✉ **Correspondence should be addressed:** Maxim Pavlovich Bobrov
Volokolamskoye sh., 91, Moscow, 125371, Russia; maks_bobrov_2024@inbox.ru

Received: 03.11.2023 **Accepted:** 20.12.2023 **Published online:** 29.12.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.059

Энцефалит представляет собой острое инфекционное воспаление вещества головного мозга [1]. Обсуждение этой темы актуально, поскольку данная нозология протекает тяжело для пациента, требует неотложной, иногда экстренной медицинской помощи и в определенном количестве случаев приводит к инвалидизации или к летальному исходу [2]. Понимание этиологии, звеньев патогенеза, знание клинической картины помогают врачу-клиницисту верно диагностировать состояние и начать необходимую терапию.

Среди нейроинфекций частота встречаемости энцефалитов варьирует от 3,8 до 65%, что, видимо,

объясняется эпидемиологической обстановкой в регионе регистрации, а также оснащённостью лабораторно-диагностических подразделений [3–5]. Энцефалит — полиэтиологическое заболевание, при этом наиболее частым возбудителем становятся вирусы [5, 6], их доля среди верифицированных энцефалитов составляет до 90% [4]. Среди вирусов преобладают клещевой энцефалит, энтеровирусы (различные штаммы вирусов Коксаки и ЕСНО), вирус герпеса [7].

Отдельную группу составляют аутоиммунные энцефалиты (АЭ), которые характеризуются аутоиммунным воспалительным процессом в веществе головного мозга,

а также выработкой антител к вне- или внутриклеточным структурам центральной нервной системы [8]. Среди АЭ наиболее часто встречается анти-NMDAR-энцефалит [9]. Известно, что причинами для развития аутоиммунного процесса при этом типе АЭ становятся новообразования и герпетический энцефалит [10].

Клиническая картина энцефалита состоит из общеинфекционного синдрома (слабость, повышение температуры тела, миалгии, артралгии), общемозгового синдрома (тошноты, рвоты, головокружения) и очаговой симптоматики [11]. В зависимости от причины могут преобладать вялые параличи верхних конечностей и шеи (при клещевом энцефалите) [12], глазодвигательные нарушения (энцефалит Экономо) [13] или психические расстройства (аутоиммунный энцефалит) [14].

Цель данного литературного обзора — проанализировать течение энцефалитов на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19, сравнить данные с периодом до пандемии.

Основная часть

В патогенезе различных форм энцефалита немаловажную роль играет состояние иммунитета человека. За последние три года в мире прошла пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2).

В течении SARS-CoV-2 помимо поражения респираторной системы развивались и внелегочные осложнения, которые происходят под воздействием нескольких факторов: длительно продолжающегося воспалительного процесса; персистенции вируса или его частей в органах с возможной реактивацией воспаления; выработки антител, которые имеют перекрестный ответ с тканями организма; развития коагулопатий [15]. Закономерен рост неврологических осложнений, в том числе и энцефалитов. Одним из возможных механизмов поражения центральной нервной системы (ЦНС) может выступать связь SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2), которые широко представлены в нейронах и глиальных клетках ЦНС [16]. Помимо связи вируса с АПФ 2, рассматривают возможность трассинаптического проникновения в продолговатый мозг через механорецепторы и хеморецепторы, расположенные в легких [17].

Анализ данных 23 источников, который охватывал около 130 000 пациентов с COVID-19, показал, что доля пациентов с энцефалитом составляет около 0,215%, при этом смертность — 13,4% [18]. Если рассматривать всех пациентов с неврологической симптоматикой, то доля энцефалита составляет от 13 до 40% [19]. При нейровизуализации 127 пациентов были получены следующие данные: у 86 пациентов — неспецифический COVID-19 связанный энцефалит; у 13 — острый демиелинизирующий энцефаломиелит; у 4 — острая некротическая энцефалопатия; у 9 — лимбический энцефалит; у 5 пациентов был обнаружен энцефалит Бикерстафа; у 13 — энцефалит с очаговыми или диффузными лептоменингеальными нарушениями; у 26 — смешанная энцефалопатия и энцефалит с другими клиническими и морфологическими находками [19].

