

НЕВРОЛОГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

Т. С. Міщенко, В. М. Міщенко

**Міщенко
Тамара Сергіївна**

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 61022,
м. Харків, майдан Свободи, 6
mishchenko11@ukr.net
ORCID ID: 0000-0002-4086-890X

**Міщенко
Владислав Миколайович**

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,
61068, м. Харків, вулиця Академіка Павлова, 46, корпус 1
1976mv@ukr.net
ORCID ID: 0000-0003-0429-8572

В статті представлено аналіз літературних даних, а також власні дослідження щодо неврологічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19. Вірус SARS-CoV-2 (далі - COVID-19) пошкоджує дихальні шляхи та легені, призводить до розвитку не тільки гострої серцевої, ниркової, поліорганної недостатності, але і супроводжується симптомами ураження нервової системи. Найбільш поширеними та тяжкими серед неврологічних ускладнень COVID-19 є цереброваскулярні захворювання, гостра некротична енцефалопатія, енцефаліти, енцефаломієліти, гіпоксичні енцефалопатії, синдром Гієна-Барре. Проведенні дослідження показали, що у пацієнтів з COVID-19 ризик розвитку мозкового інсульту складає в середньому 5-8%. Внаслідок інфекції можуть виникати всі підтипи мозкового інсульту. Представлено рекомендації по веденню хворих на мозковий інсульт (MI) з COVID-19. Ураження периферичної нервової системи проявляються у вигляді гіпосмії, аносмії, синдрому Гієна-Барре. Встановлено зв'язок між тяжкістю перебігу вірусної інфекції та частотою і вираженістю неврологічних порушень. Представлено результати власних досліджень 42 пацієнтів у постковідному періоді. Показано, що у 95,2 % пацієнтів виявлені нейрокогнітивні порушення різного ступеня тяжкості, астеничний синдром (підвищена стомлюваність за шкалою MF1-20 13,0 балів), порушення сну, запаморочення, вестибулярні розлади, цефалгічний синдром, гіпосмія у 19 % пацієнтів. Також обстежені мали тривожно-депресивні розлади за даними шкали HADS. У частини пацієнтів були зареєстровані ішемічний інсульт та транзиторні ішемічні атаки (ТІА). Патогенетично обґрунтована доцільність застосування лікарських засобів, які впливають на функцію ендотелію.

Ключові слова: неврологічні ускладнення, COVID-19, SARS-CoV-2, центральна та периферична нервова системи, мозковий інсульт.

Вступ. В останні десятиліття акцент в охороні здоров'я було зроблено на неінфекційних захворюваннях. Та недостатньо уваги приділялось ролі інфекційних хвороб, які, як правило, ми пов'язуємо з соціально-економічним неблагополуччям країн світу. Але масштаби епідемії з великим відсотком летальності та тяжких ускладнень після захворювання заставили переглянути наше ставлення до інфекційних захворювань. А пандемія COVID-19 стала серйозним викликом для медицини в багатьох країнах світу.

Як стало відомо новий вірус SARS-CoV-2 пошкоджує в першу чергу дихальні шляхи та легені, та визиває гострий респіраторний синдром [1]. Також можливі такі ускладнення як гостра серцева недостатність, гостра ниркова недостатність, септичний шок, геморагічний синдром, поліорганна недостатність [2].

Клінічна практика свідчить про те, що COVID-19 супроводжується неврологічними порушеннями, які виникають як в гострому так і у віддаленому періодах захворювання. Неврологічні порушення при COVID-19 мабуть найбільш обговорювана тема в неврології 2020-2021 роках. За даними проведених досліджень, частота зустрічаємості неврологічних розладів у таких хворих складає від 40 до 60%. Перші дані щодо неврологічних ускладнень внаслідок COVID-19 були представлені китайськими лікарями Мао et al.. Вони проаналізували 214 випадків хворих з COVID-19 (середній вік 58,7 років). У 45,5% пацієнтів були виявлені неврологічні порушення у вигляді головокружіння (19,3%), головного болю (17,1%), порушення свідомості (14,8%), гіпоалгезії (5,6%), гіпосмії (5,1%), м'язових порушень (19,3%). З числа включених у дослідження у 5 хворих розвився ішемічний інсульт (5,7% від загальної кількості хворих), у одного пацієнта – геморагічний інсульт (1,13%). Дослідження щодо поширеності неврологічних розладів при COVID-19 продовжуються і з'являються нові дані

Чому ж виникають порушення нервової системи у пацієнтів з COVID-19? Слід відмітити, що до кінця ця проблема не вирішена і постійно продовжує вивчатися, як в клініці, так і в експерименті.

Нові і нові дослідження підтверджують: вірус проникає в мозок. Але яким чином це відбувається?

Останні дані по дослідженню нейровірулентності SARS-CoV-2, представлені в статтях деяких вчених, свідчать про те, що вірус проникає тільки в ті клітини, на мембрані яких є рецептори до ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) [2, 3]. Неадаптивна активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) може бути ще одним важливим патофізіологічним механізмом інфекції COVID-19. SARS-CoV-2 використовує ангіотензинпере-

творюючий фермент 2 (ACE2), мембранно-пов'язаний білок для входу в клітини. ACE2 перетворює ангіотензин П в ангіотензин [1-3]. Останній має судиннорозширювальну, антипроліферативну і антифібрінолітичну властивості. Зв'язуючись з ACE2, вірус SARS-CoV-2 може впливати на РАС та викликає потенційно небезпечні серцево-судинні події.

Оцінювати пошкоджуючу дію вірусу на центральну та периферичну нервові системи необхідно з урахуванням того, що рецептори для ACE2 експресуються нейронами, гліальними клітинами та ендотеліоцитами [3, 4].

Дані клінічних досліджень і експериментальних на тваринах показали, що коронавірус може проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і проявляти нейроінвазивні властивості [5,6]. Точні механізми проникнення в центральну нервову систему (ЦНС) ще не до кінця зрозумілі, проте зараз передбачають чотири шляхи передачі. Перший з них – це через нюхові нерви. Другий шлях проникнення вірусу в ЦНС - шляхом клітинної інвазії. В цьому випадку інфіковані коронавірусом моноцити і макрофаги проникають через ГЕБ і опосередковують нейроінвазії [7]. Дослідження проведені in vitro показали, що уражені моноцити і макрофаги можуть бути резервуаром для вірусу і сприяти його поширенню в інші тканини [8]. Ендотеліальні клітини ГЕБ є третім можливим шляхом нейроінвазії, вони здатні експресувати два типи рецепторів - ACE2 і CD209L [9], взаємодіючи з якими SARS-CoV-2 може проникати в ЦНС. Робота, опублікована в грудні 2020 у журналі *Neurobiology of Disease* показує, що S-білок коронавірусу, «лучик» його корони і відкриває ГЕБ. Спайкові білки SARS-CoV-2 викликають протизапальну реакцію на ендотеліальних клітинах головного мозку, що може сприяти змінам стану ГЕБ [10]. Четвертим можливим шляхом проникнення вірусу в нервову систему є трансинаптична передача через периферичні нерви [11].

