


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Neurological manifestation of COVID – 19: a literature review

Ieva Jonušaitė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine*

Abstract

Background. It is believed that nervous system involvement for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is as common as for its predecessors.

Aim. To evaluate the pathogenesis, clinical features, risk factors of the neurologic manifestation of Coronavirus disease 2019 (COVID – 19) and to specify the classification system which could be used in clinical practice.

Methods. The literature research in PubMed and Google Scholar data basis was performed of review articles, clinical cases and scientific researches to determine the neurologic manifestation of COVID – 19. The keywords used in the search were: “COVID-19”, “delirium”, “ischemic stroke”, “NEUROCOVID”, “SARS-CoV-2”. Only articles written in English were selected.

Results. Coronaviruses enter the nervous system through the cribriform plate, olfactory bulb, or by trans-synaptic dissemination. Neurological symptoms of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 can be divided into three main groups: central (headache, dizziness, impaired consciousness, ataxia, seizures, focal neurologic deficits), peripheral (hypogeusia, hyposmia), or neuromuscular system (neuropathy). SARS-CoV-2 may affect the respiratory centre in the medulla oblongata and cause hypoventilation syndrome of central origin. The hypercoagulative status which results in arterial or venous thrombosis is also related to COVID-19. Hypertension, impairment of glucose tolerance or diabetes mellitus, obesity – were identified as factors that increase the risk for the development of cerebrovascular events to COVID – 19 patients. Scientists of the USA provide the three stages classification of “Neuro – COVID”, which allows following the progression of neurological symptoms.

Conclusions. Further clinical studies are needed to identify whether the neurological manifestation of COVID-19 is significant to the severity or clinical form of the disease, does it increase the risk of respiratory failure or death. It is strongly recommended to pay attention to risk factors of delirium, cerebrovascular events for COVID-19 patients and to use “NeuroCovid Staging” in clinical practice.

Keywords: COVID-19; delirium; ischemic stroke; NEUROCOVID; SARS-CoV-2.

Neurologinis COVID – 19 ligos pasireiškimas: literatūros apžvalga

Ieva Jonušaitė¹

¹Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka

Įvadas. Sunkiam ūminio respiracinio sindromo koronavirusui 2 (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*, SARS – CoV – 2), kaip ir jo pirmtakams, taip pat būdingas nervų sistemos įtraukimas.

Tikslas. Įvertinti neurologinių koronaviruso ligos 2019 (angl. *COVID – 19*) pasireiškimų patogenezę, klinikinius simptomus, identifikuoti galimus rizikos veiksnius bei nurodyti galimą klasifikacijos sistemą.

Metodologija. Siekiant įvertinti neurologinius COVID – 19 pasireiškimus, atlikta apžvalginių straipsnių, klinikinių atvejų ir mokslo tiriamųjų darbų paieška PubMed bei Google Scholar duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai: „COVID-19“; „delirium“; „ischemic stroke“; „NEUROCOVID“; „SARS-CoV-2“. Literatūros paieška atlikta anglų kalba.

Rezultatai. Koronavirusai į nervų sistemą patenka per akytąją plokštelę, uodžiamąjį stromenį arba virusas išplinta trans – sinapsiniais plyšiais. SARS – CoV – 2 sukeltos COVID – 19 pacientams nustatomus neurologinius simptomus galima suskirstyti į tris pagrindines grupes: centrinės kilmės (galvos skausmas, svaigimas, sutrikusi sąmonės būklė, ataksija, traukuliai, židininė neurologinė simptomatika); periferinės kilmės (hipogeuzija, hiposmija); neuroraumeninės kilmės (neuropatija). SARS – CoV – 2 galimai veikia pailgosiose smegenyse esantį kvėpavimo centrą ir sukelia centrinės kilmės hipoventiliacijos sindromą. Su COVID – 19 siejama hiperkoaguliacinė būklė ir jos sukeltos arterijų ir venų trombozinės komplikacijos. Arterinė hipertenzija, gliukozės toleravimo sutrikimas ar cukrinis diabetas, nutukimas – įvardijami cerebrovaskulinių įvykių riziką didinantys veiksniai COVID – 19 pacientams. Jungtinių Amerikos Valstijų tyrėjų siūloma trijų pakopų „Neuro – COVID“ klasifikacija, klinikinėje praktikoje padedanti sekti neurologinės simptomatikos progresavimą COVID – 19 sergantiesiems.