Среди симптомов у пациентов с энцефалитом во время острого течения COVID-19 наблюдали: судороги (29,5%), спутанность сознания (23,2%), головную боль (20,5%), дезориентацию (15,2%) и изменение психического статуса

[20]. Изменения при проведении инструментальных и лабораторных исследований были выявлены на магнитной резонансной томографии (МРТ), электроэнцефалограмме (ЭЭГ), в цереброспинальной жидкости в более половины случаев [20, 21].

Энцефалит, ассоциированный с COVID-19, может возникнуть через несколько недель, после перенесенного острого заболевания. Был описан клинический случай острого геморрагического лейкоэнцефалита у пациента 46 лет, который после выявления маркеров COVID-19 и лечения был выписан на карантин на домашнее долечивание [22]. Через 5 недель пациент был экстренно доставлен в стационар с жалобами на головную боль и расстройство сознания. В неврологическом статусе наблюдали угнетение сознания до 11 баллов по Шкале Комы Глазго, плегию в левой верхней конечности и парез до 3 баллов в левой нижней конечности, сухожильные рефлексы были сохранены. При проведении компьютерной томографии были выявлены многоочаговые негеморрагические очаги в обоих полушариях головного мозга, МРТ — поражение белого вещества в двусторонних лобных, теменных долях, левом таламусе, левой ножке мозга и продолговатом мозге. В цереброспинальной жидкости наблюдали лимфоцитарный плеоцитоз с повышением белка. Пациенту было назначено лечение: внутривенное введение 1 г метилпреднизолона в сутки в течение 5 дней. Через 5 дней на фоне ухудшения была проведена повторная нейровизуализация с помощью МРТ, при которой было обнаружено увеличение числа очагов с их геморрагической трансформацией, отек с вклиниванием ствола. Была назначена усиленная противоотечная терапия с планом проведения трепанации, однако на фоне проводимого лечения пациент умер в тот же день. Метаанализ случаев развития острого геморрагического лейкоэнцефалита показал увеличение заболеваемости по сравнению с периодом до пандемии COVID-19. При этом число летальных исходов составляло до 32% [23].

Один из наиболее частых энцефалитов — герпетический (ГЭ) [24]. Заражение вирусами герпеса обычно происходит в раннем возрасте. Они проникают в клетку, высвобождают белки, вирусную ДНК и начинают производство новых вирусных единиц [25]. Под действием иммунной системы взаимодействия клеточного иммунитета в виде активации CD8⁺-Т-клеток и дифференцировки CD4⁺-клеток в Т-хелперы, продукция элементов гуморального иммунитета (IFN γ , IL2, TNF α) и активация В-лимфоцитов приводит к тому, что репликация замедляется и вирус переходит в латентное состояние, персистируя в чувствительных и симпатических ганглиях. Возможный путь развития ГЭ — ретроградный транспорт частиц вируса по волокнам обонятельного или тройничного нерва [26]. При SARS-CoV-2 происходит истощение CD8⁺- и CD4⁺-клеток, уменьшается продукция гамма-интерферона, что, вероятно, и ведет к усилению репликации вируса герпеса и развитию ГЭ [25, 26].

Другим последствием взаимодействия COVID-19 с иммунной системой является развитие цитокинового шторма. Некоторые исследователи считают, что цитокиновый шторм представляет собой фактор развития АЭ у пациентов, перенесших COVID-19 [27, 28]. На основании метаанализа было установлено, что самым частым был лимбический энцефалит (37%), за ним следовал анти-NMDAR-энцефалит (26%). Зафиксированы случаи развития энцефалита у пациентов, перенесших вакцинацию, причем развитие данного осложнения

отмечались у следующих вакцин: AstraZeneca — в наибольшей степени (38,5% случаев), затем — вакцина фирмы Pfizer (33,8%) и замыкает список вакцина Moderna (16,9%) [29, 30]. Все еще остается непонятным механизм развития этого состояния после вакцинации. Учитывая, что отечественные вакцины, произведенные с учетом имеющегося негативного опыта, по данным исследований, не ассоциируются с развитием энцефалита, они, на наш взгляд, в наилучшей степени могут быть рекомендованы для профилактики развития и распространения COVID-19 [31].

