



О. В. ТКАЧЕНКО

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ

Ураження нервової системи при коронавірусній інфекції COVID-19

Наведено доступні дані з джерел літератури щодо ураження нервової системи при коронавірусній інфекції COVID-19, узагальнену інформацію про нейроінвазивність і потенційну нейровірулентність коронавірусної інфекції, шляхи інфікування нервової системи, можливі патогенетичні механізми, клініко-діагностичні характеристики ураження центральної і периферичної нервової системи.

Ураження нервової системи при COVID-19 може відбуватися як внаслідок безпосереднього впливу вірусу, так і опосередковано, зокрема, при неадекватній діяльності імунних механізмів, при впливі гіпоксії, інфекційно-інтоксикаційних факторів, змінах в системі гемостазу тощо. При COVID-19 частими є симптоми неврологічного характеру, зокрема головний біль, загальна слабкість, запаморочення, аносмія тощо. Описано неврологічні вияви у вигляді енцефалітів, менінгоенцефалітів, гострої геморагічної некротизувальної енцефалопатії, гострих порушень мозкового кровообігу, мікрогеморагій, дифузної лейкоенцефалопатії, синдрому Гієна—Барре, міоклонусу, синдрому Міллера—Фішера, поліневриту з ураженням краніальних нервів, а також ураження скелетних м'язів. Слід пам'ятати, що неврологічні вияви при COVID-19 можуть передувати іншим клінічним виявам захворювання, зокрема респіраторним виявам і гіпертермії. Можлива інфікованість центральної нервової системи з наявністю специфічної РНК SARS-CoV-2 у спинномозковій рідині при негативному результаті полімеразної ланцюгової реакції назофарингеального мазка. Наведено дані, котрі підтверджують нейроінвазивність і нейровірулентність SARS-CoV-2. Отже, слід передбачити розвиток хронічної COVID-19-асоційованої неврологічної патології, поширення і вияви якої залежатимуть від багатьох чинників: генетичної детермінованості, адаптаційно-компенсаторного резерву організму взагалі та нервової системи зокрема, наявної неврологічної патології, коморбідності, стану і особливостей імунних функцій тощо.

Ключові слова: нервова система, ураження, неврологія, COVID-19, коронавіруси.

Спалах коронавірусної хвороби (COVID-19) у китайському місті Ухань у грудні 2019 р. швидко поширився світом, ставши пандемією. На час написання статті постраждалими від цієї хвороби з різною кількістю підтверджених випадків є 210 країн і територій, усього захворіли — 6 млн, померли — понад 350 тис.

Уперше коронавіруси (HCoV) було виділено в середині 1960-х від пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів. До 2002 р. вони були представлені штамми OC43 та 229E, які є респіраторними збудниками більшості випадків

звичайної застуди. За останні десятиріччя ідентифіковано кілька нових коронавірусів (HCoV-NL63, HCoV-HKU1 людини, збудники тяжких захворювань людини SARS (SARS-CoV) і MERS (MERS-CoV)) [7, 49]. У 2020 р. після виникнення спалаху тяжкого респіраторного синдрому в Ухані у пацієнтів було виділено та ідентифіковано новий коронавірус SARS-CoV-2. Він належить до підгрупи *Betacoronavirus* родини *Coronaviridae*, генетично подібний до SARS за своєю послідовністю, але достатньо відрізняється, щоб вважатися новим вірусом.

При зустрічі макроорганізму з респіраторними вірусами перша лінія захисту — епітелій дихальних шляхів, який є фізичним бар'єром з мукоцелю-

© О. В. Ткаченко, 2020

лярним апаратом, ініціює численні вроджені та адаптаційні імунні механізми, котрі мають важливе значення для ефективних протівірусних реакцій, що зазвичай сприяє швидкому очищенню від вірусів з мінімальними або незначними клінічними наслідками. Однак у респіраторних вірусів є можливості для уникнення зазначених механізмів, зокрема через спричинення цитотоксичних ефектів з порушенням цілісності епітелію, протидію імунним реакціям, перетворювання захисних запальних реакцій на небезпечні тощо [51], що дає їм змогу спричинити тяжчі захворювання з ураженням нижніх дихальних шляхів і навіть респіраторний дистрес-синдром [23, 49]. Респіраторні віруси можуть спричинити патологію поза дихальною системою, зокрема ураження нервової системи [6, 7].

Проникнення вірусів у нервову систему та інфікування резидентних клітин відомі при низці вірусних інфекцій, зокрема при грипі [48, 50], кору [15, 25], синдромі набутого імунodefіциту [1, 57], герпетичній [10, 50, 53], ентеровірусній [22, 40], флаовірусній [33], коронавірусній [7, 8] та інших інфекціях.

Респіраторні віруси, як і інші типи вірусних агентів, можуть проникати до центральної нервової системи гематогенним і нейрональним шляхом, застосовуючи як шлях доступу до центральної нервової системи аксональний транспортний механізм [8].

Хоча в організмі існує потужна система захисту центральної нервової системи, зокрема за допомогою гематоенцефалічного та гематолікворного бар'єрів [13], при використанні гематогенного шляху проникнення в головний мозок віруси можуть інфікувати ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єра, епітеліальні клітини гематолікворного бар'єра в судинних сплетеннях шлуночків головного мозку або лейкоцити, що призведе до поширення вірусів у центральній нервовій системі [6, 8].

