# Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів із неврологічними проявами COVID-19

COVID-19 — гостре респіраторне захворювання, причиною якого є коронавірус SARS-CoV-2. Інфекція може бути пов'язана зі збільшенням частоти неврологічних проявів, як-от енцефалопатія та енцефаломієліт, ішемічний інсульт, внутрішньомозковий крововилив, аносмія та нервово-м'язові захворювання. Німецьке товариство неврології (DGN) розробило відповідні рекомендації з догляду пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 щодо неврологічних проявів, осіб із неврологічними захворюваннями з інфекцією SARS-CoV-2 та без неї, а також для захисту медичних працівників. До вашої уваги представлено огляд основних положень цього документа, які були опубліковані у статті P. Berlit et al. «Neurological manifestations of COVID-19 — guideline of the German society of neurology» у фаховому виданні *Neurological Research and Practice* (2020; 2 (51): 1–14).

Вірус SARS-CoV-2 належить до збудників позалікарняних респіраторних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів та є представником групи коронавірусів, здатних спричиняти захворювання різної тяжкості — від звичайної застуди до хвороб із тяжким перебігом і прогресуванням. Тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS) і близькосхідний респіраторний синдром (MERS) є інфекціями, які зумовлюють нейротропні коронавіруси. SARS-CoV-2 уражає різні системи органів, зокрема і центральну нервову систему (ЦНС), зумовлюючи зростання частоти неврологічних проявів, як-от енцефалопатія та енцефаломієліт, ішемічний інсульт і внутрішньомозкові крововиливи, аносмія, нервово-м'язові захворювання тощо. Через особливі вимоги до систем охорони здоров'я на тлі пандемії COVID-19 є повідомлення про погіршення якості догляду за пацієнтами з неврологічними розладами. Зокрема, простежується прямий чи посередній вплив на медичну допомогу в контексті перерозподілу ресурсів на користь осіб із SARS-CoV-2 і захисних заходів для пацієнтів та їхніх доглядальників.

## Енцефалопатія та гострий енцефаліт, асоційовані з COVID-19

Енцефалопатія є збірним поняттям однотипних уражень головного мозку з порушенням його функції, яка може бути як синдромом, що супроводжує інші захворювання (вторинна), так і самостійною нозологічною одиницею (первинна). Системні інфекції можуть спричинити септичну енцефалопатію та, у разі розвитку поліорганної недостатності, інші типи метаболічної енцефалопатії. Досить поширеною є енцефалопатія при COVID-19, особливо в разі тяжких випадків перебігу хвороби. Як відомо, симптоми та клінічний перебіг цього стану можуть бути дуже неоднорідними.

Нині виокремлюють такі патологічні механізми енцефалопатій, спричинених SARS-CoV-2, як-от: гіпоксія, сепсис, тяжке системне запалення, ниркова недостатність, цитокіновий шторм. Серед біомаркерів, виявлених у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та енцефалопатією, слід відзначити інтерлейкіни (ІЛ-)2, ІЛ-6, ІЛ-7, гранулоцитарний колоністимулювальний чинник, фактор некрозу пухлини α (Chaumont et al., 2020).

Гострий енцефаліт може бути зумовлений прямим ураженням вірусом церебральної тканини. Також вірус може напряму пошкоджувати клітини мозку через літичні цикли або цитотоксичну імунну

відповідь організму-господаря. Нерідко бувають залучені мозкові оболонки, тому зазвичай для цього стану послуговуються терміном «менінгоенцефаліт» (Fan et al., 2020).

### *Діагностування*

До симптомів енцефалопатії та енцефаліту належать нейропсихологічні, екстрапірамідні розлади; ажитація та делірій; порушення координації, свідомості; епілептичні напади (фокальні). У пацієнтів із COVID-19 із симптомами, що вказують на розвиток енцефаліту, було виявлено:

- раптові порушення нюху та смаку (10–70 %);
- головний біль (13 %);
- запаморочення (17 %);
- галюцинації, сплутаність свідомості, дерегуляторний синдром (після інтенсивної терапії — 36 %);
- ажитацію (за інтенсивної терапії — 69 %);
- невралгії (2 %); епілептичні напади (1 %);
- атаксію (1 %);
- раптовий неврологічний дефіцит (3 %);
- ознаки порушення функції пірамідної системи (67 %).

Як зазначають дослідники, ці стани переважно реєстрували без аналізу спинномозкової рідини, тому неможливо впевнено підтвердити наявність гострого вірусного енцефаліту (Novi et al., 2020; Pawlitzki et al., 2020).

За допомогою комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) можна виявити структурні ураження, набряк мозку, а також геморагічні й некротичні зміни. Рекомендовано проводити аналіз спинномозкової рідини для виключення менінгоенцефаліту або виявлення деструктивних маркерів після гіпоксії. Електроенцефалографію (ЕЕГ), на думку авторів, слід використовувати для контролю дифузного ураження мозку та виявлення епілептичних (субклінічних) нападів або епілептичного статусу. Трифазні хвилі можуть виникати за печінкових або уремічних енцефалопатій.

### *Терапія*

Метою симптоматичної терапії є контроль загального гомеостазу. Власне, може бути доцільним застосування препаратів із нейролептичним або тимолептичним ефектом для контролю психічного компонента, а також протисудомна терапія за епілептичних нападів. У разі, якщо захворювання має тяжкий перебіг, слід розглянути використання підтримувальної інтенсивної терапії, зокрема інтубацію трахеї та забезпечення прохідності дихальних шляхів, профілактику тромбозів, нейромоніторинг, ескалаційну терапію підвищеного внутрішньочерепного тиску тощо.

