ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНИХ ТА СПІНАЛЬНИХ НЕВРОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19: ВЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

А.В. ПАЄНОК¹, А.М. НЕТЛЮХ², О.Я. КОБИЛЕЦЬКИЙ¹,
Н.В. МАТОЛІНЕЦЬ², Р.-М. М. ЮНКО²,
В.І. КУЦ-КАРПЕНКО², О.-Н. А. БАКУН¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», Україна

***Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

***No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

***Date of submission — 27.05.21**

*Дата подачі рукопису — 27.05.21

*Дата подачі рукопису — 27.05.21

***Date of acceptance — 09.06.21**

*Дата ухвалення — 09.06.21

*Дата одобрения к печати — 09.06.21

Мета роботи – висвітлити високу ймовірність та особливості розвитку неврологічних ускладнень у пацієнтів, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження історій хвороб 57 пацієнтів із COVID-19-пневмонією, які перебували на лікуванні у ковід-локації відділення судинної та малоінвазивної нейрохірургії і неврології КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» в період із 29 червня до 28 вересня 2020 р. (91 доба).

Результати. Із 57 пацієнтів методом проспективного аналізу відібрано 14 (24,6 %), у яких був наявний чіткий зв'язок між COVID-19-пневмонією та неврологічними ускладненнями, що виникли. Неврологічні ускладнення COVID-19 виявлялися у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у 57,1 % хворих, енцефалопатією із судомами та без судом – у 35,7 %, полінейропатією з тетрапарезом, вторинним гнійно-запальним ураженням хребта – у 7,2 %. Неврологічні ускладнення виникали в середньому через $(20,4 \pm 6,1)$ діб від початку захворювання.

Висновки. Найбільшою (57,1 %) у структурі неврологічних ускладнень COVID-19 була частка ішемічного інсульту, що свідчило про тяжкість коронавірусної інфекції та її агресивний вплив на нервову систему. Ураження хребта і структур у каналі хребта після перенесеної коронавірусної інфекції мали значне поширення вздовж осі хребта і тяжкий перебіг.

Ефективність лікування неврологічних ускладнень COVID-19 залежить від ургентності госпіталізації пацієнтів, що підтверджує наявність кореляційного зв'язку між сприятливими результатами лікування та часом від початку захворювання до надходження пацієнтів як у терапевтичне ($r = +0,37$), так і у неврологічне відділення ($r = +0,32$).

Ключові слова: COVID-19; ураження нервової системи; ішемічний інсульт.

Перелік скорочень

Ang II	Ангіотензин II
CO-RADS	COVID-19 reporting and Data System
COVID-19	Coronavirus disease of 2019
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
АПФ	Ангіотензинперетворювальний ензим
АТФ	Аденозинтрифосфат
ГЕБ	Гематоенцефалічний бар'єр
ГПМК	Гостре порушення мозкового кровообігу
КТ	Комп'ютерна томографія
MPT	Магнітно-резонансна томографія
РНК	Рибонуклеїнова кислота
ЦНС	Центральна нервова система
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів

Згідно з останніми дослідженнями, у понад 35 % пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 (Coronavirus disease of 2019 (COVID-19)) розвиваються неврологічні симптоми. У деяких хворих на COVID-19 неврологічні симптоми можуть бути первинними виявами захворювання [1]. Однак поширеність неврологічних ознак і симптомів була вищою у пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19, що може бути наслідком церебральної гіпоксії через дихальну недостатність [2].

У літературі повідомлялося про декілька випадків періодичних перехідних генералізованих тонічно-клонічних нападів у пацієнтів із COVID-19 [3–5]. Ці пацієнти не мали в анамнезі епілептичних нападів, а також обтяженого сімейного анамнезу. У зв'язку з

цим лікарі мають знати про протипоказання щодо введення гідроксихлорохіну у випадках, пов'язаних із гострими і хронічними захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС) [6, 7]. Для пояснення розвитку епілепсії, асоційованої з COVID-19, запропоновано декілька гіпотез, зокрема вивільнення запальних цитокінів, фактора некрозу пухлин α , які стимулюють колонії гранулоцитів, що може спричинити гіперзбудливість нейронів через активацію глутаматних рецепторів та епізоди судомних нападів [8, 9]. З іншого боку, деякі дослідники вважають, що судомні напади можуть бути наслідком інвазії вірусу в мозок та енцефаліту [10]. Однак дані про те, чи може коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)) проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), чи ні, суперечливі [11, 12]. Епілепсія в деяких випадках також може бути пов'язана з побічною реакцією на противірусні лікарські препарати, зокрема на лопінавір/ритонавір і рибавірин [13].

