

Коронавірусна хвороба 2019: неврологічні аспекти (огляд літератури та власні дослідження)

В.В. Кузнецов, Н.О. Скачкова

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Резюме. У статті розглянуто основні шляхи проникнення коронавірусу в нервову систему та механізми розвитку основних неврологічних ускладнень COVID-19. Представлено попередні результати аналізу змін функціонального стану центральної нервової системи 36 пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією атеросклеротичного і гіпертонічного генезу 1-2-ї стадії до та через 3-4 місяці після COVID-19. Встановлено, що в пацієнтів, які перенесли COVID-19, спостерігається реорганізація біоелектричної активності головного мозку, яка характеризується збільшенням у загальній структурі ЕЕГ питомої ваги потужності в діапазоні повільних ритмів на тлі зниження потужності в діапазоні кіркових ритмів, та тенденція до зниження мозкового кровотоку в окремих судинах каротидного й вертебробазиліарного басейнів. Це визначає доцільність включення в комплексну систему постковідної реабілітації препаратів із мультимодальною вазоактивною та метаболічною дією.

Ключові слова: коронавірусна хвороба 2019, неврологічні ускладнення, біоелектрична активність головного мозку, мозковий кровотік.

У грудні 2019 року численні випадки пневмонії були зафіксовані в Ухані (Китай) і швидко поширилися в Європу, Америку та Азію. Підтверджено, що спалах був викликаний новим коронавірусом (CoV) [38]. При захворюванні на новий CoV спостерігалися симптоми, що нагадують симптоми важкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом SARS-CoV 2003 [37]. Новий вірус був названий SARS-CoV-2, а в лютому 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) назвала захворювання коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19) [29]. При математичному прогнозі епідеміологічної ситуації поширення COVID-19 у різних країнах, проведеному Коронавірусним дослідним центром університету Джона Хопкінса (США) і Boston Consulting Group, встановлено, що буде спостерігатися кілька піків захворюваності у 2020-2021 рр. [12]. SARS-CoV-2 являє собою оболонковий одноланцюговий РНК-вірус, який може передаватися від

людини до людини [8, 31]. SARS-CoV-2 приблизно на 50% генетично ідентичний MERS-CoV і приблизно на 79% — SARS-CoV, до якого він має схожу структуру рецептор-зв'язувального домену. Обидва віруси використовують один і той самий рецептор — ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ-2) [3, 35]. АПФ-2 представлений на клітинах дихального тракту, центральної нервової системи (ЦНС), нирок, серця, кишківника.

У публікаціях, присвячених неврологічним ускладненням COVID-19, виділяють 3 основні типи: ураження з боку центральної та периферичної нервової системи, а також м'язово-скелетної системи.

Шляхи потрапляння SARS-CoV-2 до ЦНС. Аналіз даних клінічних та експериментальних досліджень показав, що коронавірус може проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і мати нейроінвазивні властивості [19, 22]. На сучасному етапі досліджень розглядаються такі шляхи проникнення коронавірусу до ЦНС:

© В.В. Кузнецов, Н.О. Скачкова

1. Перший шлях — нюхові нерви. Інфекція через ґратчасту пластину та нюхову цибулину викликає інвазію SARS-CoV-2 в мозковий кардіореспіраторний центр, що сприяє розвитку рефрактерної дихальної недостатності, характерної для тяжкохворих на COVID-19 [15]. При цьому шляху проникнення MERS-CoV викликає ураження головного мозку із залученням і загибеллю нейронів таламуса й стовбура мозку [17].
2. Другий шлях проникнення вірусу до ЦНС — клітинна інвазія. Відбувається інфікування коронавірусом моноцитів і макрофагів, які проникають через ГЕБ і опосередковують нейроінвазію [7].
3. Третім шляхом нейроінвазії є ендотеліальні клітини. SARS-CoV-2 взаємодіє з двома типами рецепторів — ACE2 і CD209L [16, 21], з якими може проникати до ЦНС. Четвертим можливим шляхом проникнення вірусу є шлунково-кишковий тракт [3]. Коронавірус здатний вражати клітини кишківника і розмножуватися в них.

Неврологічні ускладнення COVID-19.

У міру прогресування пандемії COVID-19 збільшується кількість повідомлень про неврологічні прояви COVID-19 [30, 35, 36]. Клінічні прояви COVID-19, пов'язані із центральною нервовою системою, включають головний біль, запаморочення, атаксію, судоми [5, 6, 13].

Згідно з результатами ретроспективного аналізу клінічного оформлення COVID-19 у 214 хворих 36% із них мали неврологічні порушення, у 12,1% хворих відзначалися головні болі, запаморочення. На жаль, патофізіологічні механізми цих проявів не обговорювалися. У ретроспективному дослідженні 221 хворого з COVID-19 у 5% розвинувся гострий ішемічний інсульт (II), у 0,5% — крововилив у головний мозок [18]. За даними інших клінічних спостережень II був діагностований у 2,5%. Розвиток II при COVID-19 може бути зумовлений порушенням симпатoadреналової системи та механізмів авторегуляції мозкового кровотоку. Найчастіше інсульт виникає через один — три тижні після появи симптомів COVID-19, хоча в меншій частині пацієнтів інсульт був першим симптомом. Останнім часом відзначають розвиток II через 1-2 місяці після перенесеного COVID-19. У хворих з інсультом більш виражена гіперкоагуляція крові: підвищений вміст фібриногену і D-димеру.