Проникнувши в організм людини через дихальні шляхи, віруси можуть отримати доступ до головного мозку через нюхову цибулину, використовуючи нюховий нерв [11, 26, 30, 50], хоча загалом нюхова цибулина досить ефективно протидіє нейроінвазії. Як один із можливих трансневральних шляхів проникнення патологічних агентів у центральну нервову систему розглядають сенсорні волокна блукаючого нерва, які іннервують структури дихальних шляхів [4, 28]. Існують докази того, що запальну реакцію можуть змінювати медіатори, які вивільняються із сенсорних та парасимпатичних нейронів, і навпаки — запальна реакція може впливати на вивільнення медіаторів [32].

Такі представники коронавірусів, як SARS-CoV та MERS-CoV, спричиняють як тяжкі респіраторні вияви, так і патологічні вияви поза дихальними шляхами, зокрема ураження серцево-судинної та нервової систем, нирок, поліорганну недостатність [2, 17]. Чотири ендемічні HCoV також розглядають як можливі етіологічні чинники для численних па-

тологічних виявів, зокрема тяжких респіраторних і поза дихальними шляхами [16, 42, 47].

Установлено, що HCoV-OC43 має природну нейроінвазивність у мишей та людей [3, 8, 29]. Повідомлено про можливий зв'язок між наявністю HCoV у центральній нервовій системі людини та низкою неврологічних патологій [3, 7, 14].

Таким чином, відомо, що HCoV не завжди обмежуються впливом на дихальні шляхи, іноді можуть проникати у центральну нервову систему та є нейротропними і потенційно нейровірулентними [3, 6]. Вони можуть спричинити гострі ураження нервової системи і бути чинником або ко-фактором нейропатогенезу в осіб з генетичними або іншими передумовами [8].

Клінічний спектр коронавірусної інфекції COVID-19 охоплює як найтипівіші вияви (підвищення температури тіла, загальна слабкість, кашель, пневмонія, міалгії, тобто вияви інфекційного процесу та ураження дихальної системи [18, 21]), так і ознаки ураження інших органів та систем (шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної і нервової систем, нирок, очей, шкіри тощо). Є повідомлення про часте виникнення аносмії [44, 54], яка інколи супроводжується агевзією.

SARS-CoV-2 заражає господаря, використовуючи рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2), який експресується у багатьох тканинах, зокрема в легенях, серці, нирках, кишечнику тощо [52]. У нервовій системі він представлений у нейронах та глії з більшою експресією: в ольфакторній ділянці, корі головного мозку, базальних гангліях, гіпокампі, гіпоталамусі, стовбурі головного мозку [45]. З огляду на це, при потрапленні вірусу в мозок імовірно подальше інфікування нервової системи.

Рецептори ACE2 також експресуються в ендотеліальних клітинах. Пряма вірусна інфекція ендотелію або опосередкована імунна реакція можуть призвести до поширеної ендотеліальної дисфункції, яка є одним із важливих чинників мікросудинної дисфункції зі зміщенням судинної рівноваги в бік вазоконстрикції з подальшою ішемією органів, запаленням із супутнім набряком тканин і прокоагулянтним станом. Є докази можливості прямої SARS-CoV-2-інфекції ендотеліальних клітин та дифузного ендотеліального запалення. Це дає підставу припустити, що інфекція полегшує індукцію ендотеліїту в низці органів, що призводить до системного порушення мікроциркуляторної функції та його клінічних наслідків при COVID-19 [52].

Безпосередніми причинами смерті при COVID-19 найчастіше є гострий респіраторний дистрес-синдром, його наслідки та шок від так званого цитокінового шторму. Крім того, серйозною загрозою при COVID-19 є серцево-судинні ускладнення.

Ураження нервової системи при COVID-19 можуть відбуватися за різними механізмами як унаслідок безпосереднього ураження її структур

вірусом (вірус-індуковані процеси), так і опосередковано, наприклад, при неадекватній діяльності імунних механізмів (надмірна активація з «цитокіновим штормом», розвиток аутоімунних процесів), впливі гіпоксії, інфекційно-інтоксикаційних чинників, змінах у системі зсідання-протизсідання крові тощо. Неврологічні порушення при COVID-19 досліджено недостатньо, хоча є численні повідомлення про клінічні випадки неврологічних виявів патології. Так, у ретроспективному огляді 214 випадків COVID-19 в Ухані (середній вік пацієнтів — 52,7 року) зазначено, що у 36,5% пацієнтів були неврологічні симптоми, більшість з яких (головний біль, загальна слабкість, запаморочення) були неспецифічними і поширеними при вірусних інфекціях, проте також траплялися порушення свідомості, гостра цереброваскулярна патологія, ураження скелетних м'язів, які частіше виникали у пацієнтів з тяжкою інфекцією. Більшість неврологічних виявів з'являлися на початку хвороби, а деякі хворі на COVID-19, які не мали типових респіраторних симптомів і лихоманки, потрапили до лікарні лише з неврологічними виявами. Тому під час епідемічного періоду COVID-19, спостерігаючи пацієнтів з неврологічними виявами, клініцистам доцільно розглядати їх як потенційно інфікованих [27].