## Нейроімунологічні ознаки COVID-19

### *Запальні (інфекційні) захворювання: менінгоенцефаліт*

Особам із такими неврологічними симптомами, як порушення свідомості, гострий когнітивний дефіцит та епілептичні напади, необхідне проведення подальшого діагностування за допомогою МРТ, ЕЕГ та дослідження спинномозкової рідини. Якщо симптоми не зникають, як терапію можливо розглянути застосування кортикостероїдів у високих дозуваннях.

Нині наявні кілька повідомлень про випадки розвитку в пацієнтів менінгоенцефаліту на тлі інфекції COVID-19 (Ghannam et al., 2020; Pilotto et al., 2020; Duong et al., 2020; Dogan et al., 2020).

Досі лишається незрозумілим, чи менінгоенцефаліт є прямим наслідком інфікування ЦНС SARS-CoV-2, чи автоімунним постінфекційним наслідком. Так, за попередніми даними лікування SARS-CoV-1, виникнення церебральної інфекції можливе, хоча є доволі рідкісним явищем (Li et al., 2020). Розвиток неврологічних симптомів із підгострим початком через кілька днів після респіраторних ознак, які часто бувають легкими, свідчить про розвиток інфекційного ураження. З іншого боку, як зазначають дослідники, наявні дані про випадок автоімунного енцефаліту після ураження легень на тлі інфекції SARS-CoV-2.

*Діагностування*

Здебільшого при менінгоенцефаліті у пацієнтів переважають гострі/підгострі порушення когнітивних функцій і свідомості. Судомні/несудомні напади або акінетичний мутизм також можуть бути початковими симптомами.

Відстрочене відлучення пацієнта від штучної вентиляції легень (ШВЛ) або стійкий делірій після екстубації, імовірно, можуть свідчити про неврологічні порушення.

Специфічних даних під час проведення МРТ не виявляють. При ЕЕГ-дослідження фіксують неспецифічні, вогнищеві та епілептиформні зміни. Під час дослідження спинномозкової рідини отримані результати варіювали від показників норми до лімфоцитарного плеоцитозу (> 100 клітин/мкл). Також можливе порушення гематоенцефалічного бар'єра. Пряме виявлення вірусного матеріалу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції рідко буває успішним. Важливо проводити стандартне діагностування для визначення патогенів, особливо вірусів герпесу. Аналіз на автоантитіла у сироватці крові та спинномозковій рідині проводять для виключення автоімунного енцефаліту.

*Терапія*

Якщо у пацієнта наявні негативні результати тестування на патогени, але симптоми зберігаються, можливо застосувати терапію метилпреднізолоном у високих дозах (1 г/добу) впродовж 3–5 днів. Є дані про успішні випадки подальшого використання процедури плазмаферезу.

### *Запальні (автоімунні) захворювання: синдром Гієна–Барре*

Гострий ідіопатичний поліневрит, — серйозне ускладнення інфекції COVID-19, що може виникнути протягом 5–10 днів після появи перших респіраторних симптомів.

Як зазначають дослідники, прояви цього синдрому варіюють від легких порушень чутливості до тяжкого тетрапарезу. Також є дані про ураження черепних нервів із двобічним паралічем лицьового нерва, паралічем очних м'язів або синдромом Міллера–Фішера. Часто швидкий прогресуючий перебіг синдрому Гієна–Барре призводить до розвитку дихальної недостатності та потреби у вентиляції легень.

*Діагностування*

На ЕЕГ зазвичай домінує демієлінізувальний патерн ураження, хоча також можуть бути аксональні процеси. Дослідження спинномозкової рідини необхідне для виключення інфекційної етіології. Здебільшого за синдрому Гієна–Барре розвивається цитоальбумінова дисоціація. Таким пацієнтам рекомендовано виконати серологічне дослідження на наявність антитіл до гангліозидів.

Автори зазначають, що внутрішньовенне (в/в) застосування імуноглобулінів та процедури плазмаферезу слід розглядати як еквівалентні терапевтичні заходи у пацієнтів із синдромом Гієна–Барре й розпочинати негайно.

Є дані про випадки синдрому Гієна–Барре у пацієнтів, інфікованих COVID-19 (Alberti et al., 2020; Arnaud et al., 2020; Camdessanche et al., 2020; Gutierrez-Ortiz et al., 2020). Як і за інших вірусних захворювань, можна припустити постінфекційне походження цього синдрому, хоча латентний період між початковими ознаками COVID-19 та його розвитком є дуже коротким.

Переважно неврологічні симптоми виникають упродовж 5–10 днів після встановлення діагнозу COVID-19, проте синдром Гієна–Барре може розвинутися і через кілька тижнів після інфікування. Через ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема дихальної недостатності та кардіальних аритмій, рекомендовано проводити термінове діагностування та інтенсивну терапію. Нині немає підтверджень щодо зв'язку між тяжкістю захворювання на COVID-19 та розвитком чи перебігом синдрому Гієна–Барре. У деяких випадках діагноз COVID-19 встановлювали ретроспективно. Отже, в разі кожного нового випадку синдрому Гієна–Барре рекомендовано виконувати відповідний тест на SARS-CoV-2. Під час дослідження спинномозкової рідини, як правило, виявляють підвищення рівня загального білка та в межах норми або дещо збільшену кількість клітин (0–10 клітин/мкл).

Інтратекальний синтез імуноглобулінів та ізольовані олігоклональні смуги є нетиповими. Тому, як зазначають дослідники, необхідно провести серологічне тестування на антитіла до гангліозидів, особливо в разі ураження черепних нервів.

*Терапія*

Лікування пацієнтів із синдромом Гієна–Барре на тлі COVID-19 не відрізняється від стандартного лікування за цього синдрому. Здебільшого призначають в/в введення імуноглобулінів (0,4 г/кг маси тіла), хоча вважається, що ефективність плазмаферезу є еквівалентною. Як зазначають автори, необхідно уникати використання кортикостероїдів.