COVID-19 викликає ендотеліальну дисфункцію, що пояснює основні системні прояви захворювання, включаючи гіперкоагуляцію та тромботичні ускладнення [24, 26, 32, 34]. Неадаптивна активність ренін-ангіотензинової системи, яка викликана SARS-CoV-2, також є важливим патогенетичним механізмом інсульту.

Дані автопсії, отримані протягом останнього часу, свідчать про пряму ендотеліальну інвазію SARS-CoV-2. Вірусні частинки виявляються при електронній мікроскопії в ендотелії. Ці чинники є причиною цереброваскулярних ускладнень, у тому числі інсульту.

Китайські медики провели ретроспективне дослідження 113 хворих на COVID-19 і визначили у 20 з них гіпоксичну енцефалопатію [9]. Гостру некротичну енцефалопатію у хворих на COVID-19 відзначали у 12% випадків. Вона зумовлена цитокиновим штормом, що призводить до порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру та пошкодження паренхіми мозку [28].

Найбільш характерними ураженнями ЦНС у хворих на COVID-19, які визначаються при проведенні нейровізуалізації, є симетричні, багатовогнищеві ураження з обов'язковим залученням зорового бугра [23]. Інші локалізації, які часто трапляються при COVID-19, включають стовбур мозку, білу речовину головного мозку та мозочок [23].

Використовуючи методику інтернет-дослідження за допомогою опитувань, при COVID-19 встановлено факт хемосенсорної дисфункції (порушення нюху та смаку — у 16 і 17% відповідно) [33]. Bagheri та співавт. відзначали в гострий період COVID-19 виникнення аносмії та гіпосмії в 76,24% випадків. Аносмія та дисгевзія — поширені ранні симптоми COVID-19, що виникають у понад 80% пацієнтів. Ці симптоми можуть стати початковим проявом COVID-19 і рідко бувають єдиним клінічним його проявом. Коронавірус може інфікувати периферичні нейрони, використовуючи клітинний механізм активації транспорту в ЦНС. В окремих пацієнтів із COVID-19 відзначається розвиток синдрому Гієна — Барре та полінейропатії [25, 27, 34].

У хворих на COVID-19 відмічається ушкодження скелетних м'язів — міалгії. Міалгії є одним із найпоширеніших перших симптомів коронавірусної хвороби. У повідомленні ВООЗ на підставі аналізу 56 тис. пацієнтів із

COVID-19 у Китаї показано, що м'язовий біль спостерігався в 15% випадків, в інших дослідженнях — у 36% випадків. Такий статистичний розкид, можливо, пояснюється різними термінами спостереження та тяжкістю захворювання. Особливості та тяжкість ураження м'язово-скелетної системи пов'язані зі ступенем дихальних розладів, станом гемодинаміки та порушенням функції стовбура головного мозку. Найбільш типовим при патогістологічному дослідженні був вогнищевий некроз міофібрил. На підставі цього було запропоновано гіпотезу про імуноопосередковане пошкодження м'язових волокон [20].

Таким чином, ураження центральної та периферичної нервової системи при зараженні COVID-19 поліморфні за клінічною симптоматикою та тяжкістю клінічних проявів.

Є дані про те, що після лікування від COVID-19 у головному мозку хворого можуть зберігатися фрагменти віріона (аналогія з вірусом простого герпесу). І якщо SARS-CoV-2 дійсно здатний зберігатися у вигляді неактивних фрагментів протягом тривалого часу, захворювання зможе рецидивувати в схильних осіб при виникненні несприятливих умов [11]. Це положення визначає актуальність проведення лонгітудинальних спостережень і вивчення віддалених неврологічних ускладнень в інфікованих івилікуваних пацієнтів.

Особливе місце в системі визначення патогенетичних механізмів дії COVID-19 посідають численні дослідження біоелектричної активності головного мозку. Аналіз стану біоелектричної активності головного мозку у хворих у гострий період COVID-19 проводився в багатьох клініках [10, 14]. У групі 380 хворих у 36% були констатовані аномальна фонова активність і загальне уповільнення частоти основних ритмів електроенцефалограми (ЕЕГ). Частка хворих з епілептиформними розрядами становила 20,3%. Однак частота нападів і епілептичного статусу за даними ЕЕГ становила 2,05 і 0,80% відповідно [14].

На підставі аналізу даних біоелектричної активності головного мозку пацієнтів, які перенесли COVID-19, виділено три основних типи змін ЕЕГ. При першому типі дифузні зміни відсутні. Знижено домінування альфаритму в потиличних ділянках (68%). Другий тип характеризується генералізованими

періодичними розрядами та латералізованими розрядами (12%). При третьому типі змін ЕЕГ спостерігаються вогнищеві та генералізовані зміни, епілептиформні розряди (10%). Превалюють фронтальні патерни ЕЕГ, що деякими дослідниками запропоновано використовувати як біомаркери енцефалопатії при COVID-19 [1].

Стратегія вирішення проблеми COVID-19 багатогранна та передбачає питання профілактики, розробки ефективних методів лікування й створення системи постковідної реабілітації.

Мета дослідження — аналіз постковідних змін функціонального стану центральної нервової системи та розробка фармакологічних шляхів попередження цих змін.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 36 пацієнтів із дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕП) атеросклеротичного та гіпертонічного генезу 1-2-ї стадії, що перебувають на обліку в групі лонгітудинального спостереження. Середній вік пацієнтів — $63,1 \pm 2,4$ року. У 2019-2020 рр. пацієнти проходили комплексне клініко-неврологічне обстеження, електроенцефалографію (18-канальний електроенцефалограф Nihon Kohden, Японія), дуплексне сканування судин шії та голови на приладі Toshiba Arlio 300 (Японія). Повторне обстеження було проведено у 2020-2021 рр. через 3-4 місяці після перенесеної коронавірусної хвороби 2019.