Представляють інтерес опубліковані роботи [12], в яких розглядаються питання ураження нервової системи вірусом SARS-CoV-2 в залежності від тяжкості самого захворювання. Так, в дослідженні, що було проведено L. Мао і співавт. з 214 пацієнтів у 88 (41,1%) хворих було важкий перебіг захворювання, у 126 (58,9%) – легкої або середньої тяжкості [13]. Група з тяжким перебігом характеризувалася більш старшим віком і більш високою коморбідністю. Неврологічна симптоматика була виявлена у 78 (36,4%) з 214 пацієнтів і частіше спостерігалась при важкому перебігу вірусної інфекції. У цих хворих частіше розвивалися церебральні інсульти, порушення свідомості і ураження м'язів.

В цілому, якщо підсумувати наявні на поточний момент публікації, то можна виділити три варіанти ураження нервової системи при COVID-19: ураження ЦНС; ураження периферичної нервової системи і ураження м'язової системи.

Неврологічні прояви з боку ЦНС спостерігаються приблизно у половини госпіталізованих хворих з COVID-19 та включають: мозкові інсульти, судоми, зміни свідомості, енцефаліти, енцефалопатії, когнітивні порушення, головний біль, головокружіння, втому та інші. Ці прояви з боку нервової системи спостерігаються не тільки в гострому періоді COVID-19, але і продовжуються або з'являються у постковідному періоді. Найчастіше у постковідному синдромі хворі скаржаться на підвищену втому, тяжкість за грудиною, головні болі, міалгії, втрату нюху, спотворення запаху, смаку, коливання артеріального тиску, порушення серцевого ритму, зниження пам'яті, тривогу, пригніченість та інші.

Найбільш тяжким неврологічним ускладненням COVID-19 є МІ. Опубліковано кілька робіт, що описують розвиток гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) у пацієнтів з COVID-19. Як показує клінічна практика, пацієнти з COVID-19 мають високий ризик розвитку МІ, особливо хворі з коморбідною патологією. Ризик розвитку МІ складає від 2,8% до 12% (середній ризик складає 5-8%). Термін розвитку МІ після перших симптомів COVID-19 коливається від 1 до 19 днів (в середньому 10 днів).

Можна виділити наступні фактори ризику МІ у хворих на COVID-19: похилий вік, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, ожиріння, коморбідність, ниркова недостатність, захворювання печінки, онкологічні захворювання, фібриляція передсердь, високий рівень Д-димерів [14, 15].

Розвиток мозкового інсульту у хворих з COVID-19 підвищує ризик летальності [12]. У дослідженні, проведеному американськими лікарями, 40% хворих з МІ та COVID-19 померли в лікарнях. Фактори ризику смертності: похилий вік, цукровий діабет, АГ, паління, дисліпідемія.

Внаслідок COVID-19 можуть виникати всі підтипи МІ: ішемічний (атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний), геморагічний, венозний тромбоз. Ретроспективний аналіз 32 випадків МІ проведений Mai N. et al. [14] показав, що 65,6% ішемічних інсультів були криптогенними, 22% – кардіоемболічними, 6,4% – лакунарними, 6% – геморагічними.

У ретроспективному дослідженні, яке було проведено в Китаї, показано, що із 221 пацієнта у 11 (5%) хворих розвився гострий ішемічний інсульт, у 1 (0,5%) – тром-

боз венозного синуса головного мозку, і у 1 (0,5%) – крововилив в головний мозок [15].

В іншому, проспективному дослідженні з 288 пацієнтів у 9 (2,5%) був діагностований ішемічний інсульт [12]. У частини хворих були діагностовані множинні інфаркти мозку.

В іншому дослідженні із 19 пацієнтів з ішемічним інсультом при візуалізації були виявлені тромби. У 6 хворих – в середній мозковій артерії, у 2 - в задній мозковій артерії, у 3 - в хребтових артеріях, у 1 - у внутрішній сонній артерії. У більшості випадків виявлялась оклюзія великих судин. У двох пацієнтів були лакунарні інфаркти мозку. З описаних 19 пацієнтів з ішемічним інсультом 4 пацієнта померли, 6 – продовжували лікування в блоці інтенсивної терапії, 3 – були переведені у відділення реабілітації, 5 пацієнтів швидко відновилися. Цікаво, що в 14 випадках були зареєстровані значно підвищені рівні D-димеру (≥ 1000 мкг / л) [16, 17].

Ряд авторів повідомляли про випадки внутрішньочерепних крововиливів у людей з позитивним тестом на COVID-19 [18].

Хоча внутрішньочерепний крововилив при COVID-19 трапляється нечасто, але ризик його може підвищуватися при екстракорпоральній мембранній оксигенації. Пацієнти, які отримують цей метод лікування, також схильні і до підвищеного ризику ішемії головного мозку, в тому числі внаслідок повітряної емболії.

Деякі автори описують випадки множинних ішемічних інсультів при проведенні нейровізуалізації без наявності в неврологічному статусі вогнищевої симптоматики [19]. В цілому, частота гострого ішемічного інсульту у пацієнтів із COVID-19 вища, ніж геморагічного і становить від 2,5 до 5%.

В патогенезі розвитку МІ важливу роль відіграють гіперактивація запальних факторів, цитокиновий шторм, пошкодження системи коагуляції, аномалії Д-димера тромбоцитів та інші [20]. У тяжко хворих пацієнтів з COVID-19 часто з'являються ознаки важкого системного запалення, відповідні синдрому вивільнення цитокінів, який проявляється стійкою лихоманкою, підвищеними рівнями запальних маркерів (наприклад, Д-димеру, феритину) і прозапальних цитокінів. тобто розвивається цитокиновий шторм. У пацієнтів з важкою формою COVID-19 підвищуються маркери запалення (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6 та інші.), які можуть бути причиною розвитку МІ [6].

Прозапальний стан може бути пов'язаний з тромбофілією («тромбозапаленням»), що підвищує ризику інсульту і інших тромботичних подій. Активація комплементу також може привести до тромботичних

пошкоджені малих судин у пацієнтів з важкою формою COVID-19 [20].