Як повідомили французькі дослідники [20], із 58 пацієнтів (середній вік — 63 роки) із гострим респіраторним дистрес-синдромом COVID-19, при госпіталізації до відділення інтенсивної терапії неврологічні розлади було зафіксовано у 14%, наприкінці перебування у відділенні — у 67%, зокрема в усіх виявлено симптоми ураження кортикоспінального тракту, ознаки енцефалопатії зі сплутаністю свідомості та збудженням, у третини виписаних — дисекзекутивний синдром. Результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2 зразків спинномозкової рідини (СМР), отриманих у частини пацієнтів, були негативними. У більшості з тих, кому провели магнітно-резонансну томографію (МРТ), виявили двобічну фронтотемпоральну гіпоперфузію, розширення лептоменінгеального простору. Серед діагностичних знахідок були безсимптомні невеликі гострі ішемічні інсульти та підгострий ішемічний інсульт. Автори зазначають, що недостатньо даних, щоб визначити, які з цих ознак зумовлені енцефалопатією критичного стану, цитокінами, а які є специфічними для інфекції SARS-CoV-2.

У низці публікацій повідомлено про розвиток у пацієнтів із COVID-19 гострої цереброваскулярної патології, розглянуто її клінічні та параклінічні характеристики та особливості перебігу. Почастішали інсульти в молодшому віці. Наприклад, за 2 тиж (23.03—07.04.2020) однією з медичних служб у Нью-Йорку госпіталізовано п'ять пацієнтів (4 чоловіки та 1 жінка віком від 33 до 49 років) з інсультом великих судин і позитивним результатом тесту на наявність COVID-19, тоді як у попередні

12 міс ця служба за 2 тиж госпіталізувала в середньому 0,73 пацієнта молодше 50 років з великим судинним інсультом [35].

За даними ретроспективного когортного дослідження, ішемічний інсульт діагностовано у 0,9% госпіталізованих з діагнозом COVID-19 протягом місяця з 15 березня 2020 р. у рамках основної системи охорони здоров'я в Нью-Йорку. Важливо, що у 43,8% з них причиною госпіталізації був інсульт, у решти — симптоми COVID-19, а інсульт стався пізніше. У пацієнтів із COVID-19 порівняно із сучасною та ретроспективною групами контролю (пацієнти без COVID-19) значно частіше виникав криптогенний інсульт (у 65,6, 30,4 і 25,0% відповідно), який супроводжувався тенденцією до вищого середнього рівня D-димера [55].

Із шести представлених у повідомленні китайських лікарів випадків гострих порушень мозкового кровообігу в двох судинна катастрофа виникла за відсутності типових симптомів COVID-19, але згодом на комп'ютерній томографії (КТ) легень спостерігали типові вияви, а результат ПЛР на SARS-CoV-2 був позитивним [27].

Аналіз шести випадків ішемічного інсульту у пацієнтів з COVID-19, проведений англійськими вченими [5], виявив, що у п'яти пацієнтів інсульт виник у терміни від 8 до 24 днів після появи симптомів COVID-19, а в одного — за 2 дні до появи симптомів. У трьох хворих був мультитериторіальний інфаркт, у двох — одночасно з ішемічним інсультом венозний тромбоз, ще у двох ішемічні інсульти виникли, незважаючи на проведення терапевтичної антикоагуляції. В усіх випадках значно підвищився рівень D-димера. В п'яти пацієнтів був позитивний результат тесту на антикоагулянт вовчака. Обговорюється гіпотеза, що COVID-19 може стимулювати продукцію антифосфоліпідних антитіл як один з механізмів ішемічного інсульту. Хоча їх патогенетична значущість залишається невизначеною, скринінг на антифосфоліпідні антитіла може виявитися доцільним у таких пацієнтів.

Патогенетичні механізми виникнення гострих порушень мозкового кровообігу, асоційовані з COVID-19, потребують уточнення.

Серед виявів гострої неврологічної патології, яка виникає при інфікуванні SARS-CoV-2, важливе місце посідають інфекційно-запальні та імуніопосередковані ураження центральної нервової системи.

Так, у клінічному випадку енцефаліту, асоційованого з інфекцією SARS-CoV-2 у чоловіка з Уханя, на тлі лихоманки, задишки та міалгій, які тривали 2 тиж, погіршився стан і виникла сплутаність свідомості. На комп'ютерних томограмах головного мозку патології не виявили, тоді як на комп'ютерних томограмах легень зафіксували феномен «матового скла». Результат ПЛР SARS-CoV-2 матеріалу з носоглотки виявився позитивним, а СМР — негативним. Свідомість пацієнта повністю відновилась за 2 тиж лікування, а результати повторної ПЛР

були негативними. Автори припускають, що в патогенезі цього випадку були запальне ураження та набряк головного мозку, спричинені імунологічною відповіддю, індукованою SARS-CoV-2 [56].

Перший імовірний випадок гострої геморагічної некротизувальної енцефалопатії, асоційованої з COVID-19, у жінки середнього віку з клінічними виявами у вигляді змін у психічному статусі, які виникли на тлі кашлю та лихоманки, і лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19 представлений лікарями із США [37]. Це рідкісний патологічний вияв, який спостерігався при інших вірусних інфекціях, зокрема при грипі. Механізм його виникнення пов'язують із внутрішньочерепним «цитокіновим штормом». До його найбільш характерних нейровізуальних особливостей відносять симетричні, мультифокальні ураження з типовою локалізацією в обох таламусах. Інші патологічні вогнища можуть локалізуватися в стовбурі головного мозку, білій мозковій речовині та мозочку. Клінічний випадок ілюструє важливість виявлення змін у психічному статусі пацієнтів із COVID-19, а у разі їх наявності — проведення нейровізуалізації.