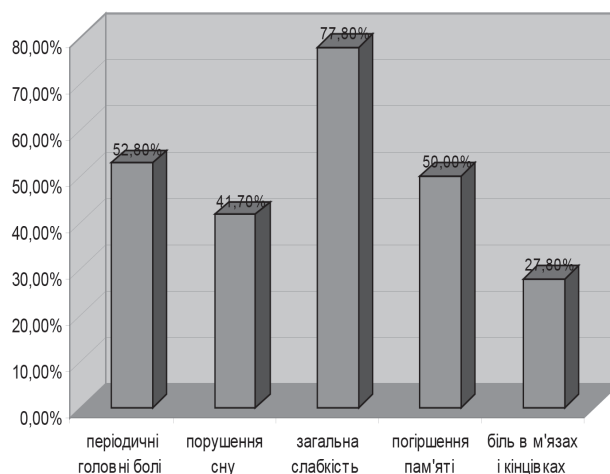
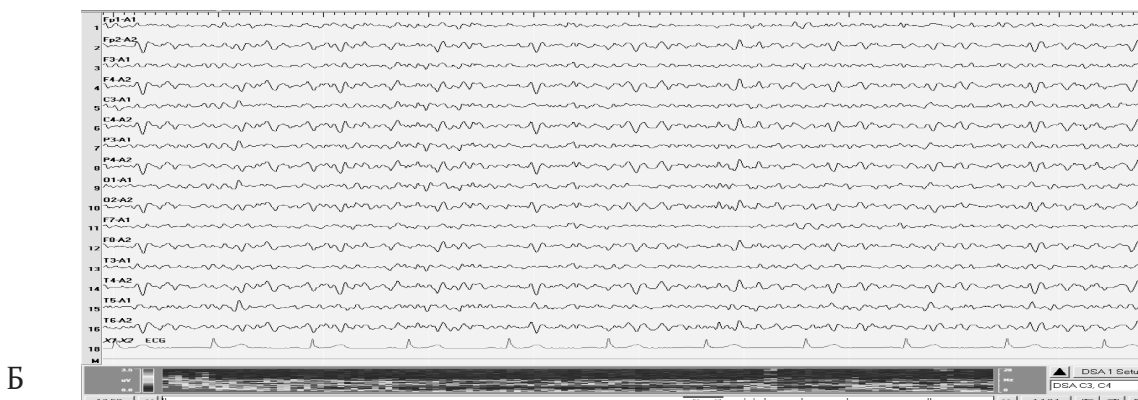
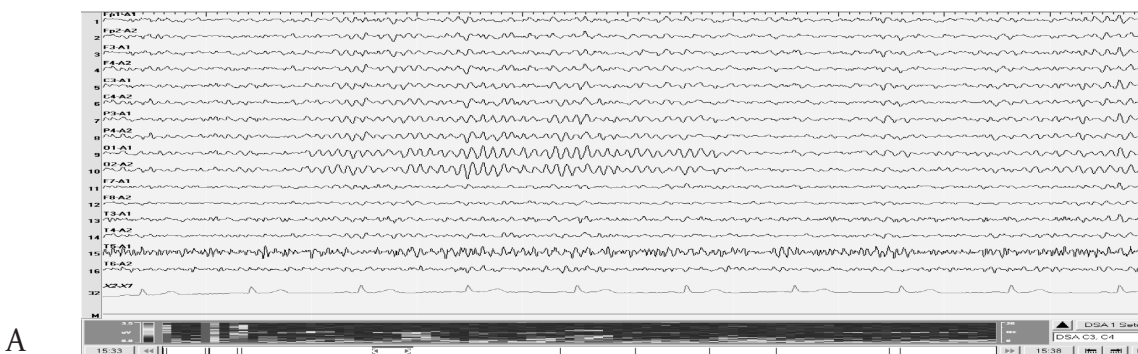


Рисунок 1 Характеристика та частота скарг у пацієнтів із ДЕП, які перенесли COVID-19