Запропоновано різні механізми для пояснення можливого залучення ЦНС при SARS-CoV-2, наприклад, пряма інвазія ві-

НЕТЛЮХ Андрій Михайлович
д. мед. н., нейрохірург, відділення судинної та малоінвазивної нейрохірургії і неврології
КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», професор кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького
Адреса: 79059, м. Львів, вул. Миколайчука, 9
Тел.: +38 (067) 934-63-93
E-mail: netliukh_andrii@ukr.net
ORCID ID: 0000-0002-6499-1718

русу через порушення проникності ГЕБ, спричинене вивільненням цитокінів, та ретроградним або антероградним транспортом у нейрони за допомогою білків динеїну і кінезинів [11]. Крім того, можливі ураження нервів також можуть бути опосередковані впливом імунної системи, гіпоксією, спричиненою пневмонією, та/або приєднанням до рецепторів ангіотензинперетворювального ензиму (АПФ)-2 [11]. Відомо, що ці рецептори експресуються в різних органах, зокрема в ЦНС, легенях, артеріях, серці, нирках та кишечнику. Рецептори АПФ-2 регулюють артеріальний тиск. Згідно з даними досліджень, білок SARS-CoV-2 може взаємодіяти з рецепторами АПФ-2, що призводить до підвищення артеріального тиску і збільшує ризик мозкових крововиливів [14, 15]. За допомогою такого механізму зв'язування SARS-CoV-2 з рецепторами АПФ-2 каплярного ендотелію може спричинити порушення проникності ГЕБ і потрапляння вірусу в ЦНС [16].

Гіпоксія, що виникає через тяжкий респіраторний дистрес і пневмонію при COVID-19, насамперед уражає мозок через фізіологічні та компенсаторні зміни, які послідовно призводять до неврологічних виявів патології [17, 18]. Гіпоксичні ефекти спричиняють метаболічний ацидоз унаслідок внутрішньоклітинного накопичення молочної кислоти, збільшення кількості вільних радикалів і зменшення продукції АТФ у нейрональних клітинах [19]. Знижений вміст кисню в крові призводить до розширення судин мозку, що збільшує проникність для рідини нейрональних клітин, спричиняє набубнявіння нейронів, інтерстиційний набряк мозку та його ушкодження [18, 19].

Імуноопосередкована відповідь в організмі, інфікованому SARS-CoV-2, призводить до імунопатогенної реакції на вірус, яка спричиняє самоушкодження [19]. Це активує інфекцію, що генерує значну реакцію в організмі, зокрема цитокіновий шторм, який призводить до збільшення вмісту запальних клітин і цитокінів, таких як лімфоцити, макрофаги, інтерферони, інтерлейкіни та хемокіни [20, 21]. Ця надмірна реакція на цитокіновий шторм зрештою ушкоджує кінцеві органи, що спричиняє поліорганну

недостатність, неврологічні вияви і летальний наслідок [19]. У пацієнтів із COVID-19 за даними лабораторних досліджень часто виявляють підвищення рівня лейкоцитів, нейтрофілів та С-реактивного білка, що значно збільшує ризик розвитку цереброваскулярних подій за наявності супутніх патологій, таких як гіпертонія та діабет [17].