Одна из возможных форм течения инфекции вирусом гриппа — это гриппозный энцефалит [5]. Обоснованы ожидания, что в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. в популяции, чей иммунитет был ослаблен и видоизменен неоднократно перенесенной инфекцией нового коронавируса, будут чаще регистрировать поражение нервной системы вирусом гриппа. Предпринятое обследование румынской популяции (дети 1–6 лет, $n = 301$) со сравнением частоты подобного развития событий с предшествующими эпидемическими сезонами показало, что сезон гриппа 2022–2023 гг. характеризовался большим количеством коинфекций (вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных), которые протекали более тяжело, с более длительной госпитализацией и большим количеством осложнений ($p < 0,05$), а время использования оксигенотерапии было статистически значимым ($p < 0,05$); количество прививок против гриппа в обследованной группе было нулевым [32]. Исследователи пришли к выводу, что перенесенный COVID-19 повышает тяжесть заболевания гриппом, по крайней мере, в педиатрической популяции, особенно среди детей раннего возраста, которые более предрасположены к развитию серьезных осложнений. Второй вывод данного исследования состоит в рекомендации к максимально более широкой вакцинации от гриппа.

Полученные данные представляют большой интерес с фундаментальной точки зрения: хорошо известно, что непосредственно во время пандемии COVID-19 заболеваемость гриппом достоверно снижалась во всех регионах мира [33]. Кроме того, отмечали снижение заболеваемости всеми остальными инфекциями,

передающимися по воздуху [34, 35]. Сходные данные имеются и по инфекциям, имеющим другой путь передачи (в частности, ВИЧ и гепатит В) [36]. Выдвигают предположения об активном подавлении циркуляции прочих инфекционных агентов вирусом SARS-COV-2 в период пандемии; тем не менее в настоящее время происходит «возвращение» прочих нозологических форм и, как мы попытались показать в нашей работе, видоизменение заболеваемости и характера течения поражения ЦНС.

Любой энцефалит, несомненно, требует незамедлительного начала лечения. Основной подход в терапии энцефалита состоит в определении этиологического фактора, и при выявлении причины необходимо начинать этиотропное лечение [11, 37–40], подключая патогенетическую и симптоматическую терапию, учитывая при этом возможность более тяжелого течения болезни у лиц, перенесших COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энцефалит — катастрофическое состояние, которое может привести к летальному исходу. Своевременная диагностика и адекватная терапия улучшают прогнозы пациентов. За последние годы отмечают увеличение числа энцефалитов, в том числе и аутоиммунных, а также — числа смертей от них. Не всегда удается выявить клинико-диагностические признаки энцефалита, а клиническая картина бывает смазана или расценивается как проявление другой нозологии. Вероятными факторами повышения случаев энцефалита становятся пандемия вируса COVID-19 и особенности его течения с воздействием на иммунную систему, развитием цитокинового шторма и последующим развитием синдрома Long COVID. Механизмы проникновения и взаимодействия COVID-19 с нервной системой остаются не до конца изученными, однако присоединение энцефалита к течению COVID-19 ухудшает прогноз пациента. Дальнейшее изучение данного вопроса, разработка протоколов лечения будут способствовать профилактике осложнений и летальных исходов.

