

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Sergančių COVID-19 infekcija nervų sistemos pažeidimai ir išėitys: sisteminė
literatūros apžvalga**

**Covid-19 Associated Nervous System Manifestations and Consequences: a Systematic
Review**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Gabrielė Banionė** VI kursas, 8 gr.

Katedra/ Klinika, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas
Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedra

Sveikatos mokslų instituto

Darbo vadovas

Lekt. Jūratė Kesienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Dr. Tomas Aukštikalnis

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas

gabriele.launikonyte@mf.stud.vu.lt

Santrauka

COVID – 19 liga, sukelta SARS-CoV-2, yra susijusi ne tik su kvėpavimo sistemos pažeidimu, bet ir su ūminiais bei lėtiniais nervų sistemos pažeidimais. Neurologiniai sutrikimai, kuriais serga COVID – 19 pacientai, yra labai įvairūs ir varijuoja nuo anosmijos, galvos skausmo ir bendro silpnumo iki itin sudėtingų būklių, tokių kaip insultas, encefalopatija, traukuliai, Guillain – Barre sindromas. Be to, net trečdalis COVID – 19 ligos pacientų tampa naujo reiškinio, pavadinto pokovidiniu sindromu, dalimi. Į šią literatūros apžvalgą įtraukti 47 literatūros šaltiniai, publikuoti 2021 – 2023 metų laikotarpyje. Joje aptariami dažniausi mechanizmai, kuriais koronavirusas dalyvauja neurologinių komplikacijų patogenezėje. Taip pat aptariami pagrindiniai rizikos veiksniai, lemiantys neurologinių simptomų pasireiškimą, apibendrinamos dažniausiai pasitaikančios trumpalaikės ir ilgalaikės neurologinės komplikacijos, jų sukelta našta pacientui ir reabilitacijos galimybės, siekiant šią naštą sumažinti. Apibendrinime teigiama, kad norint išvengti ilgalaikių pasekmių, labai svarbu, kad sudėtingų COVID – 19 ligos atvejų ankstyvą gydymą atliktų įvairių specialistų komanda, siekiant kuo anksčiau pastebėti galimą neurologinį pažeidimą. Rekomenduojama reabilitacija, kad pagerėtų kvėpavimo ir širdies veikla bei būtų išvengta ilgalaikių neurologinių komplikacijų arba sumažintas jų laipsnis.

Raktažodžiai: COVID – 19, SARS-Cov-2, neuroCovid, neurologinės komplikacijos, pokovidinis sindromas, insultas, neurologinė reabilitacija.

Summary

COVID-19 disease, caused by SARS-CoV-2, is associated not only with respiratory damage, but also with acute and chronic nervous system disorders. The neurological disorders affecting COVID-19 patients range from anosmia, headache and cognitive impairment to highly complex conditions such as stroke, encephalopathy, seizures and Guillain-Barre syndrome. In addition, as many as one-third of patients may have persistent neurological symptoms as part of a new phenomenon called post-covid syndrome. This literature review includes 47 literature sources published between 2021 and 2023. It discusses the most common mechanisms by which coronavirus is thought to be involved in the pathogenesis of these neurological complications. It also discusses the main risk factors for neurological symptoms, summarizes the most common short- and long-term neurological complications, the burden they impose on the patient and the rehabilitation options available to reduce this burden. In

conclusion, it is essential that complex cases of COVID-19 are treated early by a multidisciplinary team in order to avoid long-term sequelae and to detect potential neurocognitive damage as early as possible. Rehabilitation is recommended to improve respiratory and cardiac function and to prevent or reduce long-term neurological complications.

Keywords: COVID-19, SARS-Cov-2, neuroCovid, neurological complications, post-covid syndrome, stroke, neurological rehabilitation.

Ižanga

Koronaviruso, žinomo kaip SARS-CoV-2, protrūkis tapo tikru iššūkiu sveikatos priežiūros bendruomenei. Dėl didelio užkrečiamumo virusas per tris mėnesius iš vieno miesto Kinijoje išplito po visą pasaulį ir Pasaulio sveikatos organizacija buvo priversta paskelbti pandeminę situaciją (1). Greitai tapo aišku, kad COVID – 19 liga turi daugelį galimų pasireiškimo būdų: nors kvėpavimo sistema yra pirminis viruso taikiny, didelė dalis šia liga sergančių pacientų taip pat susidūrė ir su kitų sistemų, tame tarpe ir nervų sistemos, pažeidimo požymiais. Tyrimų duomenimis, daugiau kaip 30 proc. COVID – 19 pacientų pasireiškia neurologiniai simptomai (2). Pastarieji gali pasireikšti tiek ūminėje, tiek lėtinėje ligos fazėje. Žymiausi neurologiniai SARS-CoV-2 viruso sukelti pažeidimai yra ūminiai cerebrovaskuliniai įvykiai, Guillain – Barre sindromas, *status epilepticus de novo*, encefalopatija, mielitas, jutimo sutrikimai (hiposmija, hipogeuzija), kognityviniai pokyčiai, psichikos būklės pakitimai (3). Šios neurologinės komplikacijos dažnai sukelia sunkias ilgalaikes paciento sveikatą ir gyvenimą apribojančias pasekmes. Tad siekiant sugrąžinti ar padidinti prarastą funkcinių pajėgumą, daugeliui pacientų yra būtina neuroreabilitacija.

Atsižvelgiant į tai, šios literatūros apžvalgos tikslas – aprašyti pagrindinius COVID – 19 ligos sukeltus neurologinius pasireiškimus, trumpalaikių ir ilgalaikių komplikacijų aspektus, įvertinti jų pasireiškimo dažnį. Taip pat apžvelgti fizioterapijos ir neuroreabilitacijos vaidmenį minėtų komplikacijų paveiktiems asmenims.

Metodai

Ši sisteminė literatūros apžvalga atlikta remiantis PRISMA gairėmis. Atlikta išsami literatūros paieška PubMed, ScienceDirect ir GoogleScholar sistemose, įskaitant straipsnius, paskelbtus nuo 2021 metų sausio 1 d. iki 2023 m. kovo 31 d. Paieškai buvo naudojami tokie raktažodžiai ir jų deriniai: „COVID – 19“, „koronavirusas“, „Sars-Cov-2“, „neuroCOVID –

19“, „neurologinės komplikacijos“, „pokovidinis sindromas“, „insultas“, „neuroreabilitacija“. Visi įtraukti straipsniai buvo parašyti anglų kalba.