Гематологічні профілі пацієнтів із COVID-19 підтверджували стан гіперкоагуляції з підвищеним вмістом D-димеру і фібриногену, збільшеним протромбіновим часом та зниженням рівня антитромбіну [22, 23]. У дослідженні серії випадків, проведеному J. Wang та співавт. [24], виявлено випадки COVID-19 з тромботичними ускладненнями. Тимчасове клінічне поліпшення було отримано при лікуванні тканинним активатором плазміногену. Крім того, у звітах про автопсію пацієнтів із COVID-19 та дихальною недостатністю зазначено наявність мікротромбів у легених артеріях. Останнє підтверджує оклюзійну тромботичну теорію ушкодження легень при COVID-19, а не загальноприйнятту думку про гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS) як причину дихальної недостатності. У цій серії випадків також повідомлено, що 71,4 % пацієнтів, які померли, відповідали критеріям Міжнародного товариства з тромбозу і гемостазу (ISTH) щодо дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції [24]. Тромботичні ускладнення COVID-19 із високою ймовірністю розвитку дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції можуть призвести до оклюзійних цереброваскулярних подій у пацієнтів [23]. Показано, що антикоагулянтна терапія знижує ризик венозної тромбоемболії та поліпшує прогноз при коагулопатії, пов'язаній з COVID-19 [25].

З'ясовано, що вірус SARS-CoV-2 потрапляє в клітини крізь рецептори АПФ-2, розташовані переважно в легених альвеолярних клітинах. Ці рецептори також виявляють у судинних ендотеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту, серця та мозку. Вони функціонують як судинозвужувальний засіб, що регулює кровотік [26]. Вірус може потрапити в мозок крізь рецептори АПФ-2 і спричинити порушення кровотоку та дизрегуляцію судинної системи, що призведе до розриву артерій [27]. АПФ-2

має ендотеліальну та вазопротекторну дію, регулюючи ангіотензин II (Ang II), який є потужним судинозвужувальним засобом, що забезпечує судинорозширювальну дію. Інфекція SARS-CoV-2 може зменшити експресію рецепторів АПФ-2, зменшуючи їх вазопротекторну дію [19, 28].

У хворих на COVID-19 продемонстровано підвищений рівень Ang II, який прямо пропорційно корелював із тяжкістю ураження легень і вірусним навантаженням. Як відомо, Ang II додатково стимулює прозапальну імунну відповідь, спричиняючи розвиток та прогресування атеросклерозу [14].

Дані про потрапляння SARS-CoV-2 у ЦНС задокументовано для коронавірусів, що припускає їх трансинаптичний перенос [29]. Попередні дослідження, проведені на мишах, заражених SARS-CoV34 або MERS-CoV-13, продемонстрували можливий шлях проникнення вірусу крізь нюхові нерви, дірчасту пластинку решітчастої кістки та поширення в ЦНС з локалізацією ураження в таких ділянках, як стовбур мозку і таламус [27]. Відзначено, що позалегенева інфекція ЦНС також є важливою складовою смертності, зафіксованою у мишей [26].

Мета роботи – висвітлити високу ймовірність та особливості розвитку неврологічних ускладнень у пацієнтів, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне когортне дослідження 57 історій хвороб пацієнтів із COVID-19-пневмонією, які перебували на лікуванні у відділенні судинної та малоінвазивної нейрохірургії і неврології КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» у період із 29 червня до 28 вересня 2020 р. (91 день, 1-ша хвиля).

Із 57 пацієнтів методом проспективного аналізу відібрано 14 (24,6 %), у яких простежувався чіткий зв'язок між COVID-19-пневмонією та неврологічними ускладненнями, що виникли. Серед пацієнтів було 8 (57,1 %) чоловіків та 6 (42,9 %) жінок.

Результати

Розподіл неврологічних ускладнень був наступним: гостре порушення мозкового кровоотоку (ГПМК) за ішемічним типом –

8 (57,1 %) пацієнтів (6 чоловіків (середній вік – 60,5 року), 2 жінки (середній вік – 64,5 року)), стан після судом наслідок енцефалопатії – 4 (28,6 %) (2 чоловіки (середній вік – 56,5 року), 2 жінки (середній вік – 61,5 року)), енцефалопатія неуточнена – 1 (7,1 %) хвора (вік – 81 рік), полінейропатія з тетрапарезом – 1 (7,1 %) хвора (вік – 58 років). Середній час виникнення неврологічних ускладнень – $(20,4 \pm 6,1)$ доби від появи симптомів коронавірусної інфекції.