Литература

1. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis — diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18 (2): 155–9. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-155. PMID: 29626021. PMCID: PMC6303463.
2. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-60. DOI: 10.12688/f1000research.20634.1. PMID: 32047620. PMCID: PMC6993835.
3. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громько Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. СПб.: Фолиант, 2006; 128 с.
4. Кулаков Д. А., Предко В. А. Структура нейроинфекций среди пациентов реанимационного профиля. *Forcipe*. 2019; 2 (S1): 473–4. EDN BMWLZN.
5. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Трофимова Т. Н., Мурина Е. А., Скрипченко Е. Ю., Суровцева А. В. Клинико-этиологическая и топическая характеристика энцефалитов у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (3): 104–11.
6. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96 (1): 12–9. DOI: 10.1016/j.jped.2019.07.006. PMID: 31513761. PMCID: PMC9431993.
7. Никольская М. В., Ратенко Т. А., Головина Н. А. Энцефалиты в структуре заболеваний нервной системы у госпитальных пациентов. *Вестник Пензенского государственного университета*. 2021; 2: 64–8.
8. Фоминых В. В. Анализ воспалительных и нейродегенеративных процессов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями центральной нервной системы [диссертация]. М., 2019.
9. Азизова У. М., Бембеева Р. Ц., Козырева А. А., Заваденко Н. Н. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит. *Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна*. 2021; 2 (3): 137–45. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-137-145. EDN JEZLFFK.
10. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (2): 157–65. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70310-1.
11. Шарипова В. Х., Бахадирханов М. М., Касимова Р. И. Лечебно-диагностические методы и осложнения при острых вирусных энцефалитах. *Вестник экстренной медицины*. 2020; 13 (4): 39–44. EDN ZPHHQM.
12. Попонин Н. М., Бондаренко А. Л. Клещевой энцефалит в Кировской области: эпидемиология, клиническая картина и