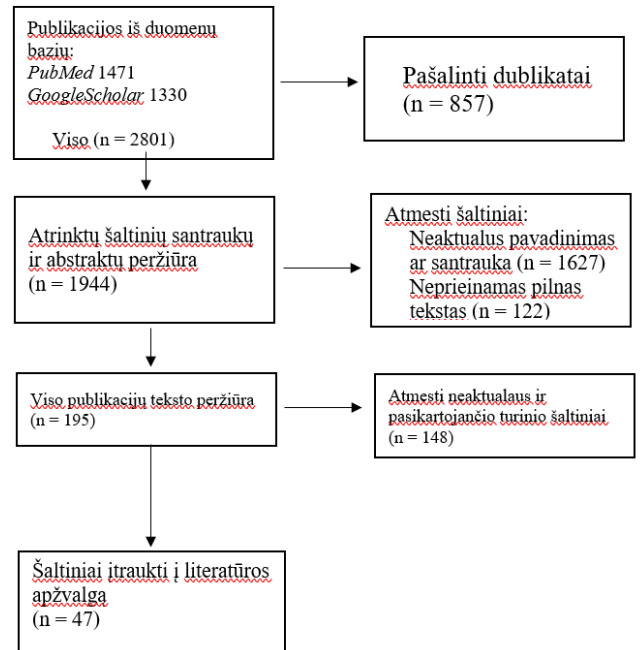
Neurologinio pažeidimo mechanizmai

Yra nemažai mechanizmų, kuriais galima paaiškinti COVID – 19 ligos sukeltus neurologinius pažeidimus. SARS-CoV2, kaip ir kiti gerai žinomi neuroinvaziniai virusai, į centrinę nervų sistemą gali patekti trimis pagrindiniais keliais:

- transsinapsiniu plitimo būdu per uoslės epitelį;
- per sisteminę kraujotaką, reaguodamas į smegenų kraujagyslėse išreikštus endotelio ACE – 2 receptorius;
- per citokinų audros pažeistą kraujo – smegenų barjerą.

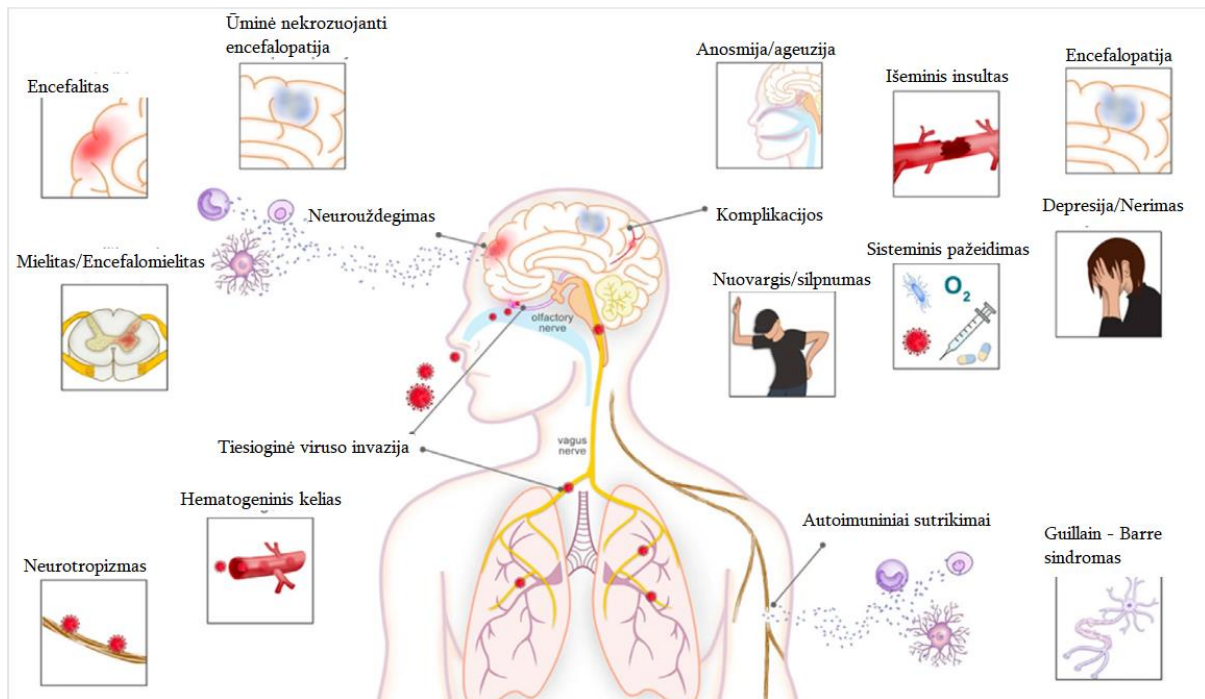
Patekęs į centrinę ar periferinę nervų sistemą virusas gali sukelti ūmines neurologines ligas, pavyzdžiui virusinį encefalitą arba endoteliitą. Kitu atveju, latentinės stadijos virusas gali ilgą laiką reziduoti centrinės ar periferinės nervų sistemos ląstelėse ir atsinaujinęs sukelti vėlyvas neurologines komplikacijas, jau nuo COVID – 19 ligos pasveikusiems pacientams. Dar pandemijos pradžioje buvo aptariamas viruso giminingumas angiotenziną konvertuojančiam fermentui – 2 (ACE – 2), kuris yra širdies ir smegenų kraujagyslių apsaugos veiksnys (4). Buvo iškelta prielaida, kad viruso prisijungimas prie ACE – 2 kraujo – smegenų barjero lygyje gali pakenkti galvos smegenis supančiam apsauginiam mechanizmui ir sukelti virusinį encefalitą. Panašiai ir dėl viruso invazijos į nugaros smegenų membranas gali pasireikšti mielito požymiai. Taip pat buvo išreikštas susirūpinimas, kad viruso dalelės, prisijungusios prie ACE – 2 smegenų kraujagyslėse, iš tikrųjų gali padidinti šių kraujagyslių liuminalinį slėgį ir sukelti cerebrinį kraujavimą (4).