### *Гострий дисемінований енцефаломієліт*

Наявність нових мультифокальних неврологічних симптомів у пацієнтів свідчить про розвиток гострого дисемінованого енцефаломієліту. Клінічні ознаки цього захворювання дуже варіюють. Зокрема, можуть розвиватися як виразні фокальні неврологічні порушення (неврит зорового нерва, тяжкий парез), так і підгострий енцефалопатичний синдром.

*Діагностування*

У разі підозри на гострий дисемінований енцефаломієліт необхідно провести негайне діагностування, наприклад МРТ та аналіз спинномозкової рідини. Введення контрастної речовини допомагає встановити типові запальні ураження структур у хребетному каналі та базальних гангліях. Для виявлення гострого геморагічного лейкоенцефаліту слід проводити МРТ з імпульсною послідовністю, чутливою до крові (T2* градієнтне ехо або SWI-зображення, зважені за магнітною сприйнятливістю) (Reichard et al., 2020; Poyiadji et al., 2020).

Під час дослідження спинномозкової рідини зазвичай виявляють плеоцитоз (< 100 клітин/мкл), а іноді — незначне порушення гематоенцефалічного бар'єра. Ізольовані олігоклональні смуги у спинномозковій рідині є рідкісними. За дослідження спинномозкової рідини (навіть у разі отримання показників, які відповідають нормі) не слід виключати діагнозу гострого дисемінованого енцефаломієліту. Таким пацієнтам слід провести тестування на антитіла до аквапорину-4 або мієлін-олігодендроцитарного глікопротеїну для виявлення початкових ознак захворювання зі спектра оптиконевромієліту або енцефаломієліту, пов'язаного зі згаданими антитілами, відповідно.

*Терапія*

Лікування гострого дисемінованого енцефаломієліту, як зазначають автори, має поєднувати 3–5-денний курс метилпреднізолону в/в у дозуванні 1 г/добу. У разі, якщо симптоми не зникають, необхідне в/в введення імуноглобулінів. Гострий дисемінований енцефаломієліт також може виникати як рідкісне ускладнення після інфікування COVID-19 або вакцинації та здебільшого характеризується монофазним перебігом.

Натепер є небагато даних про випадки цього захворювання у контексті COVID-19 (Novi et al., 2020; Parsons et al., 2020). Як зазначають дослідники, переважно це особи середнього та похилого віку.

Щодо терапевтичної тактики — таким пацієнтам рекомендовано введення кортикостероїдів у високих дозах (1–2 г на добу) в/в упродовж 3–5 днів. За недостатньої відповіді на стероїдну терапію доцільно застосовувати імуноглобуліни в/в (0,4 г/кг маси тіла).

## Ризик інфікування COVID-19 на тлі імунотерапії

На підставі наявних натепер даних неможливо дійти однозначного висновку, чи пов'язана імунотерапія з підвищеним ризиком COVID-19 або гіршим прогнозом перебігу хвороби (Barzegar et al., 2020; Borriello, Ianniello, 2020; Foerch et al., 2020; Maghzi et al., 2020). Тож імунотерапію рекомендовано продовжувати. Для оцінювання ймовірності інфікування кожного конкретного пацієнта слід зважати на індивідуальні чинники ризику, як-от вік, регіональна захворюваність і поширеність COVID-19, а за окремих випадків вдаватись до стратегії деескалації, зокрема до зміни терапії або подовження інтервалів між застосуванням препарату.

Щодо розсіяного склерозу, за епідеміологічними даними, отриманими у регіональних центрах Італії та Чилі, було виявлено низьку частоту інфікування COVID-19 у цих популяціях осіб (Sormani, 2020; Ciampi et al., 2020). Наприклад, у понад 2 тис. пацієнтів із захворюваннями зі спектра оптиконевромієліту, які отримували відповідну імунотерапію в Китаї, лише двоє інфікувалися COVID-19 (Fan et al., 2020).

Вчені наголошують, що в разі зараження COVID-19 слід брати до уваги активність основного неврологічного захворювання у пацієнта та попередній курс лікування, а імунотерапію за потреби призупиняти.

У таблиці наведено найпоширеніші методи імунотерапії, які нині використовують у пацієнтів із неврологічними розладами, а також рекомендації в період пандемії та за перебігу COVID-19 у гострій формі.

## Цереброваскулярні захворювання

### *SARS-CoV-2 як чинник ризику інсульту*

Ішемічні інсульти та внутрішньомозкові крововиливи (рідше), що трапляються у пацієнтів із COVID-19, пов'язані з тяжчим перебігом хвороби.

На думку авторів, під час лікування таких пацієнтів важливо виявити можливі цереброваскулярні ускладнення та негайно розпочати необхідні діагностичні процедури. У разі підтвердженої або підозрюваної інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів із гострим інсультом діагностування та лікування мають бути такими самими, як в осіб, що перенесли інсульт, за умови дотримання відповідних запобіжних заходів.

Згідно з даними кількох серій випадків, частота розвитку ішемічного інсульту в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 потрапляє до діапазону від 1,6 до 5,0 %. Наприклад, поширеність ішемічного інсульту становила 3 із 184 (1,6 %) у серії випадків у Нідерландах; 9 із 362 (2,5 %) — в Італії та 6 із 214 (2,8 %) і 11 із 221 (5 %) у двох серіях випадків у Китаї (Klok et al., 2020; Mao et al., 2020; Li et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Кількість цереброваскулярних подій була більшою у пацієнтів із тяжкими респіраторними порушеннями. Окрім того, в осіб із цереброваскулярними ускладненнями часто спостерігали типові судинні чинники ризику.

Відповідно до результатів ретроспективного когортного дослідження, в осіб з інфекцією SARS-CoV-2 виявлено вищий ризик розвитку гострого ішемічного інсульту, ніж у пацієнтів, що захворіли на грип (Merkler et al., 2020).