Išvados. Reikia tolimesnių tyrimų įvertinti, ar neurologinių sutrikimų pasireiškimas sergant COVID – 19 yra reikšmingas ligos sunkumui, klinicinei eigai, ar didina kvėpavimo nepakankamumo, letalios išėties riziką. Rekomenduojama atkreipti dėmesį į delyro, cerebrovaskulinių įvykių riziką didinančius veiksnius COVID – 19 pacientams, sekti neurologinės simptomatikos progresavimą naudojantis „Neuro – COVID“ stadijų aprašymais.

Raktažodžiai: COVID – 19; delyras; išeminis insultas; neurologinis COVID – 19 pasireiškimas; SARS – CoV – 2.

Ivadas

Pasaulinio sunkaus ūminio respiracinio sindromo (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) protrūkio metu, 2002 – 2003 m., nepaisant dažniausiai pasireiškusių kvėpavimo sistemos sutrikimo simptomų, aprašyta ir galima neurologinė sindromo manifestacija (1). Žmogaus β – koronavirusai (Artimųjų Rytų respiracinio sindromo koronavirusas (angl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*, MERS – CoV); sunkus ūminis respiracinio sindromo koronavirusas (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*, SARS – CoV)) turi galimybę plisti į nervų sistemą: stebėta sąsaja tarp SARS – CoV ir polineuropatijų, miopatijų bei stambiųjų arterijų išeminio insulto (2,3). Atliktose autopsijose pagumburio ir žievės neuronuose taip pat aptikta SARS – CoV ribonukleino rūgštis (RNR) (3). Stambiųjų arterijų išeminio insulto, asocijuoto su SARS, etiologija lemiamą daugelio veiksnių, iš kurių svarbiausia yra hiperkoaguliacinė būklė, sukeliama paties SARS koronaviruso, gydymo intraveniniu imunoglobulinu, septinio ar kardiogeninio šoko bei galimai ligos eigoje išsivystančio vaskulito (1).

Pirmųjų literatūros apžvalgų duomenimis, SARS – CoV – 2 sukelta koronaviruso liga (angl. *COVID – 19*) pasaulinės pandemijos metu taip pat pasireiškia ne tik tradiciniais, bet ir neuropsichiatriniais simptomais (3). Uhane (Kinija) 2020 m. aprašytų klinikinių atvejų serijoje teigiama, jog 36% COVID – 19 pacientų būdingi tokie neurologiniai sindromai, kaip pakitusi protinė būklė ir išeminės kilmės insultas (3). Protinės būklės pakitimai taip pat diagnozuoti net 85% Strasbūro (Prancūzija) reanimacijos –

intensyvios terapijos skyriuje gydytiems COVID – 19 sergantiesiems: nustatyta encefalopatija dažniausiai pasireiškė sujaudiniu (69%), žievinio nugaros smegenų laido (*lot. tractus corticospinalis*) pakenkimo simptomais (67%) ir vykdomųjų funkcijų veiklos sutrikimu (36%). Daliai pacientų aptikti ir vaizdinių tyrimų pokyčiai – leptomeninginių ertmių išsiplėtimas, abipusė frontotemporalinė hipoperfuzija. Kognityvinių funkcijų pokyčiai buvo linkę išlikti ir po išrašymo iš gydymo įstaigos (4).

Atsižvelgiant į nurodomus klinikinius simptomus bei SARS – CoV – 2 homologiškumą kitų žmogaus koronavirusų atžvilgiu, galima daryti prielaidą, jog šiam virusui, kaip ir jo pirmtakams, taip pat būdingas nervų sistemos įtraukimas (5). Šio apžvalginio straipsnio tikslas – įvertinti neurologinių COVID – 19 pasireiškimų patogenezę, klinikinius simptomus, identifikuoti galimus rizikos veiksnius bei nurodyti galimą klasifikacijos sistemą.