Kitas svarbus aspektas yra COVID-19 sukeltas plaučių pažeidimas ir dėl to pasireiškiantis kvėpavimo nepakankamumas. Jo sukelta hipoksija turi būti laikoma vienu iš pagrindinių numanomų smegenų pažeidimo priežasčių (4). Hipoksija sukelia endotelio uždegimą ir citokinų išsiskyrimą, taip sutrikdydama kapiliarų bei endotelio funkciją (5). Dėl to



1 pav. Duomenų atranka

susiformuojanti hiperkoaguliacinė būseną skatina mikrotrombų susidarymą, didina kraujagyslių pralaidumą ir trombozės bei kraujavimo riziką. Encefalopatija dažniausiai pasireiškia sąmonės sutrikimu ir delyru, motorikos sutrikimais su ekstrapiramidiniais simptomais, koordinacijos sutrikimais, traukuliais ir židinine neurologinė simptomatika (6).



2 pav. SARS-CoV-2 plitimo keliai ir dažniausios neurologinės komplikacijos. Iš Newcombe VFJ, Dangayach NS, Sonnevile R. Neurological complications of COVID-19. Intensive Care Med, 2021.

Literatūros apžvalgos rezultatai

Duomenys apie SARS-CoV-2 viruso sukeltus neurologinius pažeidimus rodo, kad jų pasireiškimas varijuoja priklausomai nuo daugelio veiksnių. Keliose Čikagos (JAV) ligoninėse atliktų tyrimų duomenimis, neurologiniai požymiai buvo nustatyti maždaug 42 proc. pacientų COVID – 19 ligos metu (7). Panašūs duomenys stebimi ir kituose tyrimuose: 36 proc. hospitalizuotų COVID – 19 pacientų Kinijoje ir apie 60 proc. COVID – 19 pacientų įvairiose Europos šalyse patyrė neurologinius simptomus (8, 9). 68 proc. visų COVID – 19 ligos nulemtų neurologinių sutrikimų sudarė centrinės nervų sistemos pažeidimo simptomai, tokie kaip galvos svaigimas (46.2 proc.) ir skausmas (35.8 proc.). 24 proc. pacientų buvo nustatytas periferinės nervų sistemos pažeidimas, dažniausiai pasireiškęs skonio ir uoslės pokyčiais. Neabejojama, kad neurologinių simptomų pasireiškimas yra dažniau ir ryškiau stebimas tarp sunkios eigos liga sergančių pacientų (8).

Pažeidimo mechanizmas	Klinikinė išraiška
Tiesioginė viruso invazija į centrinę ir periferinę nervų sistemas	Infekcinis encefalitas, meningitas, mielitas Hipogeuzija, hiposmija
Parainfekcija, imuninės sistemos sukeltas pažeidimas	Skersinis mielitas Guillain – Barre sindromas Ūminis išsėtinis encefalomyelitas
Multisisteminio viruso pažeidimo sukeltos komplikacijos	Hiperkoaguliacinė būklė → išeminis insultas Kvėpavimo nepakankamumas ir hipoksija, sepsis → encefalopatija, kognityviniai sutrikimai
Su gydymu susijusios neurologinės komplikacijos	Gydymas antikoagulantais → hemoragijos Gydymas raminamaisiais → deliras, encefalopatija
Trombozinės komplikacijos	Arterinis/veninis insultas
Nežinomos eigos	Pokovidinis sindromas

1 lentelė. Neurologinio pažeidimo mechanizmai ir klinikinės išraiškos pavyzdžiai.

Biologiniai ir klinikiniai stebėjimai rodo, kad SARS-CoV-2 gali būti atsakingas už daugelį neurologinių pasireiškimų. Siekiant lengviau susisteminti SARS-CoV-2 viruso dalyvavimą nervų sistemos pažeidime, informaciją galima aptarti trimis skyriais:

1. Centrinės nervų sistemos pažeidimas
2. Periferinės nervų sistemos pažeidimas
3. Pokovidinis sindromas

Dažniausi centrinės nervų sistemos pažeidimo požymiai

Galvos smegenų kraujotakos sutrikimai

Arterinis išeminis insultas, smegenų infarktas dėl venų trombozės ir intrakranijinis kraujavimas buvo aprašyti ūmios COVID – 19 ligos atveju. Apskaičiuota, kad bendras ūminių cerebrovaskulinių įvykių paplitimas tarp COVID – 19 pacientų yra 2,6 proc., o didžiąją dalį jų sudaro ūminis išeminis insultas, kurio dažnis yra 2,3 proc. (10). Ūminių cerebrovaskulinių įvykių paplitimas tarp sunkiai sergančių hospitalizuotų COVID – 19 pacientų siekia beveik 6 proc. (8). Daugumai šių atvejų pasireiškė išeminis insultas. Yra užuominų, kad COVID – 19 pacientams labiau būdingos sunkios priekinio baseino stambiujų kraujagyslių okliuzijos

(11). Retrospektyviniame kohortiniame tyrime, atliktame Wuhane (Kinija), nurodyta, kad 5,7 proc. (5/76) neurologinio pažeidimo atvejų sudarė ūmūs cerebrovaskuliniai įvykiai. Pažymėtina, kad keturiais iš penkių atvejais įvyko išeminis insultas, o vienam pacientui nustatyta smegenų hemoragija (8). Kitame to paties centro darbe, kuriame analizuotas 221 dalyvis, nurodoma, kad 5,88 proc. (13/221) atvejų pasireiškė tam tikras cerebrovaskulinis įvykis (12). Daugumai jų buvo diagnozuotas ūminis išeminis insultas (11 pacientų), vienam pacientui buvo nustatytas hemoraginis insultas ir taip pat diagnozuotas vienas smegenų veninio ančio trombozės atvejis. Taigi trombozės apraiškos buvo kur kas dažnesnės nei smegenų kraujavimas (atitinkamai apie 2,6 proc. ir <1 proc.). Tyrėjai išskyrė pagrindinius rizikos veiksnius, jungusius šiuos pacientus: giliųjų venų trombozę (47 proc.), vyresnis amžius (vidutinis amžius buvo $64,16 \pm 14,73$ metų), 54 proc. jų sudarė vyrai (13). Kituose tyrimuose svarbiems rizikos veiksniams dar priskiriami: širdies nepakankamumas, cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, arterioveninės malformacijos ar besimptomės aneurizmos (14). Gretutiniai susirgimai taip pat blogina ir insulto išeitis. Buvo nustatyta, kad COVID – 19 sukkelto insulto pacientų mirtingumas buvo didesnis lyginant su kitos etiologijos insulto mirtingumu – 38 proc.. Taip pat gretutinių ligų turintys pacientai dažniau patiria didesnio masto smegenų pažeidimą, o dėl jo kyla ir žymesnis bendro funkcinio pajėgumo praradimas ar didėja mirties rizika (14).