А за результатами подальшого аналізу, інсульти фіксували у 32 (0,9 %) із 3 556 госпіталізованих пацієнтів із SARS-CoV-2. Симптоми інсульту, відповідно до отриманих даних, були причиною первинної госпіталізації у 14 пацієнтів (0,4 %) із 3 556 [*www.medrxiv.org*].

Отже, вчені дійшли висновку, що частота розвитку інсультів загалом перебуває у діапазоні, характерному для пацієнтів із тяжкими інфекційними захворюваннями. Наявні на сьогодні показники не вказують на причинно-наслідковий зв'язок підвищеного ризику інсульту та інфекції SARS-CoV-2, хоча така кореляція можлива.

Так, внаслідок аналізу серії випадків (n = 5) у США було отримано дані пацієнтів молодого віку з інсультом та оклюзією великих судин, у яких застосовували тромбектомію (Yhagi et al., 2020).

Здебільшого, як зазначають дослідники, в них не спостерігали виразних респіраторних симптомів. Крім того, є дані про виникнення внутрішньомозкових крововиливів у пацієнтів із COVID-19, але вони обмежені й не дають змоги достовірно оцінити частоту цих випадків (Mao et al., 2020).

У пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями, як правило, в анамнезі було виявлено більшу ймовірність тяжчого перебігу інфекції COVID-19. За результатами метааналізу наявних досліджень, у цій популяції інсульт в анамнезі корелював зі зростанням ризику тяжкого перебігу хвороби та тенденцією до вищої смертності у 2,5 раза (Oxley et al., 2020).

### *Вплив SARS-CoV-2 на догляд за пацієнтами після інсульту*

Пандемія COVID-19 позначилася на організації медичної допомоги пацієнтам з інсультом у всьому світі. Важливу роль у цьому контексті відіграють два чинники:

1. Ресурси для надання невідкладної допомоги пацієнтам з інсультами у багатьох регіонах були перерозподілені на користь осіб із COVID-19.
2. Через пандемію COVID-19 кількість госпіталізованих пацієнтів з інсультом зменшилася.

**Таблиця. Найпоширеніші методи імунотерапії у пацієнтів із неврологічними розладами та рекомендації щодо їх застосування в період пандемії COVID-19**

| Препарат | Нозологія | Загальні рекомендації у період пандемії COVID-19 | Специфічні рекомендації за інфікування COVID-19 |
|---|---|---|---|
| ***Лікарські засоби, що інгібують синтез ДНК*** | | | |
| Азатіоприн | Міастенія гравіс, ЗСОНМ, ПХПРС, ІЗМ, васкуліт, нейросаркоїдоз | Продовження терапії | Припинення терапії |
| Метотрексат | Міастенія гравіс, ЗСОНМ, ПХПРС, ІЗМ, васкуліт, нейросаркоїдоз | Продовження терапії | Припинення терапії |
| Циклофосфамід | ПХПРС, васкуліт, колагенові судинні захворювання | Продовження за деескалації терапії | Припинення терапії |
| Мітоксантрон | ВХПРС | Альтернативні методи лікування в разі довготривалої стабільної хвороби: зменшення дози або скасування | Припинення терапії |
| Терифлуномід | РРРС | Продовження терапії | Продовження, у разі розвитку тяжкої лімфопенії — припинення терапії |
| Мікофенолату мофетил | Міастенія гравіс, ЗСОНМ, ПХПРС, ІЗМ, васкуліт, нейросаркоїдоз | Продовження терапії | Продовження, у разі розвитку тяжкої лімфопенії — припинення терапії |
| Кладрибін | РРРС | Відстрочення наступного курсу лікування | Припинення, пошук альтернативних методів терапії |
| ***Стратегії деплеції імунокомпетентних клітин*** | | | |
| Ритуксимаб | Міастенія гравіс, ЗСОНМ, ПХПРС, ІЗМ, автоімунний енцефаліт, васкуліт ЦНС, ХЗДП | Відстрочення наступного курсу лікування; моніторинг CD19-B-клітин | Припинення, пошук альтернативних методів терапії |
| Окрелізумаб | РРРС, ПХПРС | Відстрочення наступного курсу лікування; моніторинг CD19-B-клітин | Припинення, пошук альтернативних методів терапії |
| Інебілізумаб | ЗСОНМ | Відстрочення наступного курсу лікування; моніторинг CD19-B-клітин | Припинення, пошук альтернативних методів терапії |
| Алемтузумаб | РРРС | Відстрочення наступного курсу лікування; моніторинг CD19-B-клітин | Припинення, пошук альтернативних методів терапії |
| ***Секвестрація лейкоцитів*** | | | |
| Фінголімод/озанімод | РРРС | Продовження терапії | Продовження або припинення терапії на декілька тижнів |
| Сипонімод | ВХПРС | Продовження чи відстрочення наступного курсу лікування | Продовження або припинення терапії на декілька тижнів |
| Наталізумаб | РРРС | Продовження чи відстрочення курсу лікування | Продовження чи відстрочення курсу лікування |