Клінічне спостереження ізольованого менінгоенцефаліту без ураження дихальних шляхів у жінки віком 41 рік з COVID-19, яка мала ожиріння та цукровий діабет, представили лікарі з США. При госпіталізації у хворої були скарги на головний біль, лихоманку та судомний напад. Вона була сонлива, але орієнтована. При неврологічному обстеженні виявлено менінгеальний симптомокомплекс та фотофобію. Комп'ютерні томограми головного мозку та легень були без патологічних змін. Аналіз СМР виявив лімфоцитарний плейоцитоз. Судоми не повторювались, а електроенцефалограма показала генералізоване уповільнення без епілептичних розрядів. Однак на тлі ще більшого підвищення температури у хворої з'явилися дезорієнтація та галюцинації. Після отримання позитивного результату тесту на SARS-CoV-2 пацієнтці призначили відповідне лікування. За п'ять днів стан поліпшився, дезорієнтація минула, галюцинації стали виникати рідше [12].

Лікарі з Ірану [24] представили клінічний випадок 30-річної жінки, госпіталізованої у відділення невідкладної допомоги з генералізованим тоніко-клонічним нападом, який виник на тлі п'ятиденного сухого кашлю. Діагноз COVID-19 було підтверджено лабораторно і типовими змінами на комп'ютерних томограмах легень. Патологічних змін на магнітно-резонансних томограмах головного мозку не було. Стан поліпшився під дією протисудомної і противірусної терапії. Автори припускають, що напади могли бути спричинені енцефалітом або токсичною дією запальних цитокінів.

Описано перший випадок менінгоенцефаліту з РНК SARS-CoV-2 у СМР, клінічний дебют якого виявився непритомністю і генералізованими судомами у 24-річного пацієнта з Японії на 9-й день після того, як у нього з'явилася загальна слабкість

та підвищена температура [31]. За даними неврологічного обстеження було діагностовано менінгоенцефаліт. Специфічна РНК SARS-CoV-2 не була виявлена в назофарингеальному мазку, але була наявна в СМР. У СМР зареєстровано невеликий плейоцитоз. Дані МРТ свідчили про патологічні зміни переважно в правому бічному шлуночку, правій скроневій частці та гіпокампі. Випадок підтверджує, що вірус має нейроінвазивний та нейровірулентний потенціал, а також привертає увагу до того, що навіть при негативному результаті аналізу з носоглотки на SARS-CoV-2 пацієнт з менінгоенцефалітом може бути інфікованим цим вірусом.

Іспанські вчені повідомили про трьох інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів віком від 63 до 88 років, у яких після гострої запальної фази COVID-19 виникли легка гіперсомнія і генералізований міоклонус [38]. У дебюті захворювання в усіх пацієнтів відзначено аносмію. Міоклонус мав стереотипний малюнок з переважним ураженням ділянок носоглотки, обличчя та верхніх кінцівок. Дані нейровізуалізації були без особливостей. У всіх хворих спостерігали поліпшення під дією імунотерапії. Автори розглядають патогенез цього міоклонусу як післяінфекційний імунопосередкований розлад, однак не виключають, що SARS-CoV-2 поширився трансневронально на мозкові структури, пов'язані з нюховою цибулиною.

У публікації авторів із США [36] повідомлено про виявлення вірусу SARS-CoV-2 у нервових та капілярних ендотеліальних клітинах у лобній частці головного мозку при посмертному дослідженні 74-річного пацієнта з хворобою Паркінсона, госпіталізованого з лихоманкою, сплутаністю свідомості та позитивним результатом тесту носоглоткового мазка на SARS-CoV-2. Його стан попри лікування погіршувався, протягом наступних днів на тлі постійної лихоманки виникали збудженість і агресивність, наростала серцево-легенева декомпенсація, і на 11-ту добу пацієнт помер. При електронно-мікроскопічному дослідженні зрізів лобної частки виявлено вірусні часточки у цитоплазмі тіл нейронів, поза ними і в невеликих везикулах ендотеліальних клітин. Отримані дані підтвердили нейроінвазивність SARS-CoV-2. Автори вважають, що отримані ними дані є свідченням ролі ендотелію капілярного русла та гематогенного шляху в ураженні головного мозку.

Представлено результати МРТ 27 хворих на COVID-19 у критичному стані із США [39]. В 11 з них (віком від 38 до 64 років) виявлено дифузну лейкоенцефалопатію та мікрогеморагії, ще в 11 — гострий або підгострий інфаркт, у 4 — паренхіматозні крововиливи, в 1 — Т2-гіперінтенсивність у таламусі. Автори розглядають дифузну лейкоенцефалопатію та мікрогеморагії як пізні ускладнення у критично хворих на COVID-19, які, ймовірно, пов'язані з гіпоксемією.

Описано випадки синдрому Гієна—Барре у пацієнтів з COVID-19. У жінки з Китаю віком

61 рік наприкінці січня 2020 р., через 4 дні після того, як вона повернулася з Уханя, гостро виникли і прогресували протягом доби слабкість обох нижніх кінцівок і сильна загальна слабкість. У неї не було лихоманки, кашлю чи діареї. При неврологічному обстеженні зареєстровано симетричну слабкість обох гомілок і стоп та відсутність сухожильних рефлексів ніг. За результатами лабораторного обстеження виявлено значущу лімфоцитопенію та тромбоцитопенію, в СМР — білково-клітинну дисоціацію. Дослідження нервової провідності показали ознаки демієлінізувальної нейропатії. Діагностовано синдром Гієна—Барре. На восьмий день захворювання у хворої виникли лихоманка і сухий кашель, а на комп'ютерній томографії (КТ) грудної клітки виявлено симптом «матового скла» в обох легенях. Результат ПЛР на SARS-CoV-2 матеріалу з носоглотки був позитивним. Проаналізувавши часові асоціації, автори припустили, що інфекція SARS-CoV-2, можливо, була причиною розвитку синдрому Гієна—Барре і у цьому випадку відповідала схемі параінфекційного профілю, а не класичного післяінфекційного [58].