Metodologija

Siekiant įvertinti neurologinius COVID – 19 pasireiškimus, atlikta apžvalginių straipsnių, klinikinių atvejų ir mokslo tiriamųjų darbų paieška PubMed bei Google Scholar duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai: „COVID-19“; „delirium“; „ischemic stroke“; „NEUROCOVID“; „SARS-CoV-2“. Literatūros paieška atlikta anglų kalba. COVID – 19 vertinimui pasirinkti straipsniai publikuoti 2019 – 2021 m., kitų žmogaus koronavirusų vertinimui straipsnių išleidimo laikotarpis ribotas nebuvo, siekiant palyginti SARS – CoV – 2 neurologinio pasireiškimų ypatybes su būdingomis jo pirmtakams.

Rezultatai

1) Neurologinio COVID – 19 pasireiškimo patogenezė

SARS – CoV – 2 paviršiuje esantis spyglio baltymo (S1) domenas pasižymi dideliu afiniškumu jungiantis su angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriais. ACE2 receptoriai ekspresuojami ne tik apatinių kvėpavimo takų epitelinių ląstelių, bet ir vienišojo branduolio (lot. *nucleus tractus solitarius*) bei priekinės – šoninės pailgųjų smegenų srities – dviejų sričių, kurios svarbios reguliariai kvėpavimo ciklo veiklai užtikrinti (5). Ankstesni, su pelėmis atlikti, tyrimai nurodo, jog SARS – CoV ir MERS – CoV, stimuliuodami interleukino 1 (IL – 1), interleukino 6 (IL – 6), tumoro nekrozės faktoriaus α (TNF – α) citokininų sintezę (lemiančią uždegiminio atsako vystymąsi ir autofagiją), sukelia pailgosiose smegenyse esančio kvėpavimo centro neuronų žūtį (5–7). Gydymui atsparus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas – centrinės kilmės hipoventiliacijos sindromas, stebimas itin sunkios būklės COVID – 19 pacientams, aiškinamas analogišku SARS – CoV – 2 poveikiu. Tiksliniam kvėpavimo centro pažeidimo patvirtinimui svarbus magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas (2,5).

Koronavirusai iš nosies gleivinės epitelinių ląstelių, uodžiamųjų bipolinių neuronų, skonio jutiminių ląstelių į nervų sistemą patenka: retrogradiškai per aktyvą plokštelę (lot. *lamina cribiformis*), uodžiamąjį stormenį (lot. *bulbus olfactorius*) arba virusas išplinta trans – sinapsiniais plyšiais (5).

Intensyvi prouždegiminių citokininų sekrecija, vadinamoji „citokininų audra“, lemia

ne tik sunkų plaučių pažeidimą COVID – 19 pacientams, bet ir galimai neigiamai veikia centrinę nervų sistemą (CNS). Netiesioginis citokininų audros sukeltas CNS pažeidimas kliniškai pasireiškia encefalopatija, užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (angl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*), sąlygoja aukštesnius mirštamumo nuo COVID – 19 rodiklius. Taip pat, ūminių infekcijų atveju, didelių citokininų koncentracijų išsiskyrimas gali didinti išeminių insultų riziką (2,8).

2) Klinikinis neurologinių simptomų pasireiškimas sergant COVID – 19

M. Leonardi *et al.* teigimu, COVID – 19 pacientams nustatomus neurologinius simptomus galima suskirstyti į tris pagrindines grupes (2,5,9):

1. centrinės kilmės (24,8%) (9):
 - (a) galvos skausmas (13,1%) (9);
 - (b) svaigimas (16,8%) (9);
 - (c) sutrikusi sąmonės būklė (9%) (10);
 - (d) retai: ataksija, traukuliai, židininė neurologinė simptomatika;
2. periferinės kilmės (8,9%) (9):
 - (a) hipogeuzija (5,6%) (9);
 - (b) hiposmija (5,1%) (9);
3. neuroraumeninės kilmės (10,7%) (9):
 - (a) mialgija (12%) (11);
 - (b) retai: neuropatija.

Pasak L. Mao *et al.*, pacientai, sergantys sunkia, sistemiškai pasireiškiančia COVID – 19 ligos forma, yra labiau linkę neurologinių ligos simptomų išsivystymui, lyginant su lengvesne ligos forma sergančiais: cerebrovaskulinių komplikacijų dažnis 5,7% vs. 0,8%, sutrikusios sąmonės būklės dažnis 14,8% vs. 2,4%,

neuroraumeninių simptomų dažnis 19,3% vs. 4,8% (5,9).