*Продовження таблиці*

| Препарат | Нозологія | Загальні рекомендації у період пандемії COVID-19 | Специфічні рекомендації за інфікування COVID-19 |
|---|---|---|---|
| ***Препарати з плейотропним та імуномодулювальним ефектами*** | | | |
| Глатирамеру ацетат | РРРС | Продовження терапії | Продовження терапії |
| Диметилфумарат | РРРС | Продовження, у разі розвитку тяжкої лімфопенії — припинення терапії | Продовження, у разі розвитку тяжкої лімфопенії — припинення терапії |
| ***Цитокінова терапія*** | | | |
| Інтерферон β | РРРС, ВХПРС | Продовження терапії | Продовження терапії |
| Тоцилізумаб/ сатралізумаб | ЗСОНМ | Продовження терапії | Продовження терапії |
| ***Інгібітор комплементу*** | | | |
| Екулізумаб | Міастенія гравіс, ЗСОНМ | Продовження терапії | Продовження терапії |
| ***Інгібітор внутрішньоклітинного шляху*** | | | |
| Циклоспорин А | Міастенія гравіс, ІЗМ | Продовження терапії | Продовження терапії, зниження дозування |
| ***Інтенсивна терапія*** | | | |
| Стероїдна пульс-терапія | РС, міастенія гравіс, ЗСОНМ, ПХПРС, ІЗМ, автоімунний енцефаліт, васкуліт, нейросаркоїдоз | Застосування лише за високої активності хвороби | Припинення терапії або зниження дозування |
| Тривала терапія глюкокортикостероїдами | ЗСОНМ, ПХПРС, ІЗМ, автоімунний енцефаліт, ХЗДП, васкуліт, нейросаркоїдоз | Зниження дозування | Зниження дозування при стабільній хворобі |
| Імуноглобулін в/в | Міастенія гравіс, ІЗМ, ХЗДП, синдром Гієна–Барре | Продовження чи відстрочення курсу лікування | Продовження чи відстрочення курсу лікування |
| Плазмаферез/ імуносорбція | РС, міастенія гравіс, ЗСОНМ, автоімунний енцефаліт, ІЗМ, синдром Гієна–Барре | Продовження терапії | Продовження терапії |

Примітки: РС — розсіяний склероз; ПХПРС — первинний хронічний прогресуючий розсіяний склероз, ВХПРС — вторинний хронічний прогресуючий розсіяний склероз, РРРС — рецидивно-ремітивний розсіяний склероз, ІЗМ — ідіопатична запальна міопатія; ЗСОНМ — захворювання зі спектра оптиконевромієліту.

Адаптовано згідно з Berlit P. et al. «Neurological manifestations of COVID-19» — guideline of the German society of neurology. *Neurological Research and Practice*. 2020. Vol. 2, № 51. P. 1–14.

У Франції в березні 2020 р. порівняно з попереднім роком зафіксували на 40, 41 і 33 % менше випадків інсульту, застосування внутрішньовенного тромболізису та тромбектомії відповідно (Aggarwal et al., 2020).

Схожі дані мали в Італії, де кількість госпіталізованих пацієнтів з інсультом зменшилася на 50 %, а осіб, яким виконали тромболізис, — на 25 % (Pop et al., 2020).

У Китаї такі показники становили 40 і 25 % відповідно (Baracchini et al., 2020). Як вважають учені, основною причиною цього є побоювання пацієнтів інфікуватися за стаціонарного лікування.

### *Діагностування*

В разі виникнення клінічних ознак і симптомів інсульту слід негайно звертатися по допомогу до невролога та провести відповідне діагностичне обстеження за допомогою КТ або МРТ. Крім того, такі пацієнти мають пройти тестування на COVID-19. Доцільно спеціально використовувати КТ-сканер виключно для діагностування осіб із інфекцією SARS-CoV-2, щоб мінімізувати можливість зараження. Пацієнти із SARS-CoV-2, особливо ті, які мають супутні захворювання, становлять групу ризику розвитку цереброваскулярних ускладнень. Щоб зменшити ймовірність інфікування, як зазначають дослідники, кількість медичного персоналу має бути обмеженою. До того ж важливим є створення постійної за складом інсультної бригади для надання відповідної медичної допомоги пацієнтам із COVID-19.

Серед стандартних запобіжних заходів обов'язкове носіння захисних масок, відповідного одягу та ін. Для запобігання інфікуванню інших пацієнтів осіб із COVID-19 треба ізолювати. Зокрема, для осіб із цереброваскулярними захворюваннями та SARS-CoV-2 мають бути виділені та зарезервовані окремі палати. Власне, догляд за такими пацієнтами слід координувати на міждисциплінарній основі з усіма залученими відділеннями лікарняної допомоги (Zhao et al., 2020).

Особи із цереброваскулярними захворюваннями без підтвердженої хвороби COVID-19 мають пройти тестування на SARS-CoV-2 для раннього виявлення інфекції та запровадження відповідних ізоляційних заходів. Власне, застосування телемедицини може знизити ризик інфікування завдяки зменшенню потреби в транспортуванні таких пацієнтів.

### *Терапія*

Автори наголошують, що пацієнти із COVID-19, які перенесли інсульт, мають отримувати невідкладну терапію із застосуванням в/в тромболізису або тромбектомії за наявності показань.

Ургентне лікування пацієнтів після тяжкого інсульту має бути безперервним, із дотриманням запобіжних заходів. Це стосується і проведення тромбектомії за співпраці з неврологами, інтервенційними нейрорадіологами, анестезіологами та медсестрами через близькість до пацієнта та ризик поширення інфекції.

Нині є рекомендації низки професійних товариств зі згаданої тематики, де йдеться про контроль кожного пацієнта з підозрою на COVID-19. Зокрема, це негайне тестування на наявність COVID-19, надання переваги інтубаційній анестезії, застосування відеоларингоскопічної інтубації, зменшення кількості залучених медичних працівників і використання засобів індивідуального захисту для пацієнтів і лікарів (Leira et al., 2020; Yang et al., 2020; Khosravani et al., 2020).

Осіб, госпіталізованих із гострим інсультом або внутрішньомозковим крововиливом, у яких діагностовано або запідозрено інфекцію SARS-CoV-2, як зазначають дослідники, необхідно негайно ізолювати. Рішення про те, чи треба лікувати пацієнтів у відділенні неврологічного інсульту чи в палаті, призначеній для догляду осіб із COVID-19 із відповідними засобами моніторингу, слід приймати у кожній клінічній ситуації окремо, залежно від умов лікарні, а також індивідуальних особливостей пацієнта.