Пацієнта із Ірану віком 65 років з цукровим діабетом госпіталізовано в лікарню із симптомами гострого прогресуючого симетричного висхідного тетрапарезу, який клінічно дебютував з гострої слабкості дистальних відділів нижніх кінцівок за п'ять днів до звернення, з наростанням слабкості м'язів кінцівок і приєднанням парезу мимічних м'язів [43]. За 2 тиж до госпіталізації у хворого виникли кашель і лихоманка. Під час неврологічного обстеження зареєстровано тетрапарез з більшим ступенем слабкості в проксимальних відділах кінцівок та відсутність сухожильних рефлексів. Електродіагностичні параметри та дані електроміографії відповідали гострій моторно-сенсорній аксональній нейропатії. Діагноз COVID-19 установлено за даними лабораторного дослідження і КТ легень, яка виявила феномен «матового скла» в обох легенях та двобічний плевральний випіт, хоча температура тіла була вже нормальною, а кашлю не було.

Протягом березня 2020 р. у трьох лікарнях на півночі Італії синдром Гієна—Барре діагностовано у п'ятих пацієнтів із майже тисячі осіб із COVID-19. У чотирьох з них при клінічній маніфестації синдрому результат тесту назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 був позитивним, у одного хворого результати тесту як назофарингеального мазка, так і бронхоальвеолярного промивання, були негативними, але пізніше результат серологічного тесту на вірус виявився позитивним. Термін розвитку периферичного тетрапарезу/тетраплегії становив від 36 год до 4 днів. Тривалість періоду між появою симптомів COVID-19 та перших симптомів синдрому Гієна—Барре — від 5 до 10 днів. Результат ПЛР СМР на SARS-CoV-2 у всіх пацієнтів був негативним [46].

Італійські вчені описали клінічний випадок синдрому Гієна—Барре у 66-річної жінки, в якій про-

тягом трьох діб наростали труднощі при ході та загальна слабкість, а за 10 днів до того мало місце підвищення температури та кашель, а також мінущий пруритигозний висип на спині [34]. КТ легень показала двобічний симптом «матового скла», але результат першого тесту ринофарингеального мазка на SARS-CoV-2 був негативним. У пацієнтки швидко прогресувало погіршення моторних функцій у нижніх кінцівках та виникла слабкість у верхніх кінцівках. При неврологічному обстеженні відзначено арефлексію, чіткого сенсорного дефіциту не було. В СМР зареєстровано білково-клітинну дисоціацію. Дослідження нервової провідності виявило змішані ознаки демієлінізації та пошкодження аксонів. Результат тесту СМР на SARS-CoV-2 був негативним, а повторного тесту ринофарингеального мазка — позитивним. Попри лікування продовжувала прогресувати слабкість у проксимальних відділах кінцівок, виникли дизестезія та однобічний парез лицьового нерва. Спостерігали епізоди сплутаності свідомості та психомоторне збудження. Автори зазначили, що еволюція клінічної картини не відповідала типовій післяінфекційній картині синдрому Гієна—Барре і скоріше нагадувала гострий параінфекційний процес з одночасними імуніоопосередкованими розладами.

Повідомлено про двох пацієнтів з Іспанії, інфікованих SARS-CoV-2, які перенесли відповідно гострий синдром Міллера—Фішера та поліневрит з ураженням краніальних нервів [19]. У 50-річного чоловіка виникли аносмія, агевзія, парез правого ококорухового нерва, між'ядерний офтальмопарез справа, атаксія, арефлексія та білково-клітинна дисоціація в СМР. Результат тесту на антитіла до GD1b-IgG був позитивним. За п'ять днів до того у нього виникли кашель, нездужання, головний біль, біль у попереку та лихоманка. У 39-річного чоловіка мали місце агевзія, двосторонній парез відвідного нерва, арефлексія та білково-клітинна дисоціація в СМР. За три дні до того у нього виникла діарея, була субфебрильною температура тіла та погіршився загальний стан. В обох пацієнтів результат ПЛР ринофарингеального мазка на SARS-CoV-2 був позитивним, а ПЛР СМР — негативним. Через 2 тиж лікування обидва пацієнти одужали, лише у першого спостерігали залишкову аносмію та агевзію. На думку авторів, неврологічні вияви можуть виникати через аберантну імунну відповідь на COVID-19.