2.1 Centrinės kilmės neurologiniai simptomai

Manoma, kad COVID – 19 pacientams, ypač turintiems gretutinių ligų, gali pasireikšti atminties sutrikimai, sulėtėjęs mąstymas, deliras, sutrikusi sąmonės būklė ar koma. Centrinės kilmės neurologinė simptomatika pasireiškia labiau dėl imuninio atsako indukuotos encefalopatijos nei dėl tiesioginio SARS – CoV – 2 sukulto smegenų pažeidimo (12–14). Virus sukelta IL – 1, IL – 6 ir TNF – α citokinių sintezė sutrikdo apsauginę hematoencefalinio barjero funkciją ir citokinai patenka į galvos smegenų parenchimą. Labiausiai pažeidžiamos smilkininės skiltys, kur hematoencefalinis barjeras fiziologiškai silpniausias. Itin stiprus uždegiminis atsakas, kraujo patekimas į galvos smegenis dirgina nervines ląsteles, sutrikdo normalią jų veiklą, kliniškai šie pokyčiai pasireiškia traukuliais ir encefalopatija (12,14).

K. Kottfis et al. aprašomas ir neurologinis COVID – 19 ligos pasireiškimas deliry (13). Tai sutrikusios sąmonės būklė, kuriai būdinga staigi pradžia, fluktuojantis gebėjimas sutelkti dėmesį, pakitęs suvokimas bei sutrikusios pažintinės funkcijos. L. Mao et al. nurodytas delyro pasireiškimo dažnis COVID – 19 pacientams – 7,5% (9). Dėl šios patologijos pacientui tampa itin sunku priimti, apdoroti, saugoti bei atgaminti informaciją (13,15,16). Deliras – nepalankus prognostinis veiksnys, nurodantis besivystančią sisteminę pažaidą kritiškai sunkiems pacientams. Atsižvelgiant į ankstyvus literatūros duomenis, kuriuose delyro sąlygota encefalopatija aprašoma iki 25% COVID – 19 sergančiųjų, galima teigti, jog dėl tikslaus, patvirtinto diagnostikos būdo nebuvimo deliras COVID – 19 pacientams patvirtinamas ne visais pasireiškimo atvejais (13). Sergantiesiems COVID – 19 delyro išsivystymo rizika padidėja dėl įvairių veiksnių, pateikiamų **1 lentelėje** sąveikos (13,17,18).

1 lentelė. Delyro išsivystymo riziką didinantys veiksniai (13,17,18). (*CNS – centrinė nervų sistema; **DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija)

Delyro išsivystymo riziką didinantys veiksniai
1. Tiesioginis viruso dalelių poveikis CNS*
2. Uždegimo mediatorių sintezės indukcija CNS*
3. Antrinė pažaida dėl kitų organų sistemų funkcijos nepakankamumo
4. Seduojančios terapijos poveikis
5. Ilgesnė DPV** trukmė
6. Imobilizacija
7. Aplinkos faktorių įtaka (socialinė izoliacija, atskyrimas nuo šeimos)

Daugėja įrodymų, jog COVID – 19 sergantiesiems būdinga išaugusi hiperkoagulopatijos rizika (12,19). B. Zhou et al. teigimu, tiriant COVID – 19 pacientus, patyrusius išeminį insultą, galvos smegenų angiografijose ir venografijose kraujo krešuliai gali būti aptikti tiek galvos smegenų arterijose, tiek venose. Kraujo krešuliai, susidarę dėl hiperkoaguliacinės būklės, gali sukelti ne tik išeminį insultą, tačiau ir miokardo infarktą, plaučių emboliją ar inkstų nepakankamumą. Tad COVID – 19 pacientams dėl persidengiančių arterinės ir veninės kilmės trombozių vienu metu gali įvykti išeminis insultas (dėl arterinės trombozės) ir giliųjų venų trombozė (dėl veninės trombozės) (12,20,21). Hiperkoaguliacinei būklei būdinga padidėjusi C – reaktyvaus baltymo (CRB), feritino, IL – 1, IL – 6, TNF – α ir D – dimerų koncentracija kraujo serume (12,22). Net 23,7% COVID – 19 pacientų, kuriems išsivystė cerebrovaskulinės komplikacijos, L. Fang et al. teigimu, yra patvirtinta arterinė hipertenzija anamnezėje. Neurologiniai