Навіть за нинішніх складних умов якість медичної допомоги особам із цереброваскулярними захворюваннями має відповідати високому рівню. Оскільки інсульт часто асоціюється із драматичними клінічними наслідками та є однією з основних причин стійкої інвалідизації або смерті. Тому в лікарнях необхідно вживати відповідних організаційних заходів для продовження забезпечення належного догляду пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями навіть за особливих умов пандемії COVID-19.

## Епілепсія та епілептичні напади у дорослих із COVID-19

### *Визначення та класифікація*

Як зазначають автори, насамперед слід виокремити щонайменше дві клінічні ситуації, за яких епілепсія та COVID-19 можуть перетинатися:

1) поява перших судом у пацієнтів із COVID-19;

2) розвиток COVID-19 у пацієнта з підтвердженою епілепсією (частота — 0,6–0,7 % у популяції).

Відомо, що епілептичні судоми можуть виникати впродовж семи днів після гострої черепно-мозкової травми (Beghi et al., 2010).

За менінгоенцефаліту цей період буває довшим, оскільки хвороба може залишатися активною протягом тривалішого часу. Також судоми можуть виникати за наявної епілепсії іншої етіології.

Епілептичні напади на тлі COVID-19 бувають гострими симптоматичними (як первинне ураження ЦНС унаслідок інфекції SARS-CoV-2), а також за екстракорпоральної мембранної оксигенації. Зокрема, епілептичні напади можуть бути рецидивними або повторюваними (French et al., 2020; Karimi et al., 2020). У пацієнтів із COVID-19, як зазначають дослідники, епілептичні напади є рідкісними.

Під час спостереження за 300 пацієнтами із COVID-19 у тяжкому стані L. Lu et al. (2019) не виявили гострих симптоматичних епілептичних нападів. У дослідженні за участю 214 осіб із COVID-19 (41 % із них перебували у тяжкому стані відповідно до респіраторних критеріїв) лише в одного пацієнта (0,5 %) зафіксували симптоматичний епілептичний напад (Mao et al., 2020). Крім того, дослідники зауважили, що за епідемії атипової пневмонії пацієнти із хронічною епілепсією мали обмежений доступ до лікарів і медикаментів (Lai et al., 2005).

Тому для осіб із підтвердженою епілепсією важливо забезпечити постійний доступ до амбулаторної неврологічної допомоги та своєчасного отримання протиепілептичних препаратів (ПЕП) для запобігання перериванню лікування (French et al., 2020).

### *Діагностування*

Якщо у пацієнтів із COVID-19 виявлено епілептичні напади або епілептичний статус, слід визначити, чи виникли вони вперше, чи є рецидивом епілепсії, що розвинулася раніше.

Наприклад, у разі порушення свідомості неясного походження рекомендовано провести ЕЕГ для встановлення характерної для епілепсії активності, зокрема її локалізації, а також підтвердження або виключення неконвульсивного епілептичного статусу.

У пацієнтів із підозрою на COVID-19 не слід проводити гіпервентиляцію, щоб забезпечити низький рівень утворення аерозолю та запобігти дестабілізувальним ефектам. Для контролю терапії корисним може бути ЕЕГ-моніторинг, особливо за відсутності епілептичних судом.

Візуалізацію, як зазначають дослідники, використовують для виявлення епілептогенних уражень та ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску, зокрема при енцефаліті, внутрішньомозковому крововиливі або гострому ішемічному інсульті.

Зазвичай у гострій клінічній ситуації виконують КТ. Якщо цієї процедури недостатньо, рекомендовано провести МРТ (завдяки її високій чутливості) для виявлення епілептогенних уражень і процесів.

На додаток до загальних лабораторних досліджень для пацієнтів із COVID-19 обов'язковою є оцінювання концентрації ПЕП у сироватці крові (за підтвердженої епілепсії).

Біохімічний аналіз крові також використовують для виключення інших причин виникнення гострих симптоматичних епілептичних нападів. У разі, якщо судоми розвинулися внаслідок інфікування збудником COVID-19, для виключення або підтвердження менінгоенцефаліту (як причини їхньої появи) здійснюють дослідження спинномозкової рідини.

### *Терапія*

У пацієнтів із COVID-19 і гострими симптоматичними епілептичними нападами або епілептичним статусом терапію проводять відповідно до рекомендацій Німецького товариства неврологів (DGN, 2020) (Elger et al., 2020; Rosenow et al., 2020).

За епілептичного статусу насамперед призначають бензодіазепіни. А за наявності окремих нападів із подальшим повним видужанням, як правило, достатньо терапії швидкодіючим та ефективним ПЕП.

Вчені наголошують, що під час протиепілептичної терапії або за підтвердженої раніше епілепсії зі зростанням частоти нападів слід брати до уваги взаємодію ПЕП із ліками, які застосовують для лікування COVID-19 (Pilotto et al., 2020).

Пацієнтам з епілептичними нападами, асоційованими з лихоманкою, необхідно призначати нестероїдні протизапальні препарати, наприклад парацетамол.

## Хемосенсорні розлади при COVID-19

### *Визначення та класифікація*

Інфікування SARS-CoV-2 може призвести до розвитку хемосенсорних розладів: гіпосмії (погіршення нюху) та часто аносмії (втрати нюху).

Повна аносмія означає абсолютну втрату нюхової здатності, тоді як функціональна — її виразне обмеження. За паросмії відбувається зміна сприйняття запахів. Агевзія є повною втратою відчуття смаку, тоді як гіпогевзія — його зменшення (Hummel et al., 2017).