Невідомо, чи вражає SARS-CoV-2 безпосередньо структури головного мозку, оскільки наявні докази обмежені і суперечливі. Дані аутопсії демонструють потенційні докази прямої ендотеліальної інвазії вірусу SARS-CoV-2.

Дисфункція серця, пов'язана з інфекцією COVID-19, також може служити потенційним механізмом емболічного інсульту. Дисфункція розвивається безпосередньо через міокардит SARS-CoV-2, або побічно в результаті пошкодження серця, загального критичного стану хворого. МІ у хворих з COVID-19 може розвиватись внаслідок інших серцевих захворювань: аритмії, серцевої недостатності, інфаркту міокарда.

Можна відмітити деякі особливості у патогенезі ішемічного та геморагічного інсульту у пацієнтів з COVID-19. Так у патогенезі розвитку ішемічного інсульту при COVID-19 виділяють декілька механізмів: цитокінетичний шторм, пошкодження ендотелію, васкуліт, гіперкоагуляцію, мікрovasкулярні тромбози, венозні тромбози [17, 20]. Також велике значення має системна гіпоксія та кардіоміопатія, що супроводжують це захворювання [15]. До механізмів розвитку геморагічного інсульту у хворих з COVID-19 можна віднести: підвищення артеріального тиску, ушкодження ендотелію інтракраніальних артерій, розрив судин, крововиливи, геморагічну трансформацію ішемічного вогнища, цитокінетичний шторм. Останній супроводжується збільшенням проникності ГЕБ, розвитком гострої некротичної енцефалопатії, внутрішньомозковими крововиливами [18].

У зв'язку з поширенням кількості МІ у хворих на COVID-19 експерти з різних країн світу, Британська асоціація неврологів запропонували рекомендації щодо ведення хворих на МІ з інфекцією COVID-19 [21, 22].

Які ж це рекомендації? Пацієнтам з симптомами інсульту слід рекомендувати негайно звертатися за невідкладною допомогою так само, як і до пандемії. Гострий інсульт залишається потенційно інвалідизуючим і смертельним захворюванням, і пацієнтам слід звертатися за медичною допомогою як можна скоріше. Було показано, що це покращує результати інсульту. Під час пандемії експерти рекомендують всіх хворих з підозрою на інсульт тестувати на COVID-19. Ця рекомендація заснована на спостереженні, що багато пацієнтів з інсультом можуть мати позитивний результат тесту навіть при відсутності системних ознак інфекції. Такий підхід забезпечує застосування відповідних заходів ізоляції для пацієнтів, дає змогу визначити патогенез інсульту, ризик рецидиву і, можливо, вибір оптимальної терапії як в короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі.

Початковий діагностичний підхід для хворих з МІ та COVID-19 повинен бути аналогічним підходу, який використовується для всіх пацієнтів з підозрою на інсульт.

Чи є особливості в лікуванні хворих з МІ та COVID-19?

При лікуванні ішемічного або геморагічного інсульту у обстежуваних пацієнтів або пацієнтів з позитивним діагнозом на COVID-19 слід дотримуватися тих самих стандартів догляду, що і для пацієнтів без COVID-19, але з необхідними заходами, пов'язаними з інфекційним контролем та заходами ізоляції.

Оцінка показань для внутрішньовенної тромболітичної терапії, механічної тромбектомії повинна проводитися так, як і при будь-якому ішемічному інсульті.

Типові протоколи моніторингу після внутрішньовенного тромболізу вимагають частого вимірювання артеріального тиску і неврологічного огляду з метою виявлення погіршень і запобігання геморагічній трансформації. Це може бути складно реалізувати в умовах інфекції COVID-19, враховуючи вимоги до засобів індивідуального захисту. У більшості випадків вимірювання артеріального тиску можна проводити за допомогою манжети з автоматичним програмуванням, в цьому випадку переглядати результати можна без допомоги персоналу біля ліжка хворого. Неврологічний моніторинг може бути доповнений використанням аудіо / відео зв'язку, якщо це можливо.

З огляду на високий тромботичний ризик, що спостерігається у пацієнтів з COVID-19, можна застосовувати у деяких пацієнтів (наприклад, у хворих з фібриляцією передсердь, тяжкою серцевою недостатністю) повну дозу антикоагулянтів.

Для інших пацієнтів при виборі оптимальної антитромботичної терапії слід враховувати оцінку тяжкості системного захворювання, наявність інших потенційних тромботичних подій і ризику кровотеч.

Пацієнти, які отримують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), повинні продовжувати лікування цими препаратами, якщо немає інших причин для відміни (наприклад, гіпотонія, гостре пошкодження нирок та інш.).

Стратегія вторинної профілактики інсульту у хворих з COVID-19 така ж, як і для пацієнтів з інсультом, але без COVID-19.

Що стосується первинної профілактики інсульту в умовах пандемії. Пацієнтам з цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі слід виявляти особливу обережність, практикувати соціальне дистанціювання та інші заходи щодо зниження поширення вірусу і ризику зараження їм. Багато пацієнтів з цереброваскулярни-

ми захворюваннями є літніми людьми, і багато хто з них мають супутні захворювання, які можуть підвищувати ризик несприятливих наслідків COVID-19. Звичайні амбулаторні відвідування часто можна безпечно і ефективно проводити за допомогою телемедицини.

Рідкісним варіантом тяжкого ураження головного мозку, що протікає на тлі вірусних інфекцій, може бути гостра некротизуюча енцефалопатія (ГНЕ) [22]. Вперше описали випадок ГНЕ у хворих з COVID-19 N. Poyiadji і співавт. [23]. Найбільш характерними радіологічними ознаками ГНЕ є симетричні вогнища ураження таламічної області, білої речовини великих півкуль, стовбуру головного мозку і мозочка [23]. Патоморфологічні дослідження свідчать, що у головному мозку при ГНЕ спостерігаються поєднання поширеного некротичного процесу, мікроциркуляторних порушень, незначних запальних змін і вторинної демієлінізації [24]. Механізми розвитку ГНЕ залишаються до кінця не вивченими. Обговорюється роль надлишкової активації прозапальних цитокінів – цитокінового шторму [25, 26]. Розглядається також можливість патологічної аутоімунної відповіді при поліклональній стимуляції імунної системи вірусом з перехресним ураженням речовини головного мозку.