Описано два клінічні випадки у США, коли виникнення диплопії і офтальмопарезу як виявів краніальних невропатій на тлі респіраторних симптомів передувало встановленню діагнозу COVID-19. У чоловіка віком 36 років виникло ураження ококорухового нерва та двобічні дистальні парестезії в ногах, які виникли на тлі лихоманки, кашлю і міальгій, які тривали кілька днів. Результат ПЛР назального мазка на SARS-CoV-2 був позитивним. МРТ виявила потовщення лівого ококорухового нерва. Автори вважають, що поєднання офтальмопарезу, гіпесте-

зії та гіпорексії на нижніх кінцівках свідчило про гостру демієлінізувальну запальну полінейропатію, що є вторинною вірусно-опосередкованою імунною відповіддю, однак виникнення неврологічних симптомів протягом декількох днів від початку захворювання не виключає прямого впливу інфекції. У 71-річної жінки з артеріальною гіпертензією на тлі кашлю і лихоманки, котрі тривали декілька днів, виникли диплопія і порушення відведення правого ока. Рентгенографія легень виявила двобічне помутніння. Результат ПЛР назального мазка на SARS-CoV-2 був позитивним. МРТ показала потовщення оболонки зорового нерва та задніх капсул Тенона. Хоча ці нейровізуальні знахідки не є специфічними, автори розглядають їх як можливе свідчення наявності лептоменінгеальної інвазії [9].

У 56-річного спінального пацієнта з тетраплегією (AIS C4) з Італії протягом ночі розвинулася лихоманка. Аналіз крові та результати рентгенографії легень виявились подібними до таких при COVID-19, який і було підтверджено лабораторно. У пацієнта, крім лихоманки, не було інших виявів COVID-19. Попри наявність коморбідної тетраплегії, клінічний перебіг COVID-19 не був тяжким і завершився повним одужанням через 2 тиж під дією антивірусної терапії [41].

Окремого розгляду потребує симптом аносмії, яка може бути частим виявом COVID-19 [44, 54]. Його поява може свідчити як про можливе ураження периферичних структур нюхового аналізатора, так і про безпосереднє залучення в патологічний процес нюхової цибулини, що може призвести до трансневрального інфікування мозку, а також відображувати ефективність бар'єрної функції нюхової цибулини.

Аналізуючи інформацію про те, що віруси з нейротропними властивостями, використовуючи зокрема нюховий шлях, отримують доступ до центральної нервової системи та за відсутності запальної реакції можуть уражати нюхову кору, базальні ганглії, гіпокамп та інші структури, спри-

чиняти демієлінізацію, дегенерацію нейронів, порушувати регуляцію нейротрансмісії тощо та впливати при цьому на підкіркові та кіркові функції, зокрема когнітивні, можна припустити прогностично значущий вплив на церебральні структури нового пандемічного вірусу SARS-Cov-2.

Загалом частка гострих уражень нервової системи серед хворих на COVID-19 може виявитися невеликою. Проте, з огляду на велику загальну кількість випадків захворювання, вона є важливою для клінічної практики. Клінічний спектр уражень при COVID-19 буде уточнюватись, але накопичується дедалі більше даних на користь припущення про вплив COVID-19 на нервову систему.

З огляду на наявні дані, а також теоретичне обґрунтування відомих механізмів впливу на нервову систему вірусів взагалі та коронавірусів і вірусу SARS-CoV-2 зокрема, можна виділити декілька важливих неврологічних аспектів щодо COVID-19: захворювання має вплив на нервову систему (як на центральну, так і на периферичну); ураження нервової системи може відбуватися безпосередньо вірус-індукованим та опосередкованим шляхом; пацієнтів зі скаргами неврологічного характеру, зокрема на головний біль, порушення психо-емоційних і поведінкових реакцій, нюху тощо доцільно ретельно неврологічно обстежувати для заперечення COVID-19, оскільки зазначені ознаки можуть бути першими чи єдиними виявами захворювання; в період епідемії у пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу, особливо молодого віку, доцільно розглядати гострий судинний епізод з позиції презумпції інфікованості.

Слід припускати можливість розвитку хронічної COVID-19-асоційованої неврологічної патології, поширення і вияви якої залежатимуть від великої кількості чинників (генетична детермінованість, адаптаційно-компенсаторний резерв нервової системи і зокрема його регуляторних механізмів, наявна неврологічна патологія, супутні захворювання, стан та особливості імунних функцій тощо).

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Ткаченко Е. В. Клинические особенности поражения нервной системы при СПИДе // *Врачебное дело.* — 1991. — № 4. — С. 13—16.
2. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of middle east respiratory syndrome coronavirus: A report of two cases and review of the literature // *Case Rep. Neurol. Med.* — 2016. — 3502683. doi: 10.1155/2016/3502683.
3. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74. — P. 8913—8921. doi: 10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000.
4. Audrit K.J., Delventhal L., Aydin Ö., Nassenstein C. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases // *Cell. Tissue Res.* — 2017. — Vol. 367 (3). — P. 571—590.
5. Beyroufi R., Adams M. E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* — 2020. — April 30. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586.
6. Bohmwald K., Galvez N. M. S., Rios M., Kalergis A. M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections // *Front. Cell. Neurosci.* — 2018. — Vol. 12. — P. 386.
7. Desforges M., Le Coupanec A., Brison E. et al. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: Potential neurovirulent agents in humans // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2014. — Vol. 807. — P. 75—96. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
8. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. et al. Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? // *Virusis.* — 2020. — Vol. 12 (1). — P. 14. doi: 10.3390/v12010014.
9. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy // *Neurology.* — 2020. — May 1. doi: 10.1212/WNL.0000000000009700.
10. Duarte L. F., Farías M. A., Álvarez D. M. et al. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights into pro-