sutrikimai, tarp jų ir išeminiai insultai, būdingesni cukriniu diabetu sergantiesiems – diabetas diagnozuotas 16,2% visų kritiškai sunkių COVID – 19 ligonių (12,23). Vis daugėja įrodymų, jog didesnis kūno masės indeksas siejamas su aukštesne rizika susirgti COVID – 19, sunkesne ligos forma, didesne letalios išėties rizika. Niujorke (JAV) atliktame N. Sattar et al. tyrime nustatyta, jog asmenims, turintiems nutukimą, rizika sirgti sunkia COVID – 19 ligos forma ir būti gydomiems intensyvios terapijos skyriuje yra 1,8 k. (jei KMI 30 – 34 kg/m²) ir net 3,6 k. (jei KMI > 35 kg/m²) didesnė nei normalaus KMI asmenims (12,24). Apibendrinti pagrindiniai cerebrovaskulinių komplikacijų rizikos faktoriai sergantiems COVID – 19 pateikiami **2 lentelėje** (8,12). Vis dėlto, trūksta tikslesnių tyrimų, nurodančių kiekvieno veiksnio šansą padidinti cerebrovaskulinių įvykių riziką.

2 lentelė. Cerebrovaskulinių įvykių rizikos veiksniai (8,12).

Cerebrovaskulinių įvykių riziką didinantys veiksniai COVID – 19 sergantiesiems
Arterinė hipertenzija
Gliukozės tolerancijos sutrikimas/ cukrinis diabetas
Nutukimas (KMI* \geq 30 kg/m ²)

2.2 Periferinės kilmės neurologiniai simptomai

Nors dalis aprašytų hiposmijos pasireiškimo atvejų COVID – 19 sergantiesiems gali išsivystyti dėl nespecifinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos sukeliama simptomų, tačiau literatūros duomenimis tradiciniai gripo ar rinoviruso infekcijai būdingi simptomai, tokie kaip nosies užgulimas ar rinorėja, COVID – 19 pacientams pasitaiko retai. Viršutinių kvėpavimo takų infekcijai būdinga funkcinė hipogeuzija dėl hiposmijos – susilpnėjus uoslei sunkiau jausti ir skonį (12,25,26). Tuo tarpu, pasak M. Fotuhi et al., net 10,2 – 22,5% COVID – 19 sergančiųjų pasireiškia izoliuota hipogeuzija be lydinčios hiposmijos, t. y. vyrauja skonio jutimo sutrikimas (12,27,28).

Literatūroje aprašyti pacientai, besiskundžiantys disgeuzija, disfagija bei dizartrija, M. Leonardi et al. teigimu, verčia svarstyti galimą klajoklio nervo (lot. *nervus vagus*) pakenkimą: svarbu nuosekliai stebėti klinikinę būklę dėl diafragmos parėzės, tachikardijos, bulbarinio paralyžiaus požymių (2).

2.3 Su kaulų – raumenų sistemos pažaida susiję neurologiniai simptomai

Po tam tikrų bakterinės ar virusinės kilmės infekcijų galimas Guillain – Barre

sindromo (GBS) išsivystymas, kliniškai pasireiškiantis kylančiuoju paralyžiumi, jutimo sutrikimais, galvinių nervų pakenkimu. GBS pasireiškimas, aprašytas SARS – CoV – 1 protrūkio metu, tikėtina būdingas ir SARS – CoV – 2: daugėja pranešimų apie demielinizuojančią aksoninę neuropatiją, galvinių nervų paralyžių COVID – 19 pacientams (12,14,29,30). Pasak C. W. Ang et al., sindromas vystosi dėl „molekulinės mimikrijos“ – imuninio atsako į bakterinę ar virusinę infekciją metu susidarę imunoglobulinai dėl kryžminio reaktyvumo puola specifinius baltymus, sudarančius mielino dangalą, esančius neuro aksone ar neuroraumeninės jungties vietoje. COVID – 19 ligos metu suaktyvėjusi IL – 1, IL – 6 ir TNF – α citokinų sintezė taip pat gali provokuoti nervus ir raumenis maitinančių kraujagyslių uždegimą, t. y. vaskulitą (12,31).