Крім, ГНЕ, у частини хворих можуть розвиватися енцефаліти і менінгоенцефаліти. У 7 публікаціях описано клінічні випадки енцефалітів і менінгоенцефалітів у пацієнтів з COVID-19 [27-33]. Клінічні прояви у таких хворих в основному проявлялись лихоманкою, менінгеальними симптомами, головним болем, епізодами епілептичних нападів. У деяких пацієнтів була виконана ПЛР ліквору на SARS-CoV-2 - з позитивними результатами [27-33].

Описано декілька випадків гострого мієліту у хворих з COVID-19. Так, Kang Zhao і співавт. повідомили про гострий мієліт у хворого з COVID-19, який клінічно проявився у вигляді млявого нижнього парапарезу з порушенням чутливості з рівня Th10 і нетриманням калу і сечі [34]. На думку авторів, гострий мієліт був викликаний цитокіновим штормом і гіперактивною запальною відповіддю, про що свідчили високі рівні сироваткового ферітину, С-реактивного білка та інтерлейкіну-6.

Частим наслідком COVID-19 може бути енцефалопатія. Китайські колеги в своєму ретроспективному дослідженні 113 хворих COVID-19 виявили гіпоксичну енцефалопатію у 20 пацієнтів [35, 36]. Мао і співавт. описали клінічні ознаки гіпоксичної енцефалопатії, яка виявлялась у 40% пацієнтів [13]. Однією із причин розвитку гіпоксичної енцефалопатії може бути тривала гіподинамія, гіпоксія. Це, як правило, відбувається при тяжкому

перебігу захворювання, коли пацієнти залишаються прикутими до ліжок у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації протягом тривалого часу. Гіпоксична енцефалопатія проявляється когнітивними порушеннями, головним болем, астенічним синдромом та інші.

У 40-60% хворих у постковідному періоді спостерігаються когнітивні порушення різного ступеня тяжкості. Факторами ризику їх розвитку є: похилий вік, цукровий діабет, ожиріння, тяжкий перебіг захворювання. Когнітивні порушення розвиваються внаслідок ендотеліальної дисфункції, оксидантного стресу, набряку легень, вазогенного набряку головного мозку, коагулопатії, ішемії мозку та інші. Велике значення у розвитку когнітивних порушень має ізоляція хворих [4, 9, 20, 27].

Представляє інтерес вплив COVID-19 на ризик розвитку розсіяного склерозу (РС). Клінічна практика свідчить про те, що перенесений COVID-19 призводить до загострення перебігу РС. На даний час питання про вплив COVID-19 на ризик розвитку РС залишається відкритим. На поточний момент є декілька публікацій про розвиток РС на тлі коронавірусної інфекції у людини [8, 37, 38].

Головний біль, головокружіння спостерігаються у 3-12% хворих з COVID-19. Як відомо, ці симптоми зустрічаються і при багатьох інших захворюваннях і не є специфічними. Але багато хворих повідомляють про дуже сильний головний біль, якого раніше вони не відчували.

Таким чином, найбільш частими ускладненнями COVID-19 з боку ЦНС є інсульти, енцефалопатії, енцефаліти та менінгоенцефаліти, когнітивні порушення.

Крім ураження ЦНС, COVID-19 пошкоджує і периферичну нервову систему у вигляді мононейропатій, полінейропатій, радикулопатій.

Одним із шляхів ураження периферичної нервової системи з подальшим можливим проникненням інфекції в головний мозок є ураження нюхових нервів. В експерименті було встановлено, що споріднений вірусу SARS-CoV-2 вірус SARS-CoV-1 з носової порожнини через нюхові нерви проникає в порожнину черепа і далі в головний мозок [36]. L. Мао і співавт. [13] у хворих COVID-19 діагностували порушення нюху в 5,1% випадків, в основному у хворих з легкою формою захворювання. Це може бути пов'язано з труднощами у виявленні розладів нюху у хворих з важким перебігом. На думку S. Gane і співавт. [39], у частини хворих втрата нюху може не тільки передувати розвитку інфекційних симптомів, але і бути єдиним клінічним проявом COVID-19. Вчені з США, використовуючи методику інтернет-дослідження за допомогою опитувань, встановили факт порушення нюху у 59 COVID-19-позитивних і 203

COVID-19-негативних пацієнтів [37]. Вони показали, що відсоток втрати смаку та нюху був вище в групі COVID-19-позитивних випадків у порівнянні з негативною групою. При цьому зазначено, що більшість пацієнтів в цьому дослідженні не потребували госпіталізації. Автори припустили, що, ймовірно, у пацієнтів з легким перебігом SARS-CoV-2 поширюється трансназально на відміну від тяжкохворих пацієнтів, у яких поширення вірусу, найбільш ймовірно, через легені [45].

Аналогічні дані представили і вчені з Ірану [41]. Вони повідомили про результати великого дослідження, що включало 10 069 пацієнтів, з використанням онлайн-анкетування. Всі пацієнти мали скарги на зниження нюху протягом останніх 4 тижнів після початку спалаху COVID-19. Про аносмію і гіпосмію повідомили 48,23% респондентів, а 83,38% опитаних також скаржилися на зниження смакових відчуттів. У 76,24% випадків розвиток аносмії і гіпосмії були гострими. За даними Британської асоціації оториноларингологів [42], гостре зниження або втрата нюху має розглядатися як маркер COVID-19. Важливо відзначити, що порушення нюху при COVID-19 в певній мірі відрізняються від змін нюху при інших вірусних захворюваннях, при яких присутня закладеність носових ходів.

На сьогодні у випадках розвитку гіпо/аносмії при COVID-19 відкритим і важливим залишається питання про можливість подальшого проникнення вірусу через нюхові шляхи в головний мозок, локалізацію процесу і патогенетичні механізми порушення смаку при COVID-19. З урахуванням того, що ACE2- рецептори рясно представлені на смаковий поверхні язика [43], не можна виключити безпосередній вплив вірусу на смакові рецептори і/або на нервові волокна.

В літературі описані випадки синдрому Гієна-Барре (СГБ) на тлі COVID-19 або у постковідному періоді [44-50]. Клінічно вони проявлялися прогресуючим тетрапарезом, двосторонньою слабкістю м'язів, класичним варіантом синдрому Міллера-Фішера [50]. При проведенні електронейроміографії у цих хворих були виявлені демієлінізуючі зміни, аксональний варіант СГБ [50].

Більшість хворих на COVID-19 скаржились на міалгії, м'язову слабкість. Такі симптоми зустрічаються і при інших вірусних інфекціях [42, 43]. Л. Мао і співавт. [13] на підставі підвищення креатинфосфокінази (КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) діагностували ураження м'язової системи у 10,7% хворих з переважно важким перебігом захворювання. Це дозволяє припустити, що причиною поразки м'язової системи може бути не тільки безпосередній вплив вірусу, але і загальний важкий стан з метаболічними порушеннями.