- исходы заболевания. *Практическая медицина*. 2019; 17 (7): 143–8. EDN IAFWNB.
13. Di Vito A, Donato A, Bria J, Donato F, Donato G. Encephalitis lethargica. What is still wrong? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023; 37: 3946320231154997. DOI: 10.1177/03946320231154997. PMID: 36716496. PMCID: PMC9892526.
 14. Улуханова Л. У., Карнаева Н. С., Яралиев М. М. и др. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам. *Детские инфекции*. 2019; 18 (4): 67–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-67-69. EDN VXZXWI.
 15. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB. RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023; 12: e86002. DOI: 10.7554/eLife.86002.
 16. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*. 2021; 71(11): 2192–209. DOI: 10.1007/s12031-020-01767-6. PMID: 33464535. PMCID: PMC7814864.
 17. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2022; 13 (1): 17–23. DOI: 10.1111/cen3.12676. PMID: 34899999. PMCID: PMC8652810.
 18. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci*. 2022; 21 (3): 77. DOI: 10.31083/j.jin2103077.
 19. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001. PMID: 33446327. PMCID: PMC7832485.
 20. Asiful IM, Cavestro C, Alam SS, Kundu S, Kamal MA, Reza F. Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis. *Cells*. 2022; 11 (16): 2575. DOI: 10.3390/cells11162575.
 21. Kahwagi J, Diagne R, Fall M, Basse A, Ndiaye M, Diop AG. Post infectious encephalitis at Covid19: About one pediatric observation and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177 (1–2): 132–4. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.09.001. PMID: 32951859. PMCID: PMC7494321.
 22. Varadan B, Shankar A, Rajakumar A, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in a COVID-19 patient — a case report with literature review. *Neuroradiology*. 2021; 63: 653–61. DOI: 10.1007/s00234-021-02667-1.
 23. Manzano GS, McEntire CRS, Martinez-Lage M, Mateen FJ, Hutto SK. Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8 (6): e1080. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001080. PMID: 34452974. PMCID: PMC8404207.
 24. Matthews E, Beckham JD, Piquet AL, et al. Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update. *Curr Trop Med Rep*. 2022; 9: 92–100. DOI: 10.1007/s40475-022-00255-8.
 25. Доценко, М. Л., Доценко Э. А. Активация герпес-вирусной инфекции как проявление постковидного синдрома. *Рецепт*. 2023; 26 (3): 350–65. DOI: 10.34883/PI.2023.26.3.005. EDN WASKZO.
 26. Gupta S, Dutta A, Chakraborty U, Kumar R, Das D, Ray BK. Post-COVID-19 HSV encephalitis: a review. *QJM*. 2022; 115 (4): 222–7. DOI: 10.1093/qjmed/hcac060. PMID: 35199176. PMCID: PMC9383498.
 27. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, Rezaei N, Rostami MR, Naser Moghadasi A. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 62: 103795. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103795. PMID: 35472834. PMCID: PMC8983076.
 28. Ndong AP, Eley B, Wilmshurst JM, Kakooza-Mwesige A, Giannoccaro MP, Willison HJ, et al. Post-Infectious Autoimmunity in the Central (CNS) and Peripheral (PNS) Nervous Systems: An African Perspective. *Front Immunol*. 2022; 13: 833548. DOI: 10.3389/fimmu.2022.833548. PMID: 35356001. PMCID: PMC8959857.
 29. Abdelhady M, Husain MA, Hawas Y, Elazb MA, Mansour LS, Mohamed M. Encephalitis following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11 (3): 576. DOI: 10.3390/vaccines11030576. PMID: 36992160. PMCID: PMC10054808.
 30. Mansour K, Chadli Z, Ghachem I, Fredj NB, Romdhane HB, Fadel NB, et al. Seronegative acute encephalitis following COVID-19 vaccines: a case series of an overlooked diagnosis with literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023; 79 (7): 975–87. DOI: 10.1007/s00228-023-03510-7. PMID: 37231308. PMCID: PMC10212735.
 31. Study of the Immunogenicity, Safety and Tolerability of the Convacell Vaccine. *ClinicalTrials.gov*. 2023; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156723>.
 32. Merișescu MM, Luminos ML, Pavelescu C, Jugulete G. Clinical Features and Outcomes of the Association of Co-Infections in Children with Laboratory-Confirmed Influenza during the 2022–2023 Season: A Romanian Perspective. *Viruses*. 2023; 15 (10): 2035. DOI: 10.3390/v15102035.
 33. Olsen SJ. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2020; 69: 1305–9. DOI: 10.15585/mmwr.mm6937a6.
 34. Merced-Morales A, Daly P, Abd Elal AI, Ajayi N, Annan E, Budd A, et al. Influenza Activity and Composition of the 2022–23 Influenza Vaccine — United States, 2021–22 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71 (29): 913–9. DOI: 10.15585/mmwr.mm7129a1.
 35. Schüz ML, Dallmeyer L, Fragkou PC, Omony J, Krumbein H, Hünerbein BL, et al. Global prevalence of respiratory virus infections in adults and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2023; 137: 16–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.10.001.
 36. Боева Е. В., Беляков Н. А., Симакина О. Е. и др. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 2. Реализация интерференции между SARS-COV-2 и возбудителями острых респираторных вирусных инфекций. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12 (6): 1029–39. DOI: 10.15789/2220-7619-EAC-1960.
 37. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19), версия 18. Москва. 26.10.2023.
 38. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med*. 2023; 16: 7–2. DOI: 10.2147/IJGM.S397429.
 39. Wei ZD, Liang K, Shetty AK. Complications of COVID-19 on the Central Nervous System: Mechanisms and Potential Treatment for Easing Long COVID. *Aging Dis*. 2023; 14 (5): 1492–510. DOI: 10.14336/AD.2023.0312. PMID: 37163427. PMCID: PMC10529748.
 40. Зверева Е. А., Иванова А. Г. Клещевой энцефалит. Причины, симптомы, Диагностика. Средства профилактики и лечение. *Научосфера*. 2021; (1): 28–32. EDN BPCFGB.