Galvos smegenų venų (ančių) trombozė yra reta COVID – 19 ligos komplikacija, kuri sudaro tik 0,5 – 1 proc. visų dėl COVID – 19 kilusių ūminių cerebrovaskulinių įvykių (15). Trombozės rizika didėja dėl daugelio veiksnių, pavyzdžiui, esamų gretutinių ligų (hipertenzija, cukrinis diabetas, kitos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos), ankstesnių medicininių būklių (trombofilija, uždegiminė žarnyno liga, nėštumas, dehidratacija, infekcija), tam tikrų vaistų vartojimo (geriamieji kontraceptikai, piktnaudžiavimas narkotinėmis medžiagomis), galvos smegenų pažeidimų praeityje (galvos trauma) (16). Tačiau labai svarbu paminėti, kad koronaviruso infekcijos atveju, trombozė pasireiškia ir jaunesnio amžiaus asmenims be jokių reikšmingų rizikos faktorių. Vienoje apžvalgoje aprašyti du klinikiniai atvejai, kuomet abu pacientai buvo jaunesni nei 30 metų vyrai ir neturėjo kitų hiperkoaguliacijos rizikos veiksnių, išskyrus tai, kad buvo užsikrėtę COVID-19 infekcija (17). Taigi, net ir neturintiems jokių smegenų venų trombozės rizikos veiksnių, ši neurologinė būklė gali išsivystyti dėl koronaviruso sukeltos protrombozinės būsenos (17). Indijoje atliktame klinikiniame tyrime buvo stebimi 18 galvos venų trombozę patyrusių COVID pacientų. Įdomu tai, kad 14 jų nepatyrė jokių COVID ligai būdingų simptomų (karščiavimo, dusulio ar viduriavimo) (18). Šiems pacientams COVID – 19 diagnozė buvo nustatyta tik todėl, kad prieš priimant į ligoninę

buvo privaloma atlikti COVID tyrimus, kaip to reikalavo ligoninės politika. Likusiems keturiems šio tyrimo pacientams pasireiškė galvos venų trombozė ir karščiavimas (kaip COVID-19 simptomas); karščiavimas truko 1 – 2 dienas iki neurologinių požymių pasireiškimo. Taip pat šis tyrimas patvirtino ir neraminantį pastebėjimą, kad galvos venų trombozė, kaip komplikacija, būdinga jaunesnei populiacijai – tyrime dauguma pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus (18). COVID pacientų mirštamumas nuo šios komplikacijos yra 25 – 30 proc., tad labai svarbu laiku aptikti ir gydyti šią komplikaciją (19).

Encefalopatija

Ūminė encefalopatija yra itin dažnas reiškinys tarp hospitalizuotų COVID – 19 pacientų – įvairiuose tyrimuose nurodoma, kad jos dažnis yra 7 – 49 proc. tarp visų hospitalizuotų pacientų ir ji pasireiškia 55 – 84 proc. kritiškai sergančių pacientų (61). Scullen ir kolegų atliktame retrospektyviniame tyrime buvo tirti 76 kritiškai sergantys pacientai, užsikrėtę koronavirusu. Iš jų 74 proc. pacientų pasireiškė encefalopatija (29). Dažniausi encefalopatija sergančių pacientų simptomai buvo dezorientacija arba sumišimas (72 proc.), sąmonės sutrikimas (54 proc.) ir traukuliai (27 proc.). Vienoje studijoje nustatyta, kad 84 proc. COVID – 19 pacientų, hospitalizuotų intensyviosios terapijos skyriuje, pasireiškė delyras su ūminiais dėmesio, sąmonės ir pažinimo sutrikimais (31). Svarbu paminėti, kad encefalopatijos simptomai gali pasireikšti ir ankstyvoje COVID – 19 ligos stadijoje arba kaip pradiniai ligos simptomai (29). Be to, ūminė encefalopatija yra pagrindinis arba vienintelis simptomas, dėl kurio į sveikatos priežiūros įstaigą kreipiasi beveik 15 proc. vyresnio amžiaus COVID – 19 pacientų (61). Teigiama, kad ūminė encefalopatija COVID – 19 pacientams buvo susijusi su 2,9 karto didesne mirštamumo per 30 dienų nuo simptomų pradžios tikimybe ir didesne blogos funkcinės būklės išrašant iš ligoninės tikimybe (61). Atsižvelgiant į didelį dažnį, su COVID – 19 susijusi encefalopatija sukelia bene didžiausią naštą visuomenės sveikatai iš visų ūminių COVID – 19 neurologinių komplikacijų. Pacientai su pakitusia psichikos būkle hospitalizuojami tris kartus ilgiau, o du trečdaliai jų išrašant iš ligoninės nesugeba atlikti kasdienės veiklos (8).

Pagrindinės encefalopatijos priežastys yra sudėtingos, tačiau yra duomenų, rodančių, kad encefalopatijos etiologija gali turėti įtakos šio sutrikimo trukmei (8). Asmenims su sunkiu kvėpavimo nepakankamumu arba turintiems kelių gyvybinių organų funkcijos sutrikimą, pagrindinė encefalopatijos priežastis gali būti smegenų hipoksija arba medžiagų apykaitos sutrikimai. Smegenys taip pat gali būti pažeidžiamos dėl imuninės sistemos sutrikimų, tokių

kaip citokinių audra ar nenormali intratekalinė antikūnų sintezė. Taip pat deliras gali būti siejamas su sepsiu. Nors encefalopatija pasireiškia bet kokio amžiaus COVID-19 pacientams, labiausiai ja serga vyresni nei 60 m. pacientai ir pacientai, kurie jau anksčiau sirgo neurologinėmis ligomis (insultu, demencija, Parkinsono liga) (31).