Механізми пошкодження скелетних м'язів при COVID-19 не цілком ясні. Ймовірно, вони можуть бути пов'язані з ACE2-рецепторами, які широко представлені в скелетних м'язах і міокарді [51], експресія яких підвищується при вірусній інфекції і важкому стані з підвищеним розпадом м'язової тканини [52]. Поряд з цим G. Baird і співавт. [53] розглядають надлишковий синтез цитокинів при запаленні в якості прямого шкідливого чинника пошкодження м'язової тканини. Не виключається і роль патологічної аутоімунної реакції при поліклональній стимуляції імунної системи вірусом з перехресною поразкою антигенів скелетної мускулатури.

Хотілось би поділитись невеликим, але власним досвідом спостереження за хворими у постковідному періоді. На базі відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» було проведено дослідження, метою якого стало виявлення особливостей ураження ЦНС у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19.

В роботі були застосовані методи дослідження: клініко-неврологічні, психодіагностичні (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), суб'єктивна шкала оцінки астенії (MF1-20), шкала депресії та тривоги (HADS)), нейровізуалізаційні (КТ, МРТ головного мозку), біохімічні, статистичні.

Було обстежено 42 пацієнта у віці від 32 до 54 років через 2-4 місяці від початку COVID-19. У 20 пацієнтів інфекція була важкою, у 11 - середньої тяжкості, у 11 пацієнтів інфекція протікала у легкій формі, у всіх обстежених до COVID-19 не було будь-яких неврологічних розладів та судинних факторів ризику.

Наші дослідження показали, що у 95,2 % пацієнтів виявлені нейрокогнітивні порушення різного ступеня тяжкості (середній бал щодо шкали MoCA становив $22,01 \pm 0,22$ балів). Більшість хворих скаржились на зниження пам'яті, «туман» в голові, дезорієнтацію в просторі. У всіх пацієнтів виразним був астеничний синдром: підвищена стомлюваність (середній бал щодо MF1-20 становив 13,0 (12,5-14,0) балів), порушення сну, запаморочення. Вестибулярні розлади відмічались у 59,2 % пацієнтів, цефалгічний синдром у 50 %, порушення сну у 70 %, гіпосмія у 19 % пацієнтів. Майже у половин обстежених була тривога, пригніченість, знижений настрій, що підтверджувалась даними шкали HADS (патологічна тривожність $9,11 \pm 1,43$ балів; депресія - $6,71 \pm 1,55$ бали). У 5 пацієнтів протягом 1-2 місяців після початку вірусної інфекції відбувся ішемічний інсульт, підтверджений даними нейровізуалізаційного обстеження. З них у 4 пацієнтів було декілька ішемічних

інсультів в базальних гангліях, неокортексі, що вказувало на ураження кількох судинних басейнів; у одного пацієнта інсульт був викликаний оклюзійним процесом. У 6 пацієнтів було зареєстровано транзиторні ішемічні атаки (ТІА) в каротидних басейнах.

Таким чином, проведені дослідження на невеликій кількості хворих показали, що частим проявом постковідного синдрому є неврологічні розлади у вигляді когнітивних порушень, астеничного, тривожно-депресивного синдромів, підвищеної стомлюваності, ішемічних інсультів та ТІА. Всі хворі так і не повернулись до свого передковідного рівня здоров'я.

Особливо гострою є проблема патогенетичного лікування постковідних неврологічних ускладнень. Як показують багаточисленні експериментальні та клінічні дослідження, основною мішенню ураження при COVID-19 є ендотелій судин. Пошкодження ендотелію судин внаслідок гіперімунної реакції призводить до розвитку системного запалення, яке продовжується і в постковідний період [54]. Дисфункція ендотелію поряд з порушенням коагуляції може сприяти розвитку або прогресуванню атеросклерозу, нестабільності бляшок, розвитку інфарктів міокарда, МІ, ТІА, хронічної ішемії мозку, ГНЄ, гіпоксичних енцефалопатій. Тому, ймовірно, доцільним як в гострому періоді захворювання COVID-19, так і в реабілітації є застосування препаратів, що впливають на ендотеліальну дисфункцію та оксидантний стрес. До таких лікарських засобів відносяться Тівортін, Тіворель. Аргінін входить до складу цих лікарських засобів. Він виступає субстратом для синтезу NO, сприяючи вазодилатації, а також надає імуностимулю-

ючу, мембраностабілізуючу, захисну і антиоксидантну дію. Тіворель, крім аргініну, містить левокарнітин, роль якого полягає в доставці жирних кислот в мітохондріальний матрикс. Він сприяє гальмуванню апоптозу, має антиоксидантну та кардіопротективну дію. Тіворель пригнічує здатність вірусів прикріплюватися до клітин, протидіє реплікації вірусів, сприяє зменшенню ендотеліальної дисфункції. NO, донатором якого виступає Тіворель, є ключовою молекулою в лікуванні гіпоксії. Судинні, імуномодулюючі, антиоксидантні і цитопротекторні властивості L-карнітину і L-аргініну обґрунтовують їх доцільність призначення при COVID-19 [55, 56]. Потрібно проведення подальших досліджень для визначення ефективності, схем та тривалості лікування цими препаратами.

Висновок

Таким чином, на сьогоднішній день можна виділити три основні групи неврологічних ускладнень, асоційованих з COVID-19: симптоми з боку центральної, периферичної нервової систем і пошкодження скелетних м'язів. При цьому досить складно встановити причинно-наслідковий зв'язок між коронавірусною інфекцією і розвитком неврологічних порушень. Безумовно, необхідні проведення у подальшому спостережень на великих групах пацієнтів, експериментальних досліджень для остаточного розуміння механізмів розвитку ускладнень, їх зв'язку з COVID-19 і розробки схем їх лікування і реабілітації.