Кореляційний аналіз даних хворих із неврологічними ускладненнями внаслідок COVID-19 не виявив залежності між віком, статтю і тяжкістю неврологічних ускладнень ($r = +0,1$ і $r = -0,19$ відповідно), наслідками хвороби ($r = +0,03$ і $r = +0,29$). Також був відсутній кореляційний зв'язок між віком та тривалістю періоду від початку хвороби до появи неврологічних ускладнень ($r = +0,22$). Привернула увагу наявність слабого зв'язку ($r = +0,29$) між статтю і наслідками хвороби. Кращий результат лікування неврологічних ускладнень зафіксовано у жінок. Імовірно, це пов'язане з тим, що як ГПМК (33,0 %), так і летальність (33,3 %), у жінок виникали рідше, ніж у чоловіків (62,5 % ($p < 0,05$) та 75,0 % ($p < 0,05$) відповідно).

Виявлено кореляцію середньої сили між сприятливими результатами лікування та часом (від початку захворювання) надходження пацієнтів як у терапевтичне ($r = +0,37$), так і у неврологічне відділення ($r = +0,32$). Отже, ефективність лікування залежить від ургентності госпіталізації пацієнтів: що швидше розпочато стаціонарне лікування, то кращий його очікуваний результат.

Кореляційний зв'язок слабкої сили ($r = +0,29$) виявлений між кількістю балів за шкалою ком Глазго при госпіталізації та сприятливим наслідком хвороби, що свідчить про важливість збереження структур нервової системи для процесу відновлення після неврологічних ускладнень COVID-19.

Для ілюстрації взаємозв'язків між коронавірусною інфекцією, терміном виникнення ускладнень та ефективністю організаційних і лікувальних заходів наводимо клінічний випадок.

Пацієнтка М., 58 років, 09.08.2020 р. звернулася в клінічну лікарню швидкої медичної допомоги м. Львова зі скаргами на

задишку, малопродуктивний кашель, виражену загальну слабкість, субфебрильну температуру тіла протягом останніх декількох днів. Анамнез хвороби: вважає себе хворою з 28.07.2020 р., коли з'явилися підвищена температура тіла (38 °C) і нежить, згодом зникли нюх та смакові відчуття. Лікувалася амбулаторно, приймала таблетований азитроміцин протягом 5 днів, згодом дом'язово – «Гепациф®» 2 г двічі на добу. Стан до госпіталізації в клінічну лікарню швидкої медичної допомоги м. Львова прогресивно погіршувався.

Об'єктивно при госпіталізації: стан тяжкий, свідомість ясна. Частота дихання – 28/хв, SpO₂ – 90 %, t – 37 °C, артеріальний тиск – 130/80 мм рт. ст.

Загальний аналіз крові (10.08.2020 р.): лейкоцити – $13,7 \cdot 10^9/\text{л}$, лімфоцити – 8,2 %, моноцити – 2,4 %, гранулоцити – 89,4 %, еритроцити – $4,30 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 117 г/л, тромбоцити – $256 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 45 мм/год.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 100 %, фібриноген – 9,4 г/л, D-димер – 1096 нгФЕОд/мл.

Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки (09.08.2020 р.): КТ-картина типова для COVID-19-пневмонії в стадії організації (умовний відсоток ураження легень 60–65 %), CO-RADS5.

КТ органів грудної клітки (28.08.2020 р.): двобічна вірусна пневмонія, характерна для COVID-19, CO-RADS5, ураження 70–80 % паренхіми легень. Формування пневмофіброзу.

Полімеразна ланцюгова реакція 10.08.2020 р.: виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2; 19.08.2020 р.: РНК вірусу SARS-CoV-2 не виявлено; 31.08.2020 р.: РНК вірусу SARS-CoV-2 не виявлено.

Консультація проктолога (02.09.2020 р.): псевдомембранозний коліт або антибіотик-асоційована діарея.

Консультація невропатолога (12.09.2020 р. (48-ма доба від появи симптомів)): скарги на слабкість у нижніх кінцівках, неможливість ходити. Неврологічний статус: у свідомості, адекватна. Черепні нерви: без патології. Сухожилкові рефлексії не викликаються. Больова чутливість не змінена. Порушення глибокої чутливості в нижніх кінцівках, нижній млявий парепарез. М'язова сила у

верхніх кінцівках незначно знижена. Функцію тазових органів не контролює. Встановлено діагноз: полінейропатія токсичного або аутоімунного генезу.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) грудного відділу хребта (13.09.2020 р.): дегенеративні зміни грудного та поперекового відділу хребта. Виражені інфільтративні зміни обох легень.