References

1. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis — diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18 (2): 155–9. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-155. PMID: 29626021. PMCID: PMC6303463.
2. Kumar R. Understanding and managing acute encephalitis. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-60. DOI: 10.12688/f1000research.20634.1. PMID: 32047620. PMCID: PMC6993835.
3. Lobzin YuV, Pilipenko VV, Gromyko YuN. Meningity i entsefaloty. SPb.: Foliant, 2006; 128 p. Russian.
4. Kulakov DA, Predko VA. Struktura neyroinfektsiy sredi patsientov reanimatsionnogo profilya. *Forcipe*. 2019; 2 (S1): 473–4. EDN BMWLZN. Russian.
5. Skripchenko NV, Ivanova GP, Trofimova TN, Murina EA, Skripchenko EYu, Surovtseva AV. Encephalitis in children: Clinical, etiological, and topical characteristics. *Russian Bulletin of*

- Perinatology and Pediatrics. 2014; 59 (3): 104–11. Russian.
6. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96 (1): 12–9. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.07.006. PMID: 31513761. PMID: PMC9431993.
 7. Nikolskaya MV, Ratenko TA, Golovina NA. Entsefalit v strukture zabollevaniy nervnoy sistemy u hospital'nykh patsientov. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021; 2: 64–8. Russian..
 8. Fominykh VV. Analiz vospalitel'nykh i neyrodegenerativnykh protsessov u patsientov s autoimmunnymi zabollevaniyami tsentral'noy nervnoy sistemy [dissertation]. M., 2019. Russian.
 9. Azizova UM, Bembeeva RTs, Kozyreva AA, Zavadenko NN. Anti-NMDA receptor encephalitis. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2021; 2 (3): 137–45. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-137-145. EDN JEZLFK. Russian.
 10. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (2): 157–65. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
 11. Sharipova VH, Bakhadirkanov MM, Kasimova RI. Therapeutic and diagnostic methods and complications of acute viral encephalitis. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2020; 13 (4): 39–44. EDN ZPHHQM. Russian.
 12. Poponin NM, Bondarenko AL. Tick-borne encephalitis in the Kirov Region: epidemiology, clinical picture and outcomes. *Practical Medicine*. 2019; 17 (7): 143–8. EDN IAFWNB. Russian.
 13. Di Vito A, Donato A, Bria J, Donato F, Donato G. Encephalitis lethargica. What is still wrong? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023; 37: 3946320231154997. DOI: 10.1177/03946320231154997. PMID: 36716496. PMID: PMC9892526.
 14. Ulukhanova LU, Kamyayeva NS, Yarialiev MM, Gadzhimirzaeva AG, Agaeva SG. Clinical case of encephalitis with antibodies to NMDA receptors. *Children infections*. 2019; 18 (4): 67–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-67-69. EDN VXZXWI. Russian.
 15. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB. RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023; 12: e86002. DOI: 10.7554/eLife.86002.
 16. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*. 2021; 71(11): 2192–209. DOI: 10.1007/s12031-020-01767-6. PMID: 33464535. PMID: PMC7814864.
 17. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2022; 13 (1): 17–23. DOI: 10.1111/cen3.12676. PMID: 34899999. PMID: PMC8652810.
 18. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci*. 2022; 21 (3): 77. DOI: 10.31083/j.jin2103077.
 19. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001. PMID: 33446327. PMID: PMC7832485.
 20. Asiful IM, Cavestro C, Alam SS, Kundu S, Kamal MA, Reza F. Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis. *Cells*. 2022; 11 (16): 2575. DOI: 10.3390/cells11162575.
 21. Kahwagi J, Diagne R, Fall M, Basse A, Ndiaye M, Diop AG. Post infectious encephalitis at Covid19: About one pediatric observation and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177 (1–2): 132–4. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.09.001. PMID: 32951859. PMID: PMC7494321.
 22. Varadan B, Shankar A, Rajakumar A, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in a COVID-19 patient — a case report with literature review. *Neuroradiology*. 2021; 63: 653–61. DOI: 10.1007/s00234-021-02667-1.