Потребує подальшого вивчення особливостей перебігу неврологічних захворювань на фоні інфекції, обумовленої вірусом SARS-CoV-2.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – P. 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
2. World Health Organization. 11 March 2020. [Електронний ресурс] Режим доступу до ресурсу: <http://www.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.
3. Wang X.L., Iwanami J., Min L.J. [et al.] Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function // *NPJ Aging Mech Dis*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16–24. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.24>
4. Kehoe P.G., Wong S., Al Mulhim N. [et al.] Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid- β and tau pathology // *Alzheimers Res Ther*. – 2016. – Vol. 8(1). – P. 50. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0217-7>
5. Li Y., Li H., Fan R. [et al.] Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children // *Intervirology*. – 2016. – Vol. 59(3). – P. 163–169. <https://doi.org/10.1159/000453066>
6. Niu J., Shen L., Huang B. [et al.] Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice // *Antiviral Res*. – 2020. – Vol. 173. – P. 104646. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104646>
7. Chan J.F., Chan K.H., Choi G.K. [et al.] Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation // *J Infect Dis*. – 2013. – Vol. 207(11). – P. 1743–1752. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit123>
8. Desforges M., Miletti T.C., Gagnon M. [et al.] Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E // *Virus Res*. – 2007. – Vol. 130(1–2). P. 228–240.
9. Li J., Gao J., Xu Y.P. [et al.] Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2007. – Vol. 87(12). P. 833–837.
10. Tetyana P. Buzhdygana, Brandon J. DeOrec, Abigail Baldwin-Leclair [et al.] The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood–brain barrier // *Neurobiology of Disease*. – 2020. – Vol. 146. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/10/201029141941.htm>
11. Hirano N. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication // *J. Comp. Neurol*. – 2013. – Vol. 521(1). P. 203–212.
12. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. [et al.] Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res*. – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14. <https://doi.org/10.1016%2Fj.thromres.2020.04.024>
13. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus

- disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
14. Mai N. Nguyen-Huynh, Xian Nan Tang, David R. Vinson [et al.] Acute Stroke Presentation, Care, and Outcomes in Community Hospitals in Northern California During the COVID-19 Pandemic // *Stroke (IF 7.190)* Pub. Date: 2020-08-07. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031099>
 15. Li Y., Li M., Wang M. [et al.] Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // *Stroke Vasc Neurol.* – 2020. – Vol. 5(3). – P. 279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
 16. Zhang Y, Xiao M, Zhang S. [et al.] Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2020. – 382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
 17. Moshayedi P, Ryan T.E., Mejia L.P. [et al.] Triage of acute ischemic stroke in confirmed COVID-19: large vessel occlusion associated with coronavirus infection // *Front Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 353. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00353>
 18. Sharifi-Razavi A, Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? // *New Microbes New Infect.* – 2020. – Vol. 35:100669. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>
 19. Helms J, Kremer S., Merdji H. [et al.] Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382(23). – P. 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
 20. Трищинська М.А., Кононов О.Є., Бельська І.В. Патогенетично обґрунтована профілактика цереброваскулярних захворювань у хворих із коронавірусною інфекцією // *Міжн. невролог. журнал.* – 2020. – Т. 16, – № 7. – С. 28–36.
 21. Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F. [et al.] Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel // *Int. J. Stroke.* – 2020. – Vol. 15(5). – P. 540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.
 22. Лулева І.Е., Полищук Р.В., Чернобаева Л.С. [и др.] Острый некротический энцефалит, ассоциированный с вирусом гриппа, у взрослых // *Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2020. – Т. 120(4). – С. 101–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121100>
 23. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. [et al.] COVID 19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI Features // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296(2). – P. E119–E120. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
 24. Adams J.H., Jennett W.B. Acute necrotizing encephalitis: a problem in diagnosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1967. – Vol. 30(3). P. 248–260. <https://doi.org/10.1136/jnnp.30.3.248>
 25. Koh J.C., Murugasu A., Krishnappa J. [et al.] Favorable outcomes with early interleukin 6 receptor blockade in severe acute necrotizing encephalopathy of childhood // *Pediatr. Neurol.* – 2019. – Vol. 98. – P. 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.009>
 26. Lin Y.Y., Lee K.Y., Ro L.S. [et al.] Clinical and cytokine profile of adult acute necrotizing encephalopathy // *Biomed J.* – 2019. – Vol. 42(3). – P. 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.01.008>
 27. Filatov A, Sharma P, Hindi F. [et al.] Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(3):e7352.
 28. Zhou L., Zhang M., Wang J. [et al.] Sars-CoV-2: Underestimated damage to nervous system [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020, 101642. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220634/>
 29. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 [published online ahead of print 2020 Apr 10]. *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591(20)30465-7. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283294/>
 30. Pilotto A., Odolini S., Masciocchi S. [et al.] Steroidresponsive encephalitis in coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Ann Neurol.* 2020;10.1002/ana.25783. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418288/>
 31. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
 32. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020 // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 33. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>.
 33. Bernard-Valnet R., Pizzarotti B., Anichini A. [et al.] Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – Vol. 27(9). – e43–e44. <https://doi.org/10.1111/ene.14298>.
 34. Zhao K., Huang J., Dai D. [et al.] Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv* 2020. 2020.03.16.20035105; <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
 35. Wu Y., Xu X., Chen Z. [et al.] Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
 36. Chen T., Wu D., Chen H. [et al.] Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ.* – 2020. – Vol. 26. – P. 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
 37. Arbour N., Day R., Newcombe J. [et al.] Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74(19). – P. 8913–8921. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000>
 38. Talbot P.J., Paquette J.S., Ciarli C. [et al.] Myelin basic protein and human coronavirus 229E cross-reactive T cells in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* – 1996. – Vol. 39(2). – P. 233–240. <https://doi.org/10.1002/ana.410390213>
 39. Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? // *Rhinology.* – 2020. – Vol. 58(3). – P. 299–301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>. PMID: 32240279.
 40. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P. [et al.] Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2020. – Vol. 10(7). – P. 806–813. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
 41. Bagheri S.H., Asghari A.M., Farhadi M. [et al.] Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran // *Med. J. Islam. Repub.* – 2020. – Vol. 15(34). – P. 62. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.62>
 42. ENT UK. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. Accessed March 30, 2020. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>
 43. Xu H., Zhong L., Deng J. [et al.] High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral. Sci.* – 2020. – Vol. 12(1). – P. 8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
 44. Padroni M., Mastrangelo V., Asioli G.M. [et al.] Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? [published online ahead of print, 2020 Apr 24] // *J. Neurol.* – 2020. – Vol. 267(7). – P. 1877–1879. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09849-6>
 45. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *IDCases.* 2020;20:e00771. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313807/>
 46. Camdessanche J.P., Morel J., Pozzetto B. [et al.] COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2020. – Vol. 176(6). – P. 516–518. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.04.003>
 47. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report // *J. Clin. Neurosci.* – 2020. Vol. 76. – P. 233–235. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
 48. Zhao H., Shen D., Zhou H. [et al.] Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19(5). – P. 383–384. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5)
 49. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. [et al.] Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382(26). – P. 2574–2576. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009191>
 50. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S. [et al.] Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17] // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95(5). – P. e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>.
 51. Ruan Q., Yang K., Wang W. [et al.] Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46(5). – P. 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 52. Senger D., Erbguth F. Critical illness myopathy and polyneuropathy // *Med. Klin Intensivmed Notfmed.* – 2017. – Vol. 112(7). – P. 589–596. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0339-0>

53. Baird G.S., Montine T.J. Multiplex immunoassay analysis of cytokines in idiopathic inflammatory myopathy // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2008. – Vol. 132(2). – P. 232–238. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[232:miaoci\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[232:miaoci]2.0.co;2)

54. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. [et al.] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. – 2020. – Vol. 395(2). – P. 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)

55. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives

of clinical immunologists from China // Clinical Immunology. – 2020, 214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.