14.09.2020 р. пацієнтку переведено на лікування у неврологічне відділення.

Електронейроміографія (14.09.2020 р.): ознаки аксональної, сенсорно-моторної полінейропатії нижніх кінцівок із функцією великомілкових нервів — 50 %, малогомілкових дистально — 20 % нижньої межі норми.

Стан пацієнтки, починаючи з 14.09.2020 р., почав поліпшуватися, працювала з лікарем-реабілітологом. Їй вдавалося зробити декілька кроків самостійно. 25.09.2020 р. самопочуття погіршилося, виникла діарея (6 разів). У наступні дні спостерігалось підвищення температури тіла до 38,5 °C.

30.09.2020 р. проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Висновок: Гепатоз. Жовчнокам'яна хвороба. Хронічний калькульозний холецистит. Потовщення стінки кишки до 8 мм та незначні прошарки рідини між петлями кишечника (ймовірні ознаки антибіотик-асоційованого коліту).

При огляді виявлено запалення верхньої частини лівої сідничної ділянки (внутрішньом'язово під час перебування в стаціонарі лікарських препаратів не отримувала).

Консультація хірурга (01.10.2020 р.). Скарги на біль у ділянці лівої сідниці. Діагноз: Абсцес лівої сідничної ділянки. 01.10.2020 р. проведено розріз та дренування абсцесу.

07.10.2020 р. виконано люмбальну пункцію: отримано 4 мл мутного геморагічного ліквору, який виділявся нечастими краплями. Вміст глюкози – 0,8 ммоль/л, хлоридів – 109 ммоль/л.

08.10.2020 р. проведено консилиум. Встановлено діагноз: COVID-19. Позашпитальна двобічна пневмонія в стадії розрешення, пневмофіброз. Дихальна недостатність 0–I ст. Післяковідна полінейропатія. Геморагічний пахіменінгіт? Абсцес лівої сідниці. Септичний стан?

Рекомендовано КТ whole-body з до-
внним контрастуванням, яку провели
09.10.2020 р. Висновок: двобічні фіброзні
зміни легень. Двобічний гідроторакс. Озна-
ки псевдомембранозного коліту. Конкре-
мент жовчного міхура.

MPT попереково-крижового відділу
хребта (15.10.2020 р.) (рисунок): у каналі
хребта перидурально в умовному просторі
між листками твердої та м'якої оболон від
рівня Th₁₁ до рівня S₁ візуалізується скуп-
чення рідинного вмісту гіперінтенсивного
сигналу T2, гіпоінтенсивного сигналу T1-
зваженого зображення з обмеженням дифу-
зії в режимі DWI, максимальною товщиною
до 11 мм (на рівні L₂-L₃), протяжністю до
20 см. Наявні дрібні включення повітря.
Корінці кінського хвоста компресовані.
Висновок: інтрадуральне скупчення ріди-
ни вздовж хребців Th₁₁-S₁, характерне для
абсцесу. Ознак епідурального абсцесу чи
спондиліту не виявлено.

16.10.2020 р. проведено повторний кон-
силиум. Установлено діагноз: COVID-19.
Позашпитальна двобічна пневмонія в ста-
дії розрешення, пневмофіброз. Постковід-
на полінейропатія. Інтрадуральний абсцес
Th₁₁-S₁, сепсис.

Підібрано антибіотикотерапію. Стан па-
цієнтки стабілізовано.