- posed interrelationships with neurodegenerative disorders // *Front. Cell. Neurosci.* — 2019. — Vol. 13. — P. 46. doi: 10.3389/fncel.2019.00046.
11. Dubé M., Le Coupanec A., Wong A.H.M. et al. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43 // *Journal of Virology.* — 2018. — Vol. 92(17). — P. 1—21.
 12. 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, Behavior, and Immunity.* — 2020 Available online 2020 April 17. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.
 13. Engelhardt B., Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction // *Semin. Immunopathol.* — 2009. — Vol. 31(4). — P. 497—511.
 14. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 1992. — Vol. 7. — P. 153—158. doi: 10.1002/mds.870070210.
 15. Ferren M., Horvat B., Mathieu C. Measles encephalitis: towards new therapeutics // *Viruses.* — 2019. — Vol. 11(11). — P. 1017.
 16. Galante O., Avni Y.S., Fuchs L., Ferster O.A., Almog Y. Coronavirus NL63-induced adult respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 193(1). — P. 100—101. doi: 10.1164/rccm.201506-1239LE.
 17. Gu J., Gong E., Zhang Bo. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *JEM.* — 2005. — Vol. 202(3). — P. 415—424. doi: 10.1084/jem.20050828.
 18. Guan W., Ni Z., Yu Hu. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 1708—1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 19. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A., Rodrigo-Rey S. et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // *Neurology.* — 2020. — April 17. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619.
 20. Helms J., Kremer D.S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N Engl. J. Med.* — 2020. — April 15. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
 21. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10223). — P. 497—506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 22. Huang H.I., Shih S.R. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system // *Viruses.* — 2015. — Vol. 7(11). — P. 6051—6066. doi: 10.3390/v7112920.
 23. Kalil A.C., Thomas P.G. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology // *Crit. Care.* — 2019. — Vol. 23. — P. 258. doi: 10.1186/s13054-019-2539-x.
 24. Karimi N., Sharifi Razavi A., Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19. — P. a case report // *Iranian Red Crescent Med. J.* — 2020. — Vol. 22(3). — e102828. doi: 10.5812/ircmj.1028280.
 25. Katayama Y., Hotta H., Nishimura A. et al. Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissues // *J. General Virol.* — 1995. — Vol. 76(12). — P. 3201—3204. doi: 10.1099/0022-1317-76-12-3201.
 26. Kupke A., Becker S., Wewetzer R. et al. Intranasal Borna Disease Virus (BoDV-1) Infection: insights into initial steps and potential contagiousity // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20(6). — P. 1318. doi: 10.3390/ijms20061318.
 27. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* — 2020. — April 10. — e201127. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 28. Matsuda K., Park C.H., Sunden Y. et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice // *Vet Pathol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 101—107. doi: 10.1354/vp.41-2-101.
 29. Morfopoulou S., Brown J.R., Graham Davies E. et al. Human Coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis // *N Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 375. — P. 497—498.
 30. Mori I. Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain // *Acta Virol.* — 2015. — Vol. 59(4). — P. 338—349.
 31. Moriguchia T., Hariib N., Gotoa J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect Dis.* — 2020. — Vol. 94. — P. 55—58.
 32. Nassenstein C., Krasteva-Christ G., Renz H. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2018. — Vol. 142. — P. 1415—1422. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.011.
 33. Neal J. Flaviviruses are neurotropic, but how do they invade the CNS? // *J. Infect.* — 2014. — Vol. 69. — P. 203—215.
 34. Ottaviani D., Boso F., Tranquilliani E. et al. Early Guillain-Barre syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from Italian COVID-hospital // *Neurol. Sci.* — 2020. — Vol. 1—4. doi: 10.1007/s10072-020-04449-8.
 35. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the Young // *N Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382(20). — e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
 36. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 (SARS-CoV-2) // *J. Med. Virol.* — 2020. — April 21. doi: 10.1002/jmv.25915.
 37. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology.* — 2020. — Mar 31. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.
 38. Rábano-Suárez P., Bermejo-Guerrero L., Méndez-Guerrero A. et al. Generalized myoclonus in COVID-19 // *Neurology.* — 2020. — May 21. doi: 10.1212/WNL.0000000000009829.
 39. Radmanesh A., Derman A., Lui Y.W. et al. COVID-19-associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages // *Radiology.* — 2020. — May 21. doi: 10.1148/radiol.2020202040.
 40. Rhoades R. E., Tabor-Godwin J. M., Tsueng G., Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system // *Virology.* — 2011. — Vol. 411(2). — P. 288—305. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.014.
 41. Righi G., Del Popolo G. COVID-19 tsunami: the first case of a spinal cord injury patient in Italy // *Spinal Cord Ser Cases.* — 2020. — Vol. 6(22). doi: 10.1038/s41394-020-0274-9.
 42. Riski H., Hovi T. Coronavirus infections of man associated with diseases other than the common cold // *J. Med. Virol.* — 1980. — Vol. 6. — P. 259—265. doi: 10.1002/jmv.1890060309.
 43. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report // *J. Clin. Neurosci.* — 2020. — Apr 15. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.
 44. Spinato G., Fabbris C., Polesel J. et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection // *JAMA.* — 2020. — April 22. — e206771. doi: 10.1001/jama.2020.6771.
 45. The Human Protein Atlas. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/brain>.
 46. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *NEJM.org.* 2020 April 17. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
 47. Trombetta H., Faggion H. Z., Leotte J. et al. Human coronavirus and severe acute respiratory infection in Southern Brazil // *Pathogens and Global Health.* — 2016. — Vol. 110(3). — P. 113—118.
 48. Tse H., To K.K., Wen X. et al. Clinical and virological factors associated with viremia in pandemic influenza A/H1N1/2009 virus infection // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6(9). — e22534. doi: 10.1371/journal.pone.0022534.
 49. Vabret A., Dina J., Brisson E. et al. Human coronaviruses // *Pathol. Biol.* — 2009. — Vol. 57(2). — P. 149—160. doi: 10.1016/j.patbio.2008.02.018.
 50. Van Riel D., Verdijk R., Kuijken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system // *J. Pathol.* — 2015. — Vol. 235(2). — P. 277—287.
 51. Varelle M., Kieninger E., Edwards M.R., Regamey N. The airway epithelium: Soldier in the fight against respiratory viruses // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2011. — Vol. 24(1). — P. 210—229. doi: 10.1128/CMR.00014-10.
 52. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10234). — P. 1417—1418.
 53. Whitley R. J. Herpes simplex virus infections of the central nervous system // *Neuroinfectious Disease.* — 2015. — Vol. 21(6). — P. 1704—1713. doi: 10.1212/CON.0000000000000243.
 54. Xydakis M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E.H. et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19 // *Lancet Infect Dis.* — 2020. — Apr 15. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
 55. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System // *Stroke.* — 2020. — Vol. 51.
 56. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 // *Brain, Behavior, and Immunity.* Online 10 April, 2020.
 57. Zayyad Z., Spudich S. Neuropathogenesis of HIV: from initial neuroinvasion to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) // *Curr. HIV/AIDS Rep.* — 2015. — Vol. 12(1). — P. 16—24. doi: 10.1007/s11904-014-0255-3.
 58. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // *Lancet Neurology.* — 2020. — Vol. 19(5). — P. 383—384.