56. Негрич Т.І. Застосування препаратів едаравону, цитиколіну й електролітів та L-аргініну в пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу // НейроNEWS. – 2020. – Т. 9 (120). – С. 12–19.

REFERENCES

1. Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. – 2020. Vol. 181, pp. 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

2. World Health Organization. 11 March 2020. [Electronic resource] Resource access: <http://www.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.

3. Wang X.L., Iwanami J., Min L.J. [et al.] Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. NPJ Aging Mech Dis. 2016. Vol. 2, pp. 16–24. <https://doi.org/10.1038/npiamd.2016.24>

4. Kehoe P.G., Wong S., Al Mulhim N. [et al.] Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid- β and tau pathology. Alzheimers Res Ther. 2016. Vol. 8(1), pp. 50. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0217-7>

5. Li Y., Li H., Fan R. [et al.] Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children // Intervirology. 2016. Vol. 59(3), pp. 163–169. <https://doi.org/10.1159/000453066>

6. Niu J., Shen L., Huang B. [et al.] Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice // Antiviral Res. 2020. Vol. 173, pp. 104646. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104646>

7. Chan J.F., Chan K.H., Choi G.K. [et al.] Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. J Infect Dis. 2013. Vol. 207(11), pp. 1743–1752. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit123>

8. Desforges M., Miletti T.C., Gagnon M. [et al.] Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. Virus Res. 2007. Vol. 130(1–2), pp. 228–240.

9. Li J., Gao J., Xu Y.P. [et al.] Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007. Vol. 87(12), pp. 833–837.

10. Tetyana P. Buzhdygana, Brandon J. DeOrec, Abigail Baldwin-Leclair [et al.] The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood–brain barrier. Neurobiology of Disease. 2020. Vol. 146. [Electronic resource] Access mode: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/10/201029141941.htm>

11. Hirano N, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. J. Comp. Neurol. 2013. Vol. 521(1), pp. 203–212.

12. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. [et al.] Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020. Vol. 191, pp. 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>

13. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

14. Mai N. Nguyen-Huynh, Xian Nan Tang, David R. Vinson [et al.] Acute Stroke Presentation, Care, and Outcomes in Community Hospitals in Northern California During the COVID-19 Pandemic. Stroke (IF 7.190) Pub. Date: 2020-08-07. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031099>

15. Li Y., Li M., Wang M. [et al.] Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol. 2020. Vol. 5(3), pp. 279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.

16. Zhang Y, Xiao M, Zhang S. [et al.] Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. 382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>

17. Moshayedi P, Ryan T.E., Mejia L.P. [et al.] Triage of acute ischemic stroke in confirmed COVID-19: large vessel occlusion associated with coronavirus infection. Front Neurol. 2020. Vol. 11, pp. 353. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00353>

18. Sharif-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? New Microbes New Infect. 2020. Vol. 35:100669. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>

19. Helms J., Kremer S., Merdji H. [et al.] Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382(23), pp. 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>

20. Trishchinskaya MA, Kononov OE, Belskaya IV Pathogenetically substantiated prevention of cerebrovascular diseases in patients with coronavirus infection // Int. Neur. J. 2020. Vol. 16, no. 7, pp. 28–36. [in Ukr.]

21. Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F. [et al.] Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. Int. J. Stroke. 2020. Vol. 15(5), pp. 540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.

22. Luneva I.E., Polishchuk R.V., Chernobaeva L.S. [et al.] Acute necrotizing encephalitis associated with influenza virus in adults. J. of Neurol. and psychiatry about S.S. Korsakov. 2020. Vol. 120 (4), pp. 101–105. [in Russ.] <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121100>

23. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. [et al.] COVID 19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology. 2020. Vol. 296(2). E119–E120. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.

24. Adams J.H., Jennett W.B. Acute necrotizing encephalitis: a problem in diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1967. Vol. 30(3), pp. 248–260. <https://doi.org/10.1136/jnnp.30.3.248>

25. Koh J.C., Murugasu A., Krishnappa J. [et al.] Favorable outcomes with early interleukin 6 receptor blockade in severe acute necrotizing encephalopathy of childhood. Pediatr. Neurol. 2019. Vol. 98, pp. 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.009>

26. Lin Y.Y., Lee K.Y., Ro L.S. [et al.] Clinical and cytokine profile of adult acute necrotizing encephalopathy. Biomed J. 2019. Vol. 42(3). pp. 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.01.008>

27. Filatov A, Sharma P, Hindi F. [et al.] Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. Cureus. 2020. Vol. 12(3):e7352.

28. Zhou L., Zhang M., Wang J. [et al.] Sars-CoV-2: Underestimated damage to nervous system [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. Travel Med. Infect. Dis. 2020, 101642. [Electronic resource] Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220634/>

29. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 [published online ahead of print 2020 Apr 10]. Brain Behav Immun. 2020;S0889-1591(20)30465-7. [Electronic resource] Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283294/>

30. Pilotto A., Odolini S., Masciocchi S. [et al.] Steroidresponsive encephalitis in coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 17]. Ann Neurol. 2020;10.1002/ana.25783. [Electronic resource] Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418288/>

31. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 94, pp. 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>

32. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. Brain Behav Immun. 2020. Vol. 87, pp. 33. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>.

33. Bernard-Valnet R., Pizzarotti B., Anichini A. [et al.] Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection. Eur. J. Neurol. 2020. Vol. 27(9), e43–e44. <https://doi.org/10.1111/ene.14298>.