Epilepsinė būklė, *status epilepticus*

Panda *et al.* atliko sisteminę apžvalgą ir metaanalizę, kurioje aprašė antrinio *status epilepticus* atvejus po COVID – 19. Iš 3707 pacientų (visi jaunesni nei 18 metų) 42 pacientams (1 proc.) pasireiškė neurologinės komplikacijos, 12 iš jų buvo pastebėti epilepsijos priepuoliai (0,3 proc.) ir liko įvairaus sunkumo neurologiniai padariniai (20). Patogenezės mechanizmas, paaiškinantis *de novo status epilepticus*, grindžiamas tuo, kad virusinės infekcijos, paveikiančios centrinę nervų sistemą, aktyvina neurouždegiminę kaskadą, kuri didina ir skatina neuronų depolarizaciją. Dėl to atsiranda ląstelių ir molekulinų medžiagų apykaitos sutrikimai, sukeltys minėtą būseną (21). Pacientams, sergantiems sunkia COVID – 19 forma, hipoksemija (atsirandanti dėl sunkaus kvėpavimo nepakankamumo), elektrolitų ir medžiagų apykaitos sutrikimai, hipoksija ir uždegiminiai procesai prisideda prie traukulių ir nenormalaus elektroencefalogramos fono išsivystymo. Magnetinio rezonanso tomografija parodė, kad COVID – 19 pacientams, kuriems buvo stebėti priepuoliai, nustatyti ir galvos smegenų perfuzijos sutrikimai, susiję su priepuoliais. Judesių sutrikimai, būdingi COVID – 19 pacientams, pasižymėjo tremoru, mioklonija ir nespecifiniu psichomotoriniu sujaudinimu (23). Be to, tuose pačiuose tyrimuose buvo pranešta ir apie stebėtus pusiausvyros sutrikimus (23).

Dar dvidešimt aštuoniuose tyrimuose buvo aprašyti 346 pacientų, sergančių COVID – 19, *status epilepticus de novo* priepuoliai. 90 proc. jų tai buvo nauji priepuoliai, o 10 proc. sudarė pacientai, kuriems anksčiau jau buvo diagnozuota ir vaistais kontroliuojama epilepsija (24). Daugumos tyrimų rezultatuose priepuolių tipas nebuvo nurodytas, tačiau keliuose tyrimuose užfiksuoti generalizuoti arba židininiai priepuoliai (24) ir į priepuolį panašūs motoriniai reiškiniai (25). Atliekant retrospektyvų daugiacentrį tyrimą, kuriuo siekta įvertinti traukulių dažnį ir riziką COVID – 19 ūmios fazės metu pacientams, anksčiau nesirgusiems epilepsija, naujų traukulių ar *status epilepticus* priepuolių nebuvo (26). Ryšys tarp priepuolių ir COVID – 19 ligos sunkumo tebėra diskusijų objektas – randama įrodymų ir už, ir prieš šį ryšį. Aprašyti ir tam tikri rizikos veiksniai, galintys lemti *status epilepticus* būklės pasireiškimą pacientams. Daugeliui (ypač vyresnio amžiaus) pacientų, kuriems hospitalizacijos dėl COVID – 19 ligos metu buvo nustatyta kognityvinių funkcijų sutrikimų ir didesnis kreatinkinazės bei

C reaktyviojo baltymo kiekis, įvairiais sirgimo laikotarpiais pasireiškė nauji epilepsijos priepuoliai (27). Svarbu paminėti, kad pacientams, jau sergantiems epilepsija, SARS-CoV-2 infekcija gali sukelti ligos paūmėjimą, todėl idealu numatyti galimą atkrytį ir skirti trumpalaikę medikamentinę terapiją ar koreguoti jau skiriamą (28).

Kognityviniai sutrikimai

Išanalizavus įvairių tyrimų rezultatus, neabejojama, kad SARS-CoV-2 virusu užsikrėtusiems žmonėms būdingi reikšmingi kognityviniai sutrikimai, nepriklausomai nuo ligos stadijos ar pacientų amžiaus (33). Pacientai pranešė, kad jų neurokognityviniai sutrikimai, ypač trumpalaikės atminties praradimas ir su dėmesiu susiję sutrikimai, labai paveikė jų kasdienę veiklą ir dažnai neleido jiems grįžti į darbą. Servick *et al.* nustatė, kad iš 57 pasveikusių COVID – 19 pacientų, kuriems prieš išrašant iš ligoninės buvo paskirtas neuropsichologinis įvertinimas, 81 proc. pacientų turėjo atminties sutrikimų (34). Dauguma apklaustų pacientų nurodė dėmesio ir vykdomosios funkcijos, apimančios tokius įgūdžius kaip planavimas, organizavimas ir daugiafunkcinis darbas, sutrikimus (34). Prancūzijoje atlikto tyrimo metu, kuriame dalyvavo 120 pacientų, hospitalizuotų dėl COVID – 19 ligos, nustatyta, kad 34 proc. šių pacientų skundėsi atminties suprastėjimu, o 27 proc. turėjo dėmesio koncentracijos problemų (63). Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo duomenimis, daugiau nei pusei pacientų, COVID – 19 ligos metu ir jau pasveikus, buvo pastebimai sunku susikaupti ar sutelkti dėmesį. Apie atminties sutrikimus, galvos svaigimą ar sumišimą pranešė trečdalis ar daugiau respondentų (63). Kitoje tarptautinėje internetinėje apklausoje, kurioje dalyvavo 3762 nehospitalizuoti COVID – 19 pacientai, nuovargis (77 proc.), bloga fizinio krūvio tolerancija (72 proc.) ir kognityviniai sutrikimai arba „smegenų rūkas“ (55 proc.) buvo nurodyti kaip trys dažniausi neurologiniai simptomai lengva ar vidutine COVID – 19 ligos forma sergantiems asmenims (63).