 23. Manzano GS, McEntire CRS, Martinez-Lage M, Mateen FJ, Hutto SK. Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8 (6): e1080. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001080. PMID: 34452974. PMID: PMC8404207.
 24. Matthews E, Beckham JD, Piquet AL, et al. Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update. *Curr Trop Med Rep*. 2022; 9: 92–100. DOI: 10.1007/s40475-022-00255-8.
 25. Dotsenko ML, Dotsenko EA. Aktivatsiya herpes-virusnoy infektsii kak proyavlenie postkovidnogo sindroma. *Retsept*. 2023; 26 (3): 350–65. DOI: 10.34883/Pl.2023.26.3.005. EDN WASKZO. Russian.
 26. Gupta S, Dutta A, Chakraborty U, Kumar R, Das D, Ray BK. Post-COVID-19 HSV encephalitis: a review. *QJM*. 2022; 115 (4): 222–7. DOI: 10.1093/qjmed/hcac060. PMID: 35199176. PMID: PMC89383498.
 27. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, Rezaei N, Rostami MR, Naser Moghadasi A. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 62: 103795. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103795. PMID: 35472834. PMID: PMC8983076.
 28. Ndong AP, Eley B, Wilmschurst JM, Kakooza-Mwesige A, Giannoccaro MP, Willison HJ, et al. Post-Infectious Autoimmunity in the Central (CNS) and Peripheral (PNS) Nervous Systems: An African Perspective. *Front Immunol*. 2022; 13: 833548. DOI: 10.3389/fimmu.2022.833548. PMID: 35356001. PMID: PMC8959857.
 29. Abdelhady M, Husain MA, Hawas Y, Elazb MA, Mansour LS, Mohamed M. Encephalitis following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11 (3): 576. DOI: 10.3390/vaccines11030576. PMID: 36992160. PMID: PMC10054808.
 30. Mansour K, Chadli Z, Ghachem I, Fredj NB, Romdhane HB, Fadhel NB, et al. Seronegative acute encephalitis following COVID-19 vaccines: a case series of an overlooked diagnosis with literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023; 79 (7): 975–87. DOI: 10.1007/s00228-023-03510-7. PMID: 37231308. PMID: PMC10212735.
 31. Study of the Immunogenicity, Safety and Tolerability of the Convacell Vaccine. *ClinicalTrials.gov*. 2023; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156723>.
 32. Merişescu MM, Luminos ML, Pavelescu C, Jugulete G. Clinical Features and Outcomes of the Association of Co-Infections in Children with Laboratory-Confirmed Influenza during the 2022–2023 Season: A Romanian Perspective. *Viruses*. 2023; 15 (10): 2035. DOI: 10.3390/v15102035.
 33. Olsen SJ. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2020; 69: 1305–9. DOI: 10.15585/mmwr.mm6937a6.
 34. Merced-Morales A, Daly P, Abd Elal AI, Ajayi N, Annan E, Budd A, et al. Influenza Activity and Composition of the 2022–23 Influenza Vaccine — United States, 2021–22 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71 (29): 913–9. DOI: 10.15585/mmwr.mm7129a1.
 35. Schüz ML, Dallmeyer L, Fragkou PC, Omony J, Krumbain H, Hünerbein BL, et al. Global prevalence of respiratory virus infections in adults and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2023; 137: 16–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.10.001.
 36. Boeva EV, Belyakov NA, Simakina OE, et al. Epidemiology and course of infectious diseases during the COVID-19 pandemic. Report 2. Interference engaged between SARS-CoV-2 and acute respiratory viral infections. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022; 12 (6): 1029–39. DOI: 10.15789/2220-7619-EAC-1960. Russian.
 37. Vremennye metodicheskie rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID 19), versiya 18. Moskva. 26.10.2023. Russian.
 38. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *Int J Gen Med*. 2023; 16: 7–2. DOI: 10.2147/IJGM.S397429.
 39. Wei ZD, Liang K, Shetty AK. Complications of COVID-19 on the Central Nervous System: Mechanisms and Potential Treatment for Easing Long COVID. *Aging Dis*. 2023; 14 (5): 1492–510. DOI: 10.14336/AD.2023.0312. PMID: 37163427. PMID: PMC10529748.
 40. Tick-borne encephalitis. Causes, symptoms, diagnosis. Means of prevention and treatment. Средства профилактики и лечение. *Naukosfera*. 2021; 7 (1): 28–32. EDN BPCFGB. Russian.