34. Zhao K., Huang J., Dai D. [et al.] Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. medRxiv 2020. 2020.03.16.20035105; <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
35. Wu Y., Xu X., Chen Z. [et al.] Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020. Vol. 87, pp. 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
36. Chen T., Wu D., Chen H. [et al.] Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020. Vol. 26, pp. 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
37. Arbour N., Day R., Newcombe J. [et al.] Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. J. Virol. 2000. Vol. 74(19), pp. 8913–8921. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000>
38. Talbot P.J., Paquette J.S., Ciurli C. [et al.] Myelin basic protein and human coronavirus 229E cross-reactive T cells in multiple sclerosis. Ann. Neurol. 1996. Vol. 39(2), pp. 233–240. <https://doi.org/10.1002/ana.410390213>
39. Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? Rhinology. 2020. Vol. 58(3), pp. 299–301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>. PMID: 32240279.
40. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P. [et al.] Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. Int. Forum Allergy Rhinol. 2020. Vol. 10(7), pp. 806–813. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
41. Bagheri S.H., Asghari A.M., Farhadi M. [et al.] Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. Med. J. Islam. Repub. 2020. Vol. 15 (34), pp. 62. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.62>
42. ENT UK. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. Accessed March 30, 2020. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>
43. Xu H., Zhong L., Deng J. [et al.] High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int. J. Oral. Sci. 2020. Vol. 12(1), pp. 8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
44. Padroni M., Mastrangelo V., Asioli G.M. [et al.] Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. J. Neurol. 2020. Vol. 267(7), pp. 1877–1879. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09849-6>
45. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. IDCases. 2020;20:e00771. [Electronic resource]. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313807/>
46. Camdessanche J.P., Morel J., Pozzetto B. [et al.] COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. Rev. Neurol. (Paris). 2020. Vol. 176(6), pp. 516–518. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.003>
47. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. J. Clin. Neurosci. 2020. Vol. 76, pp. 233–235. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
48. Zhao H., Shen D., Zhou H. [et al.] Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol. 2020. Vol. 19(5), pp. 383–384. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5)
49. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. [et al.] Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382(26), pp. 2574–2576. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009191>
50. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S. [et al.] Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. Neurology. 2020. Vol. 95(5), pp. e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>.
51. Ruan Q., Yang K., Wang W. [et al.] Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020. Vol. 46(5), pp. 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
52. Senger D., Erbguth F. Critical illness myopathy and polyneuropathy. Med. Klin Intensivmed Notfmed. 2017. Vol. 112(7), pp. 589–596. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0339-0>
53. Baird G.S., Montine T.J. Multiplex immunoassay analysis of cytokines in idiopathic inflammatory myopathy. Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132(2), pp. 232–238. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[232:miaoci\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[232:miaoci]2.0.co;2)
54. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. [et al.] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020. Vol. 395(2), pp. 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
55. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology. 2020, 214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
56. Negrich T.I. The use of edaravon, citicoline and electrolytes and L-arginine in patients with acute cerebral circulatory disorders. NeuroNEWS. 2020. Vol. 9 (120), pp. 12–19. [in Ukr.]

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

**Мищенко
Тамара Сергеевна**

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, 61022,
г. Харьков, площадь Свободы, 6
mishchenko11@ukr.net
ORCID ID: 0000-0002-4086-890X

**Мищенко
Владислав Николаевич**

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», 61068, г. Харьков, ул. Академика Павлова, 46
1976mv@ukr.net
ORCID ID: 0000-0003-0429-8572

В статье представлен анализ литературных данных, а также собственные исследования неврологических осложнений у пациентов с COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 (далее – COVID-19) повреждает дыхательные пути и легкие, приводит к развитию не только острой сердечной, почечной, полиорганной недостаточности, но и сопровождается симптомами поражения нервной системы. Наиболее распространенными и тяжелыми среди неврологических осложнений COVID-19 является цереброваскулярные заболевания, острая некротическая энцефалопатия, энцефалиты, энцефаломиелит, гипоксические энцефалопатии, синдром Гийена-Барре. Проведении исследования показали, что

у пациентов с COVID-19 риск развития мозгового инсульта составляет в среднем 5-8%. Вследствие инфекции могут возникать все подтипы мозгового инсульта. Представлены рекомендации по ведению больных с мозговым инсультом (МИ) с COVID-19. Поражение периферической нервной системы проявляются в виде гипосмии, аносмии, синдрома Гийена-Барре. Установлена связь между тяжестью течения вирусной инфекции и частотой и выраженностью неврологических нарушений. Представлены результаты собственных исследований 42 пациентов в постковидном периоде. Показано, что у 95,2% пациентов выявлены нейрокогнитивных нарушения различной степени тяжести, астенический синдром (повышенная утомляемость по шкале MF1-20 13,0 баллов), нарушения сна, головокружение, вестибулярные расстройства, цефалгического синдром, гипосмия у 19% пациентов. Также обследованы имели тревожно-депрессивные расстройства по данным шкалы HADS. У части пациентов были зарегистрированы ишемический инсульт и преходящие ишемические атаки (ТИА). Патогенетически обоснована целесообразность применения лекарственных средств, влияющих на функцию эндотелия.

Ключевые слова: неврологические осложнения, COVID-19, SARS-CoV-2, центральная и периферическая нервная системы, мозговой инсульт.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENT WITH COVID-19

Mishchenko Tamara

V.N. Karazin Kharkiv National University, 61022, Kharkiv, Svobody Square, 6
mishchenko11@ukr.net
ORCID ID: 0000-0002-4086-890X

Mishchenko Vladislav

State institution «The Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Akademika Pavlova st., 61068
1976mv@ukr.net
ORCID ID: 0000-0003-0429-8572

The article presents an analysis of the literature, as well as our own research on neurological complications in patients with COVID-19. SARS-CoV-2 virus (further – COVID-19) damages the respiratory tract and lungs, leads to the development of not only acute heart, kidney, multiple organ failure, but also accompanied by symptoms of nervous system damage. The most common and severe among the neurological complications of COVID-19 are cerebrovascular diseases, acute necrotic encephalopathy, encephalitis, encephalomyelitis, hypoxic encephalopathy, Hyena-Barre syndrome. Studies have shown that patients with COVID-19 have an average risk of stroke of 5-8%. All subtypes of stroke can occur as a result of infection. Recommendations for the management of stroke patients with COVID-19 are presented. Lesions of the peripheral nervous system are manifested in the form of hyposmia, anosmia, Hyena-Barre syndrome. An association between the severity of the viral infection and the frequency and severity of neurological disorders has been established. The results of own researches of 42 patients in the postcovid period are presented. It was shown that 95.2% of patients had neurocognitive disorders of varying severity, asthenic syndrome (increased fatigue on the MF1-20 scale 13.0 points), sleep disorders, dizziness, vestibular disorders, cephalic syndrome, hyposmia in 19% of patients. The subjects also had anxiety and depressive disorders according to the HADS scale. Ischemic stroke and transient ischemic attacks (TIA) have been reported in some patients. Pathogenetically justified the feasibility of drugs that affect endothelial function.

Key words: neurological complications, COVID-19, SARS-CoV-2, central and peripheral nervous systems, stroke.