Вчені вважають, що порушення нюху може передувати іншим симптомам COVID-19 і тому має важливе епідеміологічне значення. Нюховий розлад за цього захворювання переважно є тимчасовим. Якщо функція нюху не нормалізується впродовж 3–4 тижнів, рекомендовано виконати неврологічне обстеження та дослідження ЛОР-органів із подальшим діагностуванням.

Порушення нюху, спричинені вірусними (грипозними) інфекціями верхніх дихальних шляхів, відомі як постінфекційна аносмія. Її було описано в контексті інфікування респіраторними вірусами, зокрема з адено- та риновірусами (Konstantinidis et al., 2006; Arbour et al., 2000; Sugiura et al., 2020).

За інфекції SARS-CoV-2, на відміну від багатьох інших респіраторних вірусів, нюховий розлад здебільшого не асоційований із симптомами риніту. Переважно у цьому контексті експерти обговорюють прямі шкідливі ефекти SARS-CoV-2 на нюхову систему. Коронавірус нейротропний і буває нейроінвазивним, тож порушення нюху в разі COVID-19 може відображати пряме ураження SARS-CoV-2 на рівні нюхового епітелію/тракту або свідчити про масштабніше пошкодження ЦНС через нюховий нерв, як це було продемонстровано для інших вірусів (Kirschenbaum et al., 2020; van Riel et al., 2015).

Уперше L. Mao et al. (2020) описали неврологічні симптоми у пацієнтів із COVID-19, зокрема з порушеннями нюху в 11 із 214 пацієнтів (5 %). Далі такі повідомлення про розлади нюху та смаку на тлі COVID-19 почастішали. Проте ці дані є вкрай неоднорідними, оскільки серед попередніх, швидко опублікованих під час пандемії результатів, були і доволі суперечливі.

Серед наявних сьогодні даних можна виокремити деякі важливі моменти. Зокрема, розлади нюху та смаку є поширеними за COVID-19 та проявляються переважно в разі помірно прогресуючого перебігу хвороби, частіше у молодих осіб і здебільшого серед жінок, аніж у чоловіків. Такі порушення можуть бути навіть першим (зрідка єдиним) симптомом COVID-19.

Нюхові розлади за COVID-19 часто не асоційовані із симптомами риніту (наприклад, чхання, ринорея, закладеність носа, непрохідність носових пазух) і відрізняються феноменологічно, а можливо, і патофізіологічно від інших постуральних порушень нюху. Відомо, що паросмії можуть виникати як під час хвороби, так і за фази відновлення.

Як наголошують дослідники, новий епізод нюхового розладу/аносмії, що виникає під час пандемії, має стати безпосередньою причиною для самоізоляції/карантину, тестування на SARS-CoV-2 та використання засобів індивідуального захисту.

### *Діагностування*

В умовах пандемії раптова втрата нюху в пацієнтів без закладеності носа має специфічність 97 % і чутливість 65 % для підтвердження COVID-19 (Haehner et al., 2020).

Зважаючи на важливість контролю за поширеністю SARS-CoV-2 на тлі пандемії та з епідеміологічного погляду, особливого значення набувають такі чинники, як анамнез, відстеження комунікацій, запобіжні заходи для контактних осіб. Самостійне виявлення розладів нюху або смаку лише обмежено корелює з об'єктивними результатами (Whitcroft et al., 2019).

Через ризик впливу на дослідника та досить низьку індивідуальну значущість для пацієнтів хемосенсорне тестування зазвичай не використовують за гострих клінічних ситуацій (Dietz et al., 2020).

### *Дослідження та клінічна оцінка*

Перебіг розладів нюху та смаку на тлі COVID-19 зазвичай сприятливий: більшість пацієнтів повідомляє про повне або значне поліпшення стану протягом 2–3 тижнів. Відомо, що приблизно

у 10–20 % випадків обмеження нюху і смаку зберігаються. Тож прогноз, імовірно, буде сприятливішим, ніж у разі поствірусних нюхових порушень іншого походження. За даними дослідження, поліпшення стану протягом року фіксували у 80 % пацієнтів після нюхового розладу на тлі респіраторного вірусу (Lee et al., 2014).

У межах інших досліджень, у яких оцінювали нюхову здатність, приблизно впродовж такого періоду зареєстровано зменшення поствірусного порушення нюху на 30 % (Reden et al., 2006).

Якщо нюховий розлад на тлі COVID-19 не регресує значною мірою протягом чотирьох тижнів, слід провести неврологічне дослідження та обстеження ЛОР-органів, зокрема зі збором анамнезу (із вивченням конкуруючих/альтернативних причин), зазвичай після негативного результату тесту шляхом мазка із ротоглотки. Також клінічне оцінювання охоплює нюхову й смакову проби з додатковим лабораторним діагностуванням, візуалізацією та ендоскопією.

У разі, якщо нюховий розлад зберігається впродовж тривалішого періоду часу, можна розглянути проведення терапії з послідовним, структурованим «нюховим тренуванням» (Hüttenbrink et al., 2020).

## Нервові та м'язові порушення

За деякими даними, пацієнти з нервово-м'язовими ураженнями, які страждають на інфекцію SARS-CoV-2, не потрапляють до групи дуже високого ризику. Міалгія, слабкість і гіперкреатинкіназемія є найпоширенішими (у 40–70 %) ознаками ураження скелетних м'язів у популяції пацієнтів із COVID-19 (Wang et al., 2020; Guan et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Під час спостереження 1099 пацієнтів із COVID-19 рабдоміоліз виявили у 0,2 %, підвищений рівень креатинкінази — у 13,7 %, із них у 30 % випадків — через 1–2 дні (Jin and Tong, 2020).

Наразі доступний лише один клінічний звіт про випадок міозиту, пов'язаного з SARS-CoV-2 (Beydon et al., 2020).