Обговорення

Неспецифічні гнійно-запальні ураження
хребта призводять до інвалідності пацієн-
тів, зниження якості їх життя, формування
неврологічного дефіциту [30], а за наявнос-
ті синдрому системної запальної реакції –
до летального наслідку [31]. Застосування
КТ і MPT дає змогу виявити вогнища руй-
нування в тілі хребця, поширеність процесу
та його зв'язок зі спинним мозком, ступінь
ураження навколишніх тканин і органів, що
допомагає діагностувати ураження на ран-
ніх стадіях, а також обрати тактику та схему
лікування. Не зрозуміло, чи здатний вірус
SARS-CoV-2 безпосередньо інфікувати тка-
нини мозку і ЦНС та спричинити їх ушко-
дження. Останні дослідження свідчать про
велику ймовірність того, що в основі шкід-
ливого впливу на нервову систему може ле-
жати імунна відповідь хворого. Збільшен-
ня кількості хворих із гнійно-запальними
захворюваннями хребта пояснюється [32]
зростанням частки населення похилого віку,
збільшенням використання імуносупресорів,
удосконаленням методів діагностики,

*Рисунок. MPT пацієнтки М. з ознаками абсцедування
в каналі хребта (показано стрілками)*

збільшенням кількості інвазивних процедур [33]. На підставі аналізу наведеного клінічного випадку можна дійти висновку про новий чинник розвитку гнійно-запальних уражень хребта і нервових структур – коронавірусну інфекцію.

Аналіз літератури щодо COVID-19 та його неврологічних виявів і ускладнень не дає змоги стверджувати, що симптоми пов'язані первинно з COVID-19 або з подіями внаслідок гіпоксії, гіперкоагуляції, або системної запальної відповіді [34]. До ускладнень у хворих на COVID-19 із залученням периферичної нервової системи належать аносмія, дисгевзія [35], синдром Гієна–Барре, гострий мієліт [36], ушкодження скелетних м'язів, гемофагоцитичний лімфогістіоцитоз (HLH) та/або синдром Міллера–Фішера [37].

Згідно з даними Р.А. Меї та співавт. (2020) [34], у декількох пацієнтів були ознаки синдрому Гієна–Барре, симетричний висхідний параліч, який виявлявся після респіраторної, шлунково-кишкової вірусної або бактерійної інфекції.

Останні висновки Американської академії неврології вказують на те, що в практиці лікування хворих на COVID-19 великою є частка пацієнтів, у яких розвивається інсульт (1,8 %). Надзвичайно високою є госпітальна летальність (34,0 %). Однак характерно, що рівень смертності серед хворих віком <50 років на 67,0 % нижче за такий серед пацієнтів віком ≥70 років (відношення шансів – 0,33; $p = 0,039$). Крім того, з'ясувалося, що оклюзія великих судин при COVID-асоційованому інсульті ви-

никає вдвічі частіше, ніж при інсультах, які не пов'язані з коронавірусною інфекцією, а також залишається високою в усіх вікових групах, навіть за відсутності традиційних чинників ризику розвитку інсульту та супутніх захворювань.

Висновки

Серед обстежених пацієнтів неврологічні ускладнення COVID-19 були представлені ГПМК за ішемічним типом у 57,1 % випадків, енцефалопатією із судомами та без судом – у 35,7 %, полінейропатією з тетрапарезом, вторинним гнійно-запальним ураженням хребта – у 7,2 %.

Середній час виникнення неврологічних ускладнень становив $(20,4 \pm 6,1)$ доби. Найбільша частка в структурі неврологічних ускладнень COVID-19 припадає на ішемічний інсульт (57,1 %), що свідчить про тяжкість цієї патології та її агресивний вплив на судини головного мозку. Ураження хребта і структур у каналі хребта після COVID-19 мають значне поширення вздовж осі хребта, а також тяжкий перебіг.

Неврологічні ускладнення COVID-19 у вигляді ГПМК і летальний наслідок статистично значуще ($p < 0,05$) частіше виникали у чоловіків.

Ефективність лікування неврологічних ускладнень COVID-19 залежить від ургентності госпіталізації пацієнтів, про що засвідчив кореляційний зв'язок між сприятливими результатами лікування та часом від початку захворювання до надходження пацієнтів як у терапевтичне ($r = +0,37$), так і у неврологічне відділення ($r = +0,32$).