Nors kognityvinių sutrikimų mechanizmas tiriamas nuo pat pandemijos pradžios, jis vis dar nėra išaiškintas. Dabartiniai duomenys rodo, kad įtakos gali turėti daug faktorių – tiesioginis SARS-CoV-2 infekcijos poveikis centrinei nervų sistemai, ilga hospitalizacija intensyviosios terapijos skyriuje, smegenų hipoksija, naudota dirbtinė ventiliacija, vaistai, anksčiau buvę kognityviniai sutrikimai ir periferinių organų funkcijos sutrikimai. „Smegenų miglos“ simptomas, kuris yra vienas dažniausių kognityvinių sutrikimų tarp COVID – 19 išgyvenusių asmenų, yra aiškinamas nekontroliuojamu ir užsitęsusiu imuninės sistemos suaktyvėjimu (63).

Ūminis mielitas

Pasveikus po COVID – 19 ligos, o kartais ir jos metu, gali pasireikšti įvairūs imuninės sistemos sukelti sindromai, paveikiantys nugaros smegenis ar periferinius nervus. Pranešta apie ūminį encefalomyelitą, pasireiškiantį daugiažidininiais uždegiminiais smegenų, nugaros smegenų ir regos nervo pažeidimais COVID – 19 liga sergantiems pacientams (37). Visgi, kol kas lieka nežinoma, kokia šios infekcijos įtaka minėtoms ir kitoms neurodegeneracinėms ligoms.

Periferinės nervų sistemos pažeidimo požymiai

Guillain-Barre sindromas

Nors ši neurologinė komplikacija pasitaiko gana retai, ji neabejotinai gali sukelti ilgalaikių ar net mirtinų padarinių. Whittaker *et al.* atliktoje sisteminėje apžvalgoje buvo įvertinti 2504 COVID – 19 pacientai, hospitalizuoti intensyvios terapijos skyriuje (35). Šiame tyrime užfiksuota 11 Guillain-Barré sindromo atvejų (0,4 proc.). Dažniausiai literatūros šaltiniuose aprašomos yra aksoninė sindromo forma ir Millerio – Fišerio variantas. Didelį susidomėjimą kelia COVID-19 ir Guillain-Barre sindromo išsivystymo ryšys, kuris beveik visais atvejais pasireiškia ūmios infekcijos fazės metu (36). Šios neuropatijos, susijusios su SARS-COV-2 infekcija, pasireiškimas siejamas su stipriu imuniniu atsaku į virusą ir „audringu“ prouždegiminės citokinų kaskados suaktyvėjimui (37). Klinikinis pasireiškimas varijuoja nuo simptomų, tokių kaip sumažėjusi galūnių raumenų jėga, parestezija ar veido paralyžius, iki kvėpavimo raumenų paralyžiaus. Dauguma su šia komplikacija susidūrusių pacientų pasveiksta pasibaigus COVID – 19 ligos ūmiai fazei, tačiau vienetai lieka su ilgalaikėmis pasekmėmis. Be to, netgi stabilizavus neurologinę paciento būklę, yra labai sunku pradėti šiai komplikacijai būtiną reabilitacijos procesą, nes kvėpavimo ar kitų sistemų pažeidimo simptomai tęsiasi ilgiau ir trukdo sėkmingam prarasto fizinio pajėgumo atstatymui (37).

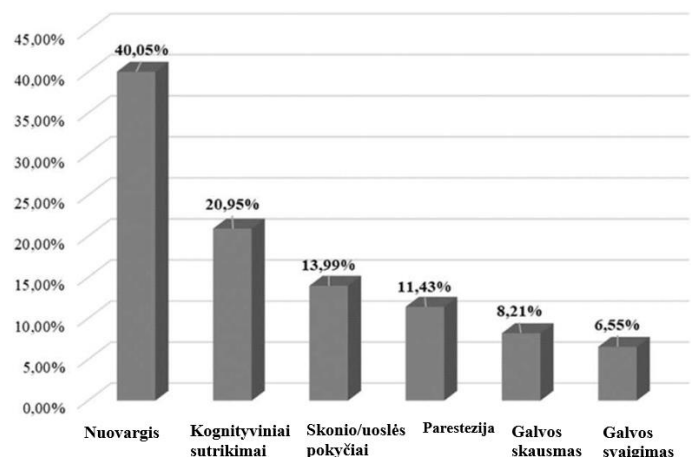
Kvapo ir skonio jutimų sutrikimai

Pranešama, kad hipogeuzija ir hiposmija yra itin dažni ankstyvieji SARS-CoV-2 infekcijos simptomai (8). Beveik 90 proc. pacientų nustatomi uoslės pokyčiai (38). Manoma, kad hipogeuzija dažniau pasireiškia vėliau nei hiposmija. Nors daugeliui uoslės ir skonio sutrikimai išnyksta sveikstant, reikšmingai daliai pacientų stebima užsitęsusi parosmija arba

anosmija. Manoma, kad virusas įsiskverbia į nosies gleivinės ląsteles, esančias netoli uoslės nervų galūnių, ekspresuojančių receptorių ACE – 2 (39). Tačiau įrodymų, kad koronavirusas sukelia tiesioginę uoslės nervo infekciją, kol kas nėra.

Pokovidinis sindromas

Itin didelį susirūpinimą kelia ilgalaikės SARSCoV – 2 viruso sukeltos infekcijos komplikacijos. Pokovidinis sindromas – tai terminas, pastaruoju metu vartojamas apibūdinti komplikacijas, kurios tęsiasi ilgiau nei pirminė liga ar atsiranda naujai, jau pasveikus nuo koronavirusinės infekcijos (44). Beveik 10 – 35 proc. pacientų, turėjusių neurologinių pažeidimų COVID – 19 ligos metu, toliau skundžiasi simptomais, kurių dauguma yra neurologinio pobūdžio (44). Tabacof ir kolegų atliktame tyrime buvo tiriami COVID – 19 simptomai, kurie išlieka ilgiau nei šešias savaites po ūminių simptomų pasireiškimo, ir nustatyta, kad labiausiai išliekantys simptomai tarp pacientų buvo nuovargis (40,05 proc.), kognityviniai sutrikimai (20,95 proc.), skonio ir kvapo pokyčiai (13,93 proc.), parestezija (11,43 proc.), galvos skausmas (8,21 proc.) ir svaigulys (6,55 proc.) (29). Kitame tyrime Moreno – Perez *et al.* vertino pokovidinio sindromo pasireiškimo dažnumą suaugusiems pacientams (45). Pacientai buvo sistemingai vertinami praėjus 10 – 14 savaičių nuo ligos pradžios.