В

09/01/22 14:58:25.000-14:58:28.000

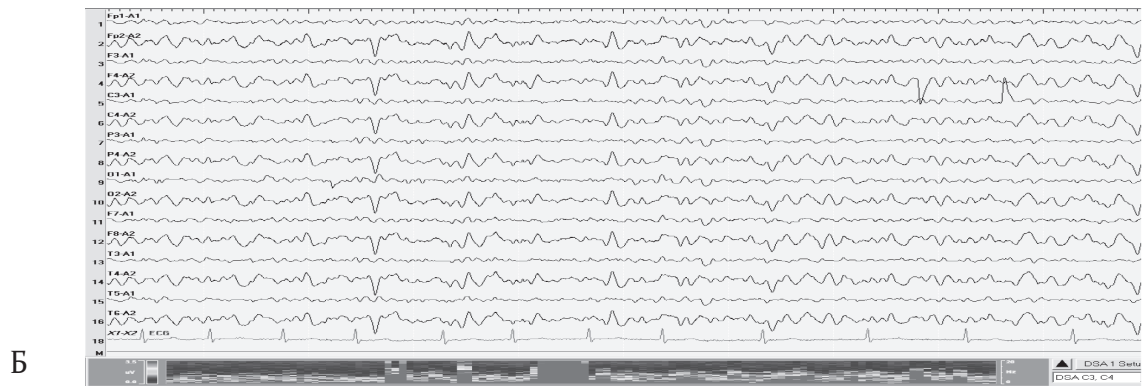
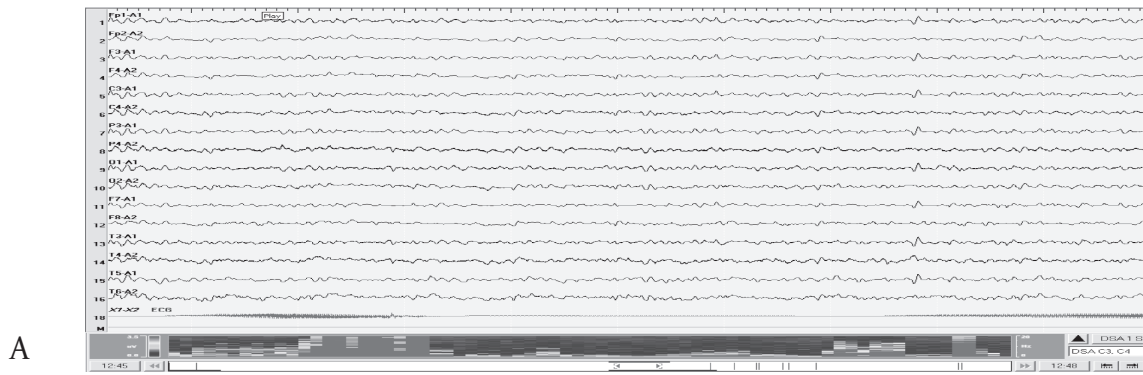
	Delta[2]	Theta[4]	Alpha[1]	Alpha2[2]	Beta1[1]	Beta2[2]	Total	Ave.	Peak
Fp1-A1	0.80	0.80	4.43	0.31	0.09	0.00	0.48	8.20	9.77
Fp2-A2	0.97	2.21	7.45	0.38	0.12	0.00	0.85	8.20	9.77
F3-A1	0.69	0.77	5.66	0.39	0.10	0.00	0.55	8.59	9.77
F4-A2	0.73	1.93	8.20	0.35	0.12	0.00	0.83	8.59	9.77
C3-A1	0.38	0.59	6.80	0.62	0.08	0.00	0.58	9.38	9.77
C4-A2	0.70	1.88	8.49	0.41	0.13	0.00	0.85	8.59	9.77
P3-A1	0.35	0.50	6.74	1.32	0.10	0.00	0.63	9.38	9.77
P4-A2	0.73	1.57	7.25	0.86	0.16	0.00	0.80	8.98	9.77
O1-A1	0.37	0.49	6.61	1.82	0.10	0.00	0.67	9.77	9.77
O2-A2	0.74	1.48	4.10	1.65	0.18	0.00	0.68	8.98	9.77
F7-A1	0.41	0.52	3.13	0.21	0.06	0.00	0.32	8.59	9.77
F8-A2	0.80	1.95	5.80	0.22	0.10	0.00	0.69	8.20	9.77
T3-A1	0.26	0.36	4.41	0.36	0.07	0.00	0.37	9.38	9.77
T4-A2	0.97	1.44	6.68	0.29	0.13	0.00	0.71	8.20	9.77
T5-A1	0.38	0.42	4.48	0.96	0.07	0.00	0.45	9.38	9.77
T6-A2	0.62	1.27	2.25	0.65	0.12	0.00	0.43	8.20	9.77
X1-X2	413.04	68.56	90.58	84.74	44.28	6.30	75.14	7.81	2.73

Г

08/12/30 11:36:59.000-11:37:02.000

	Delta[2]	Theta[4]	Alpha[1]	Alpha2[2]	Beta1[1]	Beta2[2]	Total	Ave.	Peak
Fp1-A1	1.76	3.18	2.41	0.35	0.10	0.01	0.73	6.25	4.30
Fp2-A2	1.69	3.06	2.53	0.57	0.11	0.01	0.74	6.64	6.25
F3-A1	0.83	1.33	1.88	0.55	0.12	0.01	0.43	7.81	4.30
F4-A2	0.84	1.80	1.68	0.70	0.13	0.01	0.49	7.42	4.30
C3-A1	0.35	0.70	1.29	0.71	0.17	0.01	0.31	9.38	10.16
C4-A2	0.46	0.75	1.56	0.58	0.14	0.00	0.32	8.59	8.59
P3-A1	0.87	0.67	1.30	0.97	0.17	0.01	0.38	8.59	10.16
P4-A2	0.55	0.62	1.40	0.66	0.15	0.00	0.31	8.98	10.16
O1-A1	0.70	0.38	1.26	1.62	0.19	0.01	0.39	9.38	10.16
O2-A2	0.48	0.41	1.12	1.02	0.19	0.01	0.31	9.77	10.16
F7-A1	0.92	1.18	1.51	0.24	0.07	0.00	0.35	6.64	9.77
F8-A2	1.61	2.39	2.37	0.48	0.10	0.01	0.64	6.64	8.59
T3-A1	1.17	0.99	0.95	0.44	0.09	0.01	0.35	7.03	1.56
T4-A2	0.58	0.72	1.35	0.45	0.13	0.01	0.30	8.59	8.59
T5-A1	0.24	0.33	0.52	0.88	0.13	0.00	0.21	10.16	10.16
T6-A2	0.35	0.36	0.59	0.38	0.14	0.00	0.19	9.77	10.16
X1-X2	444.30	102.44	95.54	98.87	45.69	6.16	83.90	7.42	1.17