3) Neurologinio COVID – 19 pasireiškimo stadijos

Remiantis potencialiais patofiziologiniais mechanizmais, lemiančiais neurologinį SARS – CoV – 2 pasireiškimą, 3 lentelėje pateikiama Jungtinių Amerikos Valstijų tyrėjų siūloma trijų pakopų „Neuro – COVID“ klasifikacija.

3 lentelė. „Neuro – COVID“ klasifikacija (12).

„Neuro – COVID“ stadija	Klinikinė išraiška
I stadija	<ul style="list-style-type: none"> • SARS – CoV – 2 jungiasi tik prie nosies gleivinės bei skonio jutiminių epitelinių ląstelių ACE2 receptorių. • Virusą provokuojama citokinų sekrecija nedidelio lygmens ir gerai kontroliuojama. • Pacientams kliniškai pasireiškia tik uoslės ar skonio sutrikimai. • Nuo COVID – 19 pasveikstama savaime.
II stadija	<ul style="list-style-type: none"> • SARS – CoV – 2 sukelia audringą citokinų sekreciją. • Aptinkamos aukštos kraujo serumo feritino, CRP ir D – dimerų koncentracijos. • Vystosi hiperkoaguliacinė būklė, pasireiškianti kraujo krešulių formavimusi, lemianti išeminius insultus dėl arterijų okliuzijos arba veninės trombozės. • Audringas imuninis atsakas provokuoja vaskulitų išsivystymą kraujagyslėse, maitinančiose raumenis ar nervus, dėl „molekulinės mimikrijos“ – pažeidžiami galviniai nervai, periferiniai nervai, raumenys.
III stadija	<ul style="list-style-type: none"> • SARS – CoV – 2 sąlygota citokinų audra pažeidžia hematoencefalinį barjerą: galvos smegenys infiltruojamos uždegiminėmis ląstelėmis, krauju, viruso dalelėmis. • Vystosi galvos smegenų pažeidimas, edema – kliniškai pasireiškia delyru, encefalopatija, traukuliais. • Virusas jungiasi prie didžiosios dalies ACE2 receptorių, didėja angiotenzino II koncentracija kraujo serume. • Didėja periferinis kraujagyslių pasipriešinimas, kyla arterinis kraujo spaudimas – išauga intrakranijinio kraujavimo rizika.

Diskusija

Retrospektyviniuose tyrimuose pastebėta, jog delyro diagnozė nenustatoma maždaug 1 iš 10 atvejų. Maždaug 75% šios ūminės galvos smegenų disfunkcijos atvejų yra tinkamai nediagnozuojama, jei nėra taikoma aktyvi delyro stebėseną (15). Tai verčia diskutuoti apie nurodomą sąmonės sutrikimų dažnį COVID – 19 sergantiesiems ir svarstyti apie galimai didesnę nei 7,5% paplitimą. Turint omenyje, kad delyras yra nepalankus prognostinis veiksnys, nurodantis besivystančią sistemine pažeidimą kritiškai sunkiems pacientams, vertėtų taikyti aktyvią sąmonės būklės stebėseną hospitalizuotiems SARS – CoV – 2 infekuotiems asmenims.

Turint omenyje, jog cerebrovaskulinės komplikacijos sunkina COVID – 19 ligos eigą ir daro įtaką išgyvenamumui, svarbu atkreipti dėmesį į rizikos grupės pacientus, esant galimybei taikyti prevencinį gydymą bei laiku diagnozuoti ir gydyti atsiradusias komplikacijas (8). Lyginant COVID – 19 sergančiuosius ir sveikuosius, reikšmingų rizikos veiksnių skirtumų, didinančių cerebrovaskulinių įvykių tikimybę, nenustatyta. Vis dėlto bendroje populiacijoje aprašomų rizikos faktorių sąrašas platesnis ir apima arterinę hipertenziją, rūkymą, prieširdžių virpėjimą, cukrinį diabetą, koronarinę širdies ligą (KŠL), dislipidemiją bei centrinio tipo nutukimą (32,33). Reikalingi išsamesni tyrimai, siekiant nustatyti, ar visi cerebrovaskulinių įvykių riziką didinantys veiksniai bendroje

populiacijoje daro įtaką ir sergantiesiems COVID – 19.