3 pav. Dažniausi pokovidinio sindromo simptomai.

Tyrimo metu pokovidinis sindromas buvo nustatytas pusei tyrimo dalyvių, o liekamieji simptomai šiems pacientams dažniausiai buvo lengvi (45).

Ilgalaikės neurologinės koronaviruso sukeltos pasekmės itin aktualios sunkia ligos forma sirgusiems ir dėl to hospitalizuotiems pacientams. Neurokognityviniai sutrikimai ir nuotaikos pokyčiai tarp išgyvenusiųjų intensyvosios terapijos skyriuje yra dažnai stebimi reiškiniai, paprastai siejami su raminamųjų vaistų poveikiu, sisteminiu uždegimu ir neuronų pažeidimu (46). Tyrime, kuriame buvo vertinami COVID – 19 sergantys pacientai praėjus 2 – 3 mėnesiams po hospitalizacijos (maždaug trečdaliui šių pacientų prireikė intensyvosios terapijos skyriaus), teigiama, kad šie pacientai, palyginti su pagal amžių ir gretutines ligas atitinkančiomis kontrolinėmis grupėmis, dažniau nurodė depresijos simptomus ir prastesnę

gyvenimo kokybę (47). Be to, COVID – 19 išgyvenusiems pacientams, palyginti su kontroline grupe, dažniau buvo nustatyti kognityvinių funkcijų sutrikimai (apatija, trumpalaikės ir (arba) darbinės atminties neigiami pokyčiai ir "smegenų migla"), vertinant Monrealio kognityvinio vertinimo įrankiu (48). Kitame pacientų pasveikusių po COVID – 19 ligos, kurie nebuvo hospitalizuoti, tyrime kaip dominuojantys išliekantys simptomai nurodyti "smegenų rūkas", galvos skausmas, anosmija, disgeuzija ir mialgija (48). Atlikus retrospektyvinę kohortinę daugiau kaip 200 000 pacientų Jungtinėje Karalystėje analizę nustatyta, kad 12,8 proc. pacientų, užsikrėtusių COVID – 19, per 6 mėnesius po pirminio užsikrėtimo buvo nustatyta nauja neurologinė ar psichiatrinė diagnozė (49). To paties tyrimo metu beveik pusė pacientų, išgyvenusių COVID – 19 intensyviosios terapijos skyriuje, per 6 mėnesius po užsikrėtimo sirgo neurologinėmis ar psichiatrinėmis ligomis, iš kurių pusei buvo nustatyta nauja diagnozė (49).

Lėtinis nuovargis – sindromas, kuris jau neabejotinai tapo viena iš pokovidinio sindromo būklių. Pastebėta, kad net ir lengva COVID – 19 ligos forma gali sukelti povirusinį lėtinį nuovargį maždaug 30 – 80 proc. atvejų (62). Nors lėtinis nuovargis, atsiradęs po virusinės infekcijos, dažniausiai praeina savaime, dėl kognityvinių, biologinių ir socialinių rizikos veiksnių šiems pacientams gali kilti lėtinių ligų rizika. Ankstesni tyrimai parodė, kad ūmios virusinės infekcijos sunkumas ir trukmė yra pagrindiniai biologiniai veiksniai, lemiantys lėtinio nuovargio riziką, tačiau naujausi COVID – 19 tyrimai rodo, kad tiesioginio ryšio su pradinės infekcijos sunkumu nėra (62). Kitas svarbus aspektas yra tas, kad lėtinis nuovargis po COVID – 19 ligos kamuoja įvairioms amžiaus grupėms priklausančius asmenis. Beveik vienas iš penkių jaunų suaugusiųjų (18 – 34 metų grupė) nurodė, kad negalėjo grįžti į savo ankstesnę rutiną ir įprastą gyvenimą praėjus 14 – 21 dienai po to, kai COVID-19 testas buvo teigiamas. Tuo tarpu 90 proc. pacientų po virusinės gripo infekcijos grįžo į ankstesnę savo sveikatos būklę praėjus 2 savaitėms ir mažiau po teigiamo testo (62).

Nors tikrasis šių sindromų paplitimas lieka nežinomas, tai yra svarbi tyrimų kryptis, kuri padeda geriau suprasti ne tik infekcijos pobūdį, bet ir jos ilgalaikį poveikį, taip pat galimą pokovidinio sindromo mastą ir našą visuomenės sveikatos sistemoms.

Reabilitacija COVID – 19 pacientams

Pacientams, sveikstantiems po įvairios etiologijos nervų sistemos pažeidimų, neurologinė reabilitacija yra viena svarbiausių sveikimo grandžių. Tačiau 2019 m. koronavirusinės ligos (COVID – 19) pandemija į pirmą planą iškėlė naują pacientų grupę – žmones, kuriems po patvirtintos COVID – 19 diagnozės atsirado neurologinių ar psichiatrinų

padarinių. Iš tikrųjų 1 iš 3 žmonių, sirgusių COVID – 19, per 6 mėnesius nuo užsikrėtimo diagnozuojama nauja neurologinė ar psichiatrinė būklė (50). Įtraukus į reabilitaciją orientuotą mąstymą hospitalizacijos dėl COVID – 19 metu, galima greitai ir efektyviai nustatyti tiek fizinius, tiek kognityvinius deficitus taip, kad tiksliniai gydymo planai galėtų būti pradėti įgyvendinti dar ankstyvuju ūmios priežiūros laikotarpiu. Be to, tai padeda užtikrinti sklandų pacientų perkėlimą iš ūmios priežiūros skyrių į poūmius, taip pat į stacionarinės ar ambulatorinės reabilitacijos įstaigą, kurioje galima tęsti reabilitaciją (52). Viena iš didžiausių našta žmogui sukeliančių komplikacijų yra pažinimo (kognityvinių) funkcijų sutrikimas, galintis pasireikšti nuo lengvo iki sunkaus laipsnio. Tai gali susilpninti COVID – 19 esamų ar buvusių pacientų fizinę ir psichinę gerovę. Be to, kognityvinių funkcijų sutrikimai yra vieni iš labiausiai išliekančių ilgalaikių simptomų, kuriuos žmonės patiria po pirminio užsikrėtimo. Atsižvelgiant į pasaulinės pandemijos mastą, COVID – 19 ligos sunkumą ir daugybę jos pasekmių, sveikatos ir socialinės sistemos ir toliau jaus didelį neigiamą ligos poveikį. Norint toliau rūpintis COVID – 19 pacientų neurologinėmis komplikacijomis, svarbu naudotis visomis pirminės ir antrinės sveikatos priežiūros paslaugomis (51). Neurologinės reabilitacijos programose dalyvauja komanda, kurią sudaro fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojai, kineziterapeutai, psichologai, ergoterapeutai, klinikiniai logopedai, galintys padėti sėkmingai sveikti po COVID – 19 ligos sukeltų neurologinių pažeidimų (52).