References

1. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1667-71. doi: 10.1007/s10072-020-04486-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262683/>
2. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Zhengyuan Xia. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine.* 2020;35:1545-9. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>
3. Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: a case report. *Iran Red Crescent Med J.* 2020;3(22):20200301. <https://doi.org/10.5812/ircmj.102828>
4. Yasri S, Wiwanikit V. COVID-19 and epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(7):43. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_254_20
5. Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in corona virus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020;61(6):e49-e53. <https://doi.org/10.1111/epi.16524>
6. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, et al. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infectious Disease Reports.* 2020;12(1). <https://doi.org/10.4081/idr.2020.8543>
7. Badyal DK, Mahajan RJJA. Chloroquine: Can it be a Novel Drug for COVID-19. *Int J Appl Basic Med Res.* 2020; 10(2):128-30. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_141_20

8. Libbey JE, Fujinami RSJF (2011) Neurotropic viral infections leading to epilepsy: focus on Theiler's murine encephalomyelitis virus. *Future virology*. 2011;6(11):1339-50. <https://doi.org/10.2217/fvl.11.107>
9. Pratibha Singhi Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(7):600-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03928.x>
10. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
11. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
12. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (covid-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020 12(3):e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
13. Ying W, Qian Y, Kun Z. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021;17(1):1978-83. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.001>
14. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect*. 2020;35:100669. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>
15. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(6):595-601. <https://doi.org/10.1002/jmv.25726>
16. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhratsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;229(3):e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
17. Padda I, Khehr N, Jaferi U, Parmar MS. The neurological complexities and prognosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522181/>
18. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017> [Accessed June 27, 2020 [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(20\)31078-X/pdf](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(20)31078-X/pdf)].
19. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1359-67. <https://doi.org/10.2147/NDT.S251173> [Accessed June 27, 2020 <https://www.dovepress.com/influence-of-covid-19-on-cerebrovascular-disease-and-its-possible-mech-peer-reviewedarticle-NDT>].
20. Wang L, Shen Y, Li M, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARSCoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;1-13. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09974-2> [Accessed July 8th, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288253/>].
21. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*. 2020;1-19. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09990-2> [published online ahead of print, 2020 Jun 19] [Accessed July 9th, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304377/>].
22. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> [Accessed June 28, 2020, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>].
23. Reddy ST, Garg T, Shah C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: a review of the literature and case series. *Case Rep Neurol*. 2020;12(2):199-209. <https://doi.org/10.1159/000508958> [Accessed July 10, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7325208/>].
24. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1752-5. <https://doi.org/10.1111/jth.14828>
25. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817> [Accessed June 28, 2020, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817>].
26. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728> [Accessed July 8, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228394/>].
27. Jasti M, Nalleballe K, Dandu V, Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J Neurol*. 2020;1-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09950-w> [Accessed July 8, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7268182/>].
28. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):726-30. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785> [Accessed July 9th, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317908/>].
29. Yashavantha Rao HC, Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):786-90. <https://doi.org/10.1002/jmv.25918> [Accessed

- Jun 16th, 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264535/>.
30. Yarikov AV, Fraerman AP, Perlmutter OA, y dr. Ne-spezificheskie gnojno-vospalitelnye porazheniya pozvonochnika: spondilodiscit, epidurit. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomosh.* 2019;8(2):175-85. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-2-175-185> (In Russian)
 31. Samchuk OO, Matolinets NV. Cardiopulmonary resuscitation and intensive care in patients with coronavirus disease (clinical cases). *Praci NTSh. Medichni nauki.* 2020;59 (1):160-80. DOI: 10.25040/ntsh2020.01.16 (In Ukrainian)
 32. Bohdan I, Plakhtyr' Z, Bohdan A. Rol' promenevoyi diahnozyky u rann'omu vyyavlenni ta kontrolyu perebihu hniynoho osteomiyelitu khrebt. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [internet]. 07, Kviten' 2021 [tsyt. za 09, Serpen' 2021];64(1). dostupnyy u: <https://mspss.org.ua/index.php/journal/article/view/402>. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.12>
 33. Herrero CFPS, Nascimento AL, Cunha RP, Souza GPV. Infectious spondylodiscitis: has there been any evolution in the diagnostic and treatment outcomes. *Coluna /Columna.* 2014;13(4):294-7. DOI: 10.1590/S1808-18512014130400442.
 34. Mei PA, Loeb L. COVID-19: a chronological review of the neurological repercussions – what do we know by May, 2020? *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20107102> [Accessed 30 June 2020. 10.1101/2020.05.19.20107102].
 35. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1549.e3-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024> [Accessed 30 June 2020, [https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(20\)30364-8/pdf](https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(20)30364-8/pdf)].
 36. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104-20. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240> [Accessed July 12, 2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637987/>].
 37. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127> [Accessed June 27, 2020, <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>].