В Італії через 5–7 днів після початку фебрильної інфекції SARS-CoV-2 було зареєстровано трьох пацієнтів із початковою маніфестацією міастенії гравіс, асоційованої з позитивним результатом на антитіла до ацетилхолінових рецепторів (Resivo et al., 2020).

Погіршення раніше підтвердженого нервово-м'язового захворювання на тлі COVID-19 описано для бічного аміотрофічного склерозу та міастенії (Alberti et al., 2020).

### *Периферична нервова система*

На сьогодні доступні дані про окремі та невеликі серії випадків синдрому Гієна–Барре, спричиненого SARS-CoV-2 (Toscano et al., 2020; Zhao et al., 2020). Зокрема, є кілька повідомлень про пацієнтів із синдромом Міллера–Фішера (Gutiérrez-Ortiz et al., 2020).

Щодо хронічної запальної демієлінізувальної полінейропатії на тлі SARS-CoV-2 — таких даних нині немає (Alberti et al., 2020).

Інфекція COVID-19, що потребує інтенсивної терапії з інвазивною вентиляцією, може призводити до розвитку так званої слабкості, яка виникає у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, а також характеризується клінічною картиною, за якої переплітаються полінейропатія та міопатія критичних станів (van Gassel et al., 2020).

Частота розвитку подібної слабкості зростає із тяжкістю і тривалістю інтенсивної терапії та ускладнюється сепсисом, поліорганною недостатністю і гіперглікемією, потребує застосування парентерального харчування та певних ліків, як-от седативні засоби, антибіотики, кортикостероїди, міорелаксанти. Цій клінічній картині притаманні ослаблення та атрофія всієї мускулатури, зокрема з дихальними м'язами, а також сенсорні порушення.

### *Діагностування*

В амбулаторних умовах стандартне діагностування нервово-м'язових захворювань у пацієнтів із COVID-19, зокрема збір анамнезу, клінічне оцінювання, електроміографія, аналіз швидкості нервової провідності, обстеження легень, визначення рівня активності креатинкінази, а в окремих випадках — біохімічний аналіз спинномозкової рідини, має відбуватися за відповідних запобіжних

заходів. Оскільки МРТ м'язів поєднується з підвищеним ризиком для пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії, то її застосовують нечасто. У разі потреби можливо розглянути сонографічне дослідження м'язів. Зрідка може бути рекомендована біопсія м'язів.

### *Терапія*

Лікування запальних/автоімунних захворювань, що уражають м'язи, нервово-м'язовий апарат і периферичні нерви, в осіб із COVID-19 необхідно здійснювати відповідно до чинних рекомендацій, зокрема плазмаферез і використання імуноглобулінів.

Симптоматичну (піридостигмін, 3,4-діамінопіридин/ампіридин) та імуномодулювальну терапію (екулізумаб) можливо продовжувати, зважаючи на індивідуальне співвідношення користі й ризику. Застосування ритуксимабу або початок тривалої пероральної імуносупресивної терапії слід відкласти через клінічний стан пацієнта та анамнезі (Solé et al., 2020).

## Надання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19 при неврологічних критичних станах

Кількість повідомлень про тяжкі неврологічні ураження, як-от енцефаліт/менінгоенцефаліт, енцефалопатія, епілептичний статус, ішемічні/геморагічні інсульти, тяжкі нейропатії (синдром Гієна–Барре) тощо, на тлі COVID-19 зростає, що робить цю проблему особливо актуальною за інтенсивної терапії критичних станів у неврології.

Вчені зазначають, що нервова система за інфікування SARS-CoV-2 може бути задіяна як безпосередньо, так і опосередковано (частіше). Це важливо для прийняття діагностичних і терапевтичних рішень, а також для визначення прогнозу хвороби. Досконале знання аспектів неврологічної патології також може допомогти при виборі підтримувальних методів інтенсивної терапії. Так, деякі стратегії лікування, зокрема екстракорпоральна мембранна оксигенація, можуть бути несприятливими для осіб, що перенесли великий інфаркт мозку. Неврологічні ознаки COVID-19 нерідко лишаються замаскованими в пацієнтів із тяжким ураженням легень під час проведення інтенсивної терапії. Отже, як зазначають дослідники, необхідно терміново визначити, чи залучено до патологічного процесу центральну або периферичну нервові системи.

Інвазивна вентиляція з позитивним тиском наприкінці видиху, пермісивною гіперкапнією або у положенні лежачи на животі може призвести до підвищення внутрішньочерепного тиску, але все ж є необхідною (Rajajee et al., 2008; Boone et al., 2017; Chen et al., 2018).

У разі підозри на ураження головного чи спинного мозку в осіб із COVID-19 слід провести КТ або МРТ. Деяким пацієнтам, яких неможливо ретельно обстежити через проведення інтенсивної терапії та/або аналгезії та седації, із профілактичною метою можна рекомендувати КТ головного мозку перед виконанням екстракорпоральної мембранної оксигенації.

Крім звичайного діагностування інфекції SARS-CoV-2, у пацієнтів також слід проводити дослідження спинномозкової рідини методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, якщо є клінічна підозра на енцефаліт, делірій або поліневрит і немає протипоказань для виконання люмбальної пункції. ЕЕГ є необхідною, якщо реакція пробудження незрозуміла, наявний делірій або ознаки судомного/несудомного епілептичного статусу (Yhagi et al., 2020; Sutter et al., 2018).

Мультимодальний нейромоніторинг, як-от визначення внутрішньочерепного тиску / церебрального перфузійного тиску, спектроскопія у ближній інфрачервоній частині спектра, транскраніальна доплерографія/дуплексне сканування, ультразвукове вимірювання діаметра оболонки зорового нерва, може бути корисним у пацієнтів із підвищеним внутрішньочерепним тиском (Le Roux et al., 2014).

*Підготувала* ***Олена Коробка***

*Оригінальний текст документа читайте на сайті www.dgn.org*