Širdies ir kvėpavimo takų ilgalaikės komplikacijos yra itin dažnos po COVID – 19 infekcijos, tad jas reikia tinkamai gydyti siekiant išvengti žalos kitoms sistemoms. Be to, pacientams po insulto ar kitų neurologinių komplikacijų gali pasireikšti kardiorespiracinis nepakankamumas, todėl, be neuroreabilitacijos, jiems turėtų būti teikiama ir kardiopulmoninė reabilitacija. Curci *et al.* parodė, kad reikšmingas skaičius COVID – 19 pacientų kentėjo nuo dusulio net atliekant minimalią veiklą (54). Taip pat reikia nepamiršti, kad sunkiai COVID – 19 liga sergantiems pacientams dažnai pasireiškia ir mitybos sutrikimai bei kitų vidaus organų pažeidimai, kuriuos lydi motoriniai ir kognityviniai sutrikimai, su fizine negalia susijusi miopatija ir neuropatija, disfagija, sąnarių sustingimas ir skausmas, psichiatrinės problemos (nerimas, depresija, baimė ir pyktis, taip pat potrauminio streso sutrikimas) (54). Dar yra žinoma, kad COVID – 19 pacientams, gretutinais sergantiems insultu, ilgesnis nejudrumo laikotarpis atitolina funkcinį atsigavimą. Taigi akivaizdu, kad neuroreabilitacija tokiomis sąlygomis yra žymiai ap sunkinta. Visgi, į pagalbą buvo pasitelktos kineziterapeutų ir ergoterapeutų darbą lengvinančios neuroreabilitacijos priemonės, kurioms reikia minimalios priežiūros (55). Pavyzdžiui, sensorinių ir periferinių nervų transkutaninės elektrinės stimuliacijos (TENS) prietaisai pagerina ankstyvą apatinių galūnių funkcijos sutrikimą ir

motorinę funkciją po insulto, užkerta kelią apatinių galūnių spastiškumui (55), taip pat pagerina rankų miklumą pacientams, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ir sunki parėzė (56).

Dėl koronaviruso sukeltų pokyčių sveikatos priežiūros srityje, keistis ir prisitaikyti privalėjo ir reabilitacijos komandos. Siekiant užtikrinti reabilitacijos paslaugų tęstinumą karantino metu, atsirado naujas priežiūros modelis, kuris gali būti pritaikomas ir įprastomis gyvenimo sąlygomis, pasitelkus technologines ir kitas ryšio priemones (53). Pandemijos metu literatūroje imta plačiai vartoti iki tol gana neįprastą terminą – telereabilitacija. Šis terminas apibūdina reabilitacijos paslaugas, teikiamas per nuotolines e.sveikatos programas. Tokiu būdu karantino sąlygomis atsirado galimybė teikti reabilitacijos paslaugas tiems pacientams, kurie gydomi namuose arba ligoninėse su reabilitacijos paslaugų trūkumu (54). Pacientams buvo pateikiamos judėjimo programos su pratimais, o stebėti ir sekti rezultatus buvo galima pasitelkus vaizdo skambučius. Nuotolinė reabilitacija taip pat tapo pagalbine ankstyvos reabilitacijos priemone pacientams intensyvios terapijos skyriuose, tokiu būdu išvengiant galimo infekcijos plitimo (54). Iš tiesų nustatyta, kad ankstyva mobilizacija gerina pacientų fizinį pajėgumą, raumenų jėgą išrašant iš ligoninės, o itin sudėtingiems pacientams sumažėja mechaninės ventiliacijos trukmė, laiko intensyviosios terapijos skyriuje ir buvimo ligoninėje trukmė (52). Vienuose pirmųjų tyrimų, kuriuose buvo nagrinėjamas nuotolinės sveikatos naudojimas gydant COVID-19 pacientus, pastebėta, kad ūminės COVID-19 fazės metu kvėpavimo ir judėjimo pratimų teikimas telereabilitacijos būdu buvo veiksminga ir saugi strategija fiziniam darbingumui, dusuliui ir kognityvinėms funkcijoms gerinti (57). Pacientai vieną savaitę kartą per dieną namuose atliko kvėpavimo ir fizinius pratimus, o kineziterapeutas stebėdavo ir dalyvaudavo per vaizdo konferenciją; pacientai taip pat kasdien gaudavo tekstinę žinutę, skatinančią laikytis programos. Kitame tyrime autoriai nagrinėjo 6 savaitių neprižiūrimos namų mankštos programos poveikį. Ją sudarė kvėpavimo, aerobikos ir apatinių galūnių raumenų jėgos pratimai, teikiami COVID – 19 pacientams per išmanųjį telefoną. Šeštąją savaitę (po gydymo) ir 28-ąją savaitę (stebėjimo) buvo padarytos išvados, kad pacientai jautėsi geriau fizinio pajėgumo, apatinių galūnių raumenų jėgos ir gyvenimo kokybės požiūriu (58). Dar viename tyrime autoriai palygino dviejų skirtingų pratimais pagrįstų programų (fizinio pajėgumo didinimo ir kvėpavimo funkcijos gerinimo), teikiamų telereabilitacijos būdu COVID – 19 pacientams, veiksmingumą (59). Po 14 dienų, tarp abiejų grupių – tiriamųjų ir kontrolinės – pastebėti statistiškai reikšmingi skirtumai visuose kintamuosiuose (sumažėjo nuovargis, dusulys, pagerėjo kognityvinės funkcijos ir aerobinis pajėgumas ir fizinė būklė). Šie trys pavyzdžiai rodo, kad telereabilitacija yra veiksminga, saugi ir įgyvendinama priemonė, padedanti palengvinti