Рисунок 2 А — фрагмент ЕЕГ пацієнта К., 62 роки, до COVID-19; Б — фрагмент ЕЕГ пацієнта К., 62 роки, через 3 місяці після COVID-19; В — кількісна характеристика потужності основних ритмів ЕЕГ і середньої частоти альфа-ритму пацієнта К., 62 роки, до COVID-19; Г — кількісна характеристика потужності основних ритмів ЕЕГ і середньої частоти альфа-ритму пацієнта К., 62 роки, через 3 місяці після COVID-19. Після COVID-19 зміни біоелектричної активності головного мозку пацієнта К. характеризуються загальною дезорганізацією та нівелюванням регіонального представництва основних ритмів. Збільшилась потужність у діапазоні повільних ритмів, особливо в діапазоні тета-ритму в правій півкулі, а також знизилась частота альфа-ритму



В

08/10/16 12:47:18.000-12:47:21.000

	Delta[2	Theta[4	Alpha1[Alpha2[Beta1[1	Beta2[2	Total	Ave.	Peak
Fp1-A1	0.13	0.26	0.41	0.20	0.04	0.00	0.10	8.98	8.98
Fp2-A2	0.27	0.14	0.21	0.18	0.04	0.00	0.08	7.81	1.17
F3-A1	0.18	0.35	0.42	0.27	0.05	0.00	0.12	8.59	8.98
F4-A2	0.21	0.17	0.17	0.17	0.04	0.00	0.08	8.59	1.17
C3-A1	0.13	0.32	0.42	0.23	0.05	0.00	0.11	8.98	8.98
C4-A2	0.25	0.22	0.25	0.19	0.05	0.00	0.10	8.59	3.13
P3-A1	0.12	0.28	0.46	0.27	0.06	0.00	0.11	9.38	8.98
P4-A2	0.29	0.25	0.28	0.21	0.05	0.00	0.11	8.20	7.42
O1-A1	0.25	0.25	0.48	0.28	0.06	0.00	0.12	8.59	8.98
O2-A2	0.23	0.25	0.31	0.19	0.06	0.00	0.11	8.98	7.42
F7-A1	0.08	0.19	0.24	0.16	0.03	0.00	0.07	9.38	8.98
F8-A2	0.28	0.14	0.18	0.14	0.04	0.00	0.08	7.81	1.95
T3-A1	0.14	0.34	0.43	0.26	0.05	0.00	0.12	8.98	8.98
T4-A2	0.89	0.29	0.29	0.31	0.06	0.01	0.18	7.03	1.95
T5-A1	0.66	0.54	0.56	0.38	0.10	0.01	0.22	8.20	1.17
T6-A2	0.87	0.25	0.17	0.18	0.08	0.01	0.16	6.64	1.17
X1-X2	2.09	0.21	0.12	0.07	0.04	0.01	0.25	3.91	1.17