Taip pat turint omenyje, jog galimai daliai COVID – 19 sergančiųjų liga pirmiausia pasireiškia tik neurologiniais simptomais, neurologai turėtų imtis specifinių apsaugos priemonių, siekiant užkirsti kelią COVID – 19 plitimui tarp medicinos personalo ir kitų pacientų. Prieš numatytą vizitą ar hospitalizaciją patartina apklausti pacientus dėl anosmijos, ageuzijos, karščiavimo, kosulio, dusulio, galimo kontakto su COVID – 19 sergančiais bei, esant įtarimui, atlikti SARS – CoV – 2 PGR tyrimą (12).

Išvados ir pasiūlymai

SARS – CoV – 2, kaip ir jo pirmtakams, taip pat būdingas nervų sistemos įtraukimas. Reikia tolimesnių tyrimų įvertinti, ar neurologinių sutrikimų pasireiškimas sergant COVID – 19 yra reikšmingas ligos sunkumui, klinicinei eigai, ar didina kvėpavimo nepakankamumo, letalios išėties riziką. Svarbi gretutinių neuropsichiatrinų ligų bei joms gydyti vartojamų medikamentinių preparatų dokumentacija. Rekomenduojama atkreipti dėmesį į delyro, cerebrovaskulinių įvykių riziką didinančius veiksnius COVID – 19 pacientams, sekėti neurologinės simptomatikos progresavimą naudojantis „Neuro – COVID“ stadijų aprašymais.

Literatūra

1. Tsai L-K, Hsieh S-T, Chang Y-C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurologica Taiwanica* 2005; 14(3): 113–9.
2. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of Neurology* 2020; 267(6): 1573–6.
3. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics* 2020; 61(6): 585–96.
4. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382: 2268-2270
5. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 194: 105921.
6. McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal Infection of K18-hACE2 Mice Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology* 2007; 81(2): 813–821.
7. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *Journal of Virology* 2008; 82(15): 7264–75.
8. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Journal of Neurology* 2004; 251(10): 1227–31.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology* 2020; 77(6): 683.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507–13.
11. Huang Y, Ying Z, Quan W, Xiang W, Xie D, Weng Y, et al. The clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome. *International Journal of Neuroscience* 2018; 128(8): 729–35.
12. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimers Disease* 2020; 76(1): 3-19.
13. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care* 2020; 24(1): 176.
14. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior and Immunity* 2020; 87: 18–22.

15. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anesthesiology Intensive Therapy* 2018; 50(2): 160–7.
16. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2013.
17. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care* 2008; 12(3): S3.
18. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2013; 41(1): 263–306.
19. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and Haemostasis* 2020; 120(6): 998–1000.
20. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behaviour and Immunity* 2020; 87: 115–9.
21. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. A Case of Coronavirus Disease 2019 With Concomitant Acute Cerebral Infarction and Deep Vein Thrombosis. *Frontiers in Neurology* 2020; 11: 296.
22. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(6): e46–7.
23. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(4): e21.
24. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; 142(1): 4–6.
25. Xydakis MS, Dehghani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20(9): 1015–1016.
26. Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Experimental Brain Research* 2005; 166(3–4): 345–57.
27. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71(15): 889–90.
28. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277(8): 2251–61.
29. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382(26): 2574–6.
30. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology* 2020; 19(5): 383–4.
31. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barré syndrome: a true case of

- molecular mimicry. *Trends in Immunology* 2004; 25(2): 61–6.
32. Allen CL, Bayraktutan U. Risk Factors for Ischaemic Stroke. *International Journal of Stroke* 2008; 3(2): 105–16.
 33. Singer J, Gustafson D, Cummings C, Egelko A, Mlabasati J, Conigliaro A, et al. Independent ischemic stroke risk factors in older Americans: a systematic review. *Aging* 2019; 11(10): 3392–407.