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И СПИНАЛЬНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. ПАЕНОК¹, А.М. НЕТЛЮХ², О.Я. КОБЫЛЕЦКИЙ¹, Н.В. МАТОЛИНЕЦ², Р.-М. М. ЮНКО², В.И. КУЦ-КАРПЕНКО², О.-Н. А. БАКУН¹

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

² КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Львова», Украина

Цель работы – осветить высокую вероятность и особенности развития неврологических осложнений у пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование историй болезни 57 пациентов с COVID-19-пневмонией, которые находились на лечении в ковид-локации отделения сосудистой и малоинвазивной нейрохирургии и неврологии КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Львова» в период с 29 июня по 28 сентября 2020 г. (91 сутки).

Результаты. Из 57 пациентов методом проспективного анализа отобрано 14 (24,6 %), у которых имела четкая взаимосвязь между COVID-19-пневмонией и возникшими неврологическими осложнениями. Неврологические осложнения COVID-19 проявлялись в виде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у 57,1 % больных, энцефалопатией с судорогами и без судорог – у 35,7 %, полинейропатией с тетрапарезом, вторичным гнойно-воспалительным поражением позвоночника – у 7,2 %. Неврологические осложнения возникали в среднем через $(20,4 \pm 6,1)$ суток от начала заболевания.

Выводы. Поражение позвоночника и структур в канале позвоночника после перенесенной коронавирусной инфекции имели значительное распространение вдоль оси позвоночника и тяжелое течение. Наибольшей (57,1 %) в структуре неврологических осложнений COVID-19 была доля ишемического инсульта, что свидетельствовало о тяжести коронавирусной инфекции и ее агрессивном влиянии на нервную систему. Эффективность лечения неврологических осложнений COVID-19 зависит от urgency госпитализации пациентов, что подтверждает наличие корреляционной связи между благоприятными результатами лечения и временем от начала заболевания до поступления пациентов как в терапевтическое ($r = +0,37$), так и в неврологическое отделение ($r = +0,32$).

Ключевые слова: COVID-19; поражения нервной системы; ишемический инсульт.

CEREBRAL AND SPINAL NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19: AUTHORS' CLINICAL EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

A.V. PAENOK¹, A.M. NETLIUKH², O.YA. KOBYLETSKYI¹, N.V. MATOLINETS², R.-M. M. YUNKO², V.I. KUTS-KARPENKO², O.-N.A. BAKUN¹

¹ Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

² CNPE «Lviv Clinical Emergency Hospital», Ukraine

Objective – to highlight the high probability and features of neurological complications in patients with COVID-19 pneumonia.

Materials and methods. A retrospective cohort study was done of 57 patients with COVID-19 pneumonia who were treated at the COVID-location of the Department of Vascular and Minimally Invasive Neurosurgery and Neurology of the Clinical Emergency Hospital of Lviv in the period from June 29 to September 28, 2020 (91 day).

Results. Out of the 57 patients 14 (24.6 %) were selected by prospective analysis that had a clear association between COVID-19 pneumonia and neurological complications. Neurological complications of COVID-19 were manifested as ischemic stroke in 57.1 % of patients, encephalopathy with convulsions and without seizures – in 35.7 %, polyneuropathy with tetraparesis, secondary purulent-inflammatory lesions of the spine – in 7.2 %. Neurological complications occurred on average (20.4 ± 6.1) days after the onset of the disease.

Conclusions. Lesions of the spine and structures in the spinal canal after coronavirus infection had a significant spread along the axis of the spine and severe course. The largest (57.1 %) was the proportion of ischemic stroke in the structure of neurological complications of COVID-19, which indicated the severity of the coronavirus infection and its aggressive effect on the nervous system. The effectiveness of treatment of COVID-19 neurological complications depends on the urgency of hospitalization of patients, as evidenced by the correlation between favorable treatment outcomes and the time from disease onset to admission to either therapeutic ($r = +0.37$) or neurological department ($r = +0.32$).

Key words: COVID-19; lesions of the nervous system; ischemic stroke.