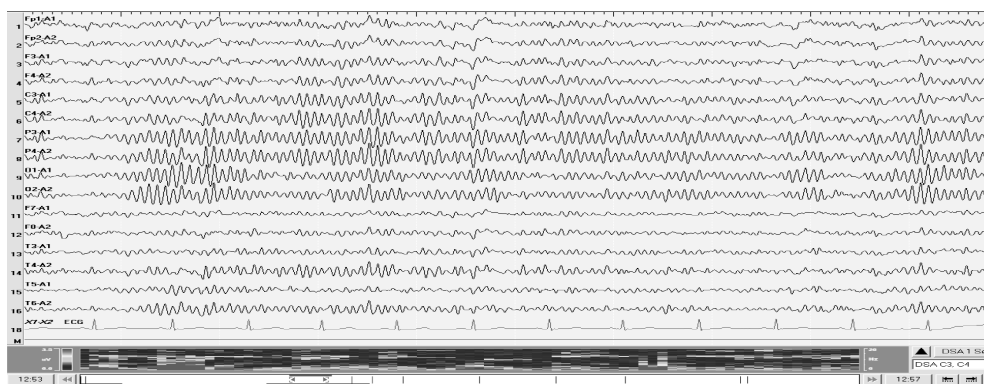
Г

09/01/12 14:34:47.000-14:34:50.000

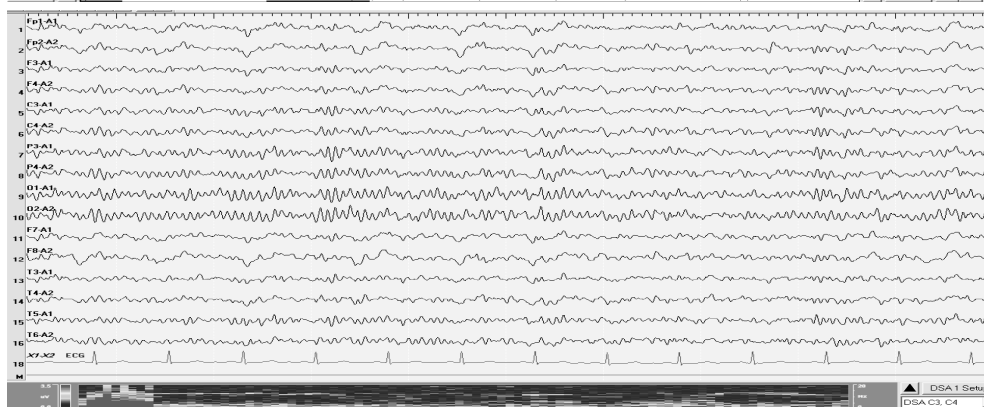
	Delta[2	Theta[4	Alpha1[Alpha2[Beta1[1	Beta2[2	Total	Ave.	Peak
Fp1-A1	0.53	0.47	1.09	0.19	0.05	0.00	0.20	7.42	8.59
Fp2-A2	3.97	4.95	2.05	1.10	0.07	0.01	1.18	5.86	4.30
F3-A1	0.53	0.40	0.86	0.15	0.05	0.00	0.18	7.42	8.59
F4-A2	3.57	4.76	1.82	0.92	0.06	0.00	1.09	5.47	4.30
C3-A1	0.58	0.42	0.75	0.17	0.05	0.00	0.18	7.03	1.17
C4-A2	3.36	3.42	1.20	0.76	0.06	0.00	0.86	5.47	4.30
P3-A1	0.47	0.41	0.53	0.19	0.04	0.00	0.15	7.42	2.73
P4-A2	3.25	3.56	1.16	0.96	0.05	0.00	0.88	5.47	4.30
O1-A1	0.96	0.66	0.60	0.33	0.05	0.00	0.25	6.64	2.73
O2-A2	3.34	3.73	1.03	1.02	0.05	0.00	0.91	5.47	4.30
F7-A1	0.72	0.39	0.80	0.17	0.04	0.00	0.19	6.64	1.17
F8-A2	4.15	4.06	1.75	0.91	0.06	0.00	1.05	5.47	4.30
T3-A1	0.48	0.40	0.53	0.11	0.04	0.00	0.15	7.03	1.56
T4-A2	4.05	4.08	1.62	1.05	0.06	0.00	1.05	5.47	4.30
T5-A1	0.57	0.40	0.47	0.12	0.04	0.00	0.15	6.64	2.73
T6-A2	3.61	4.16	1.40	1.17	0.07	0.00	1.02	5.47	4.30
X1-X2	228.85	257.61	265.14	295.93	167.33	11.80	150.75	11.33	4.30

Рисунок 3 А — фрагмент ЕЕГ пацієнтки Н., 63 роки, до COVID-19; Б — фрагмент ЕЕГ пацієнтки Н., 63 роки, через 3 місяці після COVID-19; В — кількісна характеристика потужності основних ритмів ЕЕГ і середньої частоти альфа-ритму пацієнтки Н., 63 роки, до COVID-19; Г — кількісна характеристика потужності основних ритмів ЕЕГ і середньої частоти альфа-ритму пацієнтки Н., 63 роки, через 3 місяці після COVID-19. У пацієнтки після перенесеного COVID-19 статистично значуще збільшилась потужність у правій півкулі в діапазоні тета-ритму

А



Б



В

	Delta[2	Theta[4	Alpha1[Alpha2[Beta1[1	Beta2[2	Total	Ave.	Peak	Edge
08/09/21 12:54:32.000-12:54:35.000										
Fp1-A1	2.14	0.87	0.77	0.45	0.54	0.27	0.77	10.94	2.73	22.66
Fp2-A2	1.75	0.70	0.71	0.49	0.48	0.20	0.65	10.94	2.73	21.88
F3-A1	2.13	0.85	0.74	0.52	0.49	0.24	0.75	10.94	2.73	22.27
F4-A2	1.58	0.70	0.70	0.54	0.50	0.22	0.63	11.72	2.73	22.66
C3-A1	2.00	0.86	0.69	1.05	0.60	0.25	0.81	11.33	2.73	21.88
C4-A2	1.68	0.69	0.66	1.13	0.71	0.21	0.76	11.72	12.89	21.09
P3-A1	2.00	0.85	0.63	2.02	0.82	0.27	1.03	11.72	12.89	20.70
P4-A2	1.70	0.71	0.68	2.03	0.88	0.21	0.99	11.72	12.89	19.92
O1-A1	2.06	0.80	0.60	1.66	0.70	0.20	0.93	10.94	12.89	19.92
O2-A2	1.55	0.64	0.46	2.04	0.78	0.19	0.94	11.72	12.89	19.92
F7-A1	2.13	0.76	0.49	0.35	0.33	0.16	0.68	9.77	2.73	21.09
F8-A2	1.60	0.62	0.58	0.43	0.38	0.16	0.57	10.55	2.34	21.88
T3-A1	2.03	0.77	0.49	0.62	0.42	0.20	0.70	10.55	2.73	21.48
T4-A2	1.68	0.66	0.58	1.24	0.68	0.20	0.77	11.72	12.89	20.31
T5-A1	1.97	0.74	0.39	0.56	0.37	0.15	0.66	9.77	2.73	20.70
T6-A2	1.56	0.62	0.49	1.26	0.58	0.15	0.72	11.33	12.89	19.53
X1-X2	17.10	13.07	12.78	12.97	10.17	6.12	10.70	13.67	7.81	23.83
08/12/22 16:41:20.000-16:41:23.000										
Fp1-A1	0.48	0.33	0.40	0.29	0.10	0.01	0.17	8.98	9.38	3.13
Fp2-A2	0.45	0.32	0.40	0.39	0.11	0.00	0.17	8.98	8.20	1.56
F3-A1	0.65	0.31	0.45	0.18	0.11	0.01	0.17	8.20	9.77	10.55
F4-A2	0.36	0.40	0.39	0.45	0.15	0.00	0.19	9.77	7.81	1.56
C3-A1	0.32	0.42	0.41	0.20	0.13	0.01	0.22	7.81	9.38	10.55
C4-A2	0.52	0.50	0.24	0.55	0.18	0.01	0.23	9.38	1.17	1.56
P3-A1	0.80	0.49	0.52	0.39	0.21	0.01	0.27	8.98	9.38	1.17
P4-A2	0.79	0.50	0.28	0.77	0.22	0.01	0.29	9.38	12.50	3.91
O1-A1	1.16	0.67	0.63	1.09	0.22	0.02	0.40	8.98	9.77	12.50
O2-A2	0.85	0.54	0.38	1.03	0.27	0.01	0.35	9.77	7.42	3.91
F7-A1	0.54	0.35	0.34	0.19	0.07	0.00	0.15	7.42	8.20	2.73
F8-A2	0.61	0.39	0.48	0.34	0.10	0.00	0.19	8.20	7.81	1.56
T3-A1	0.62	0.35	0.30	0.13	0.11	0.01	0.16	7.81	7.81	1.56
T4-A2	0.98	0.42	0.51	0.40	0.14	0.01	0.25	7.81	9.77	1.56
T5-A1	0.55	0.35	0.39	0.28	0.21	0.01	0.21	9.77	8.98	6.25
T6-A2	0.45	0.48	0.32	0.29	0.15	0.01	0.19	8.98	6.64	6.64
X1-X2	292.78	240.62	302.59	190.76	141.60	11.68	138.84	10.94		