Е. В. ТКАЧЕНКО

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Поражение нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19

Приведены доступные данные из источников литературы относительно поражения нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19, обобщенная информация о нейроинвазивности и потенциальной нейровирулентности коронавирусной инфекции, путях инфицирования нервной системы, возможных патогенетических механизмах, клинико-диагностические характеристики поражения центральной и периферической нервной системы.

Поражение нервной системы при COVID-19 может происходить как в результате непосредственного воздействия вируса, так и опосредованно, в частности, при неадекватной деятельности иммунных механизмов, при воздействии гипоксии, инфекционно-интоксикационных факторов, изменениях в системе гемостаза и др. При COVID-19 частыми являются симптомы неврологического характера, в частности головная боль, общая слабость, головокружение, anosmia и тому подобное. Описаны неврологические проявления в виде энцефалитов, менингоэнцефалитов, острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии, острых нарушений мозгового кровообращения, микрогеморрагий, диффузной лейкоэнцефалопатии, синдрома Гийена—Барре, миоклонуса, синдрома Миллера—Фишера, полиневрита с поражением краниальных нервов, а также поражения скелетных мышц. Следует помнить, что неврологические проявления при COVID-19 могут предшествовать другим клиническим проявлениям заболевания, в частности респираторным проявлениям и гипертермии. Возможна инфицированность центральной нервной системы с наличием специфической РНК SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости при отрицательном результате полимеразной цепной реакции назофарингеального мазка. Приведены данные, подтверждающие нейроинвазивность и нейровирулентность SARS-CoV-2. Таким образом, следует предусмотреть развитие хронической COVID-19-ассоциированной неврологической патологии, распространение и проявления которой будут зависеть от многих факторов: генетической детерминированности, адаптационно-компенсаторного резерва организма в целом и нервной системы в частности, имеющейся неврологической патологии, коморбидности, состояния и особенностей иммунных функций и т. п.

Ключевые слова: нервная система, поражение, неврология, COVID-19, коронавирусы.

O. V. TKACHENKO

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Nervous system affections in coronavirus infection COVID-19

In this review, we present available data on the nervous system involvement in coronavirus infection COVID-19. There is provided a summarized information on neuroinvasiveness and potential neurovirulence of the coronavirus infection, the ways for infecting the nervous system, possible pathogenetic mechanisms, the clinical and diagnostic characteristics of the central and peripheral nervous system damage, there are also outlined prognostic prospects.

Nervous system affections in coronavirus infection COVID-19 can occur both as a result of the direct effect of the virus, and indirectly, in particular, with inadequate activity of the immune mechanisms, under the influence of hypoxia, infectious intoxication factors, changes in the hemostatic system, etc. Neurological symptoms are quite common in COVID-19, in particular headache, general weakness, dizziness, anosmia, and the like. Such neurological manifestations in COVID-19 as encephalitis, meningoencephalitis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, acute cerebrovascular disorders, microhemorrhage, diffuse leukoencephalopathy, Guillain-Barr syndrome, myoclonus, Miller Fischer syndrome, polyneuritis with cranial nerve injury, skeletal muscle damage are also described. It is important to emphasize that neurological manifestations of COVID-19 may precede the other clinical presentations of the disease, including respiratory manifestations and hyperthermia. The already-existing infection of the central nervous system with the specific RNA SARS-CoV-2 in the cerebrospinal fluid is possible to be in case of the negative PCR nasopharyngeal swab result. There is given a validated information about SARS-CoV-2 neuroinvasiveness and neurovirulence. Taking the foregoing into consideration, we suggest envisaging the prognostic prospects for the development of chronic COVID-19-associated neurological pathology, which prevalence and manifestations will depend on the ratio of a large number of factors, including genetic determinism, adaptive and compensatory reserve of the organism in general and the nervous system in particular, already-existing neurological pathologies, comorbidities, the condition and features of immune functions, etc.

Key words: nervous system, affections, neurology, COVID-19, coronaviruses.