Г

Рисунок 4 А — фрагмент ЕЕГ пацієнтки Н., 56 років, до COVID-19; Б — фрагмент ЕЕГ пацієнтки Н., 56 років, через 4 місяці після COVID-19; В — кількісна характеристика потужності основних ритмів ЕЕГ і середньої частоти альфа-ритму пацієнтки Н., 56 років, до COVID-19; Г — кількісна характеристика потужності основних ритмів ЕЕГ і середньої частоти альфа-ритму пацієнтки Н., 56 років, через 4 місяці після COVID-19. У пацієнтки Н. COVID-19 викликав порушення регіонального представництва основних ритмів ЕЕГ на тлі зниження потужності в діапазоні альфа1-ритму та частоти альфа-ритму

Результати та їх обговорення

Суб'єктивний стан пацієнтів характеризувався наявністю скарг на періодичні головні болі (52,8%), порушення сну (41,7%), загальну слабкість (77,8%), погіршення пам'яті (50,0%), біль у м'язах і кінцівках (27,8%) — див. рис. 1.

У 33,3% пацієнтів, які раніше мали нормальні показники артеріального тиску, констатувалося його підвищення до 150/100 мм. рт. ст.

Порівняльний аналіз структури біоелектричної активності головного мозку досліджених нами пацієнтів із ДЕП до та після перенесеної коронавірусної хвороби 2019 показав, що у 85% пацієнтів відзначалися зміни частотно-амплітудних показників електроенцефалограми (ЕЕГ).

На рис. 2-4 представлено фрагменти ЕЕГ до (А) і після (Б) COVID-19, а також кількісну характеристику потужності основних ритмів ЕЕГ і середньої частоти альфа-ритму до (В) і після (Г) COVID-19.

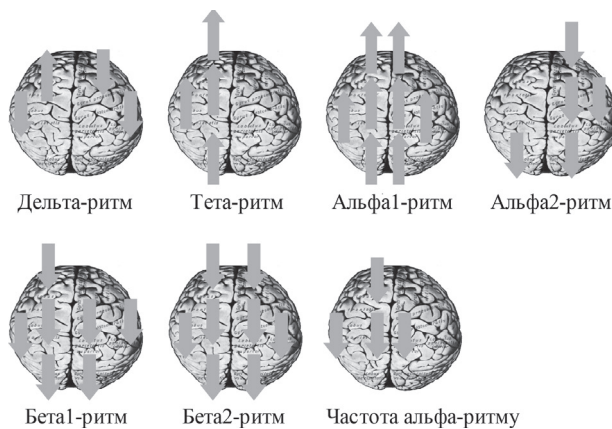


Рисунок 5 Динаміка змін потужності основних ритмів ЕЕГ і частоти альфа-ритму через 3-4 місяці після COVID-19 у пацієнтів із ДЕП

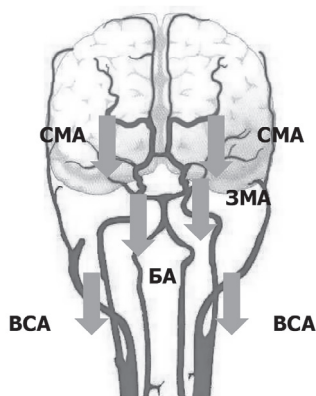


Рисунок 6 Спрямованість змін кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах головного мозку в пацієнтів із ДЕП після COVID-19

На рис. 5 представлена загальна спрямованість змін потужності основних ритмів ЕЕГ і частоти альфа-ритму в пацієнтів із ДЕП, які перенесли COVID-19.

Зміни ЕЕГ характеризуються збільшенням потужності в діапазоні тета-ритму в правій півкулі. Відбувається перерозподіл потужності в діапазоні альфа-ритму: збільшується потужність у діапазоні альфа1-ритму на тлі зниження в діапазоні альфа2-ритму. Статистично значуще у двох півкулях знижується потужність кіркових ритмів (бета1- і бета2-ритму). Особливу увагу в постковідному малюнку ЕЕГ звертає зниження частоти альфа-ритму, яка є біологічним годинником мозку [2].

У пацієнтів після коронавірусної хвороби 2019 спостерігається зміна мозкового кровообігу. У 66,7% пацієнтів COVID-19 викликав зниження мозкового кровотоку в окремих судинах каротидного і вертебробазиллярного басейнів, і в 40,0% пацієнтів відзначалася поява венозної дисциркуляції. Тенденція до зниження лінійної систолічної швидкості кровотоку відмічається в правій і лівій внутрішніх сонних артеріях (ВСА), правій та лівій середніх мозкових артеріях (СМА), у лівій задній мозковій артерії (ЗМА) і базилярній артерії (БА). Ці зміни наочно представлено на рис. 6.

Висновки

Таким чином, у пацієнтів із ДЕП через 3-4 місяці після гострого періоду коронавірусної хвороби 2019 відзначається реорганізація біоелектричної активності головного мозку, яка характеризується збільшенням у загальній структурі ЕЕГ питомої ваги потужності в діапазоні повільних ритмів на тлі зниження потужності в діапазоні кіркових ритмів, а також зниження церебральної гемодинаміки в окремих судинах каротидного і вертебробазиллярного басейнів. Це визначає доцільність включення в комплексну систему постковідної реабілітації препаратів із мультимодальною вазоактивною та метаболічною дією.

Список використаної літератури

1. Antony A.R. et al. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19 // Seizure. — 2020. PMID: 33121875.
2. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 626 с.

3. Преображенская И.С. Неврологические проявления COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. — 2020. — Т. 16. № 23. — С. 50-55. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-23-50-55.
4. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, hostvirus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. — 2020. — Vol. 11 (7). — P. 995-998.
5. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! // Headache. — 2020 Jul. — Vol. 60 (7). — P. 1415-1421. doi: 10.1111/head.13856. Epub 2020 May 27.
6. Berezcki D., Stang R., Böjti P., Kovács T. Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus // Ideggyogy Sz. — 2020. PMID: 32579306 Review. Hungarian.
7. Chan J.F., Chan K.H., Choi G.K., et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation // J. Infect Dis. — 2013. — Vol. 207 (11). — P. 1743-1752.
8. Chan, J.F. — W., Yuan, S., Kok, K. — H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster // Lancet. — 2020. — Vol. 395. — P. 514-523.
9. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in BMJ]. 2020 Mar 31;368:m1295 // BMJ. — 2020. — Vol. 368: m1091.
10. Galanopoulou A.S., Ferastraoraru V., Correa D.J., et al. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/ COVID-19: A small case series preliminary report // Epilepsia Open. — 2020. — Vol. 5. — P. 314.
11. Jacomy H., Fragoso G., Almazan G., et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice // Virology. — 2006. — Vol. 349 (2). — P. 335-346.
12. John Hopkins University (Coronavirus Resource Center). Euromonitor. BCG Analysis. 23 March 2020.
13. Junior I., Nascimento B., Cacic N. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis // J. Clin. Med. — 2020 Mar 30. — Vol. 9 (4). DOI: 10.3390/jcm9040941.
14. Kubota T., Gajera P.K., Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19 // Epilepsy Behav. — 2021 Feb. — Vol. 115:107682. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107682. Epub 2020 Dec 4.
15. Le Guennec L., Devianne J., Jalin L., et al. Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient // Epilepsia. — 2020.
16. Li J., Gao J., Xu Y.P., et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209L in different organ derived microvascular endothelial cells // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2007. — Vol. 87 (12). — P. 833-837.
17. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4 // J. Infect. Dis. — 2016. — Vol. 213 (5). — P. 712-722.
18. Li Y. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // SSRN Electron. J. — 2020.
19. Li Y., Li H., Fan R. et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children // Intervirology. — 2016. — Vol. 59 (3). — P. 163-169.
20. Mao J., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. — 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
21. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // J. Virol. — 2008. — Vol. 82 (15). — P. 7264-7275.
22. Niu J., Shen L., Huang B. et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice // Antiviral. Res. — 2020. — Vol. 173. — P. 10464.
23. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia // JAMA Neurol. — 2020. — Vol. 77. — P. 1028.
24. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // JAMA Cardiol. — 2020; in press.
25. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report // J. Clin. Neurosci. — 2020. — Vol. 76. — P. 233-235.
26. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J. Thromb. Haemost. — 2020. — Vol. 18. — P. 844-847.
27. Wang L., Shen Y., Li M., Chuang H., Ye Y., Zhao H., Wang H. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // J. Neurol. — 2020 Oct. — Vol. 267 (10). — P. 2777-2789. DOI: 10.1007/s00415-020-09974-2. Epub 2020 Jun 11.
28. Wong F., Simon E., Zimmerman R. et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome // AJNR. — 2006. — Vol. 27 (9). — P. 1919-1923.
29. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-45. Accessed March 5, 2020. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronavirus/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_2
30. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // Brain Behav. Immun. — 2020; DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
31. Xu X., Chen P., Wang J. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // Sci. China Life Sci. — 2020. — Vol. 63. — P. 457-460.
32. Yaghi S., Ishida K., Torres J., et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System // Stroke. — 2020. — Vol. 51. — P. 2002.
33. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms [published online ahead of print, 2020 Apr 12] // Int. Forum Allergy Rhinol. — 2020. — Vol. 10.1002/alr.22579.
34. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillen-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // The Lancet. — 2020. — Vol. 19, N5. — P. 383-384.
35. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. bioRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.01.26.919985.
36. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. — 2020. — Vol. 395. — P. 1054.
37. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. — 2020. — Vol. 579 (7798). — P. 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
38. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 382 (8). — P. 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

Надійшла до редакції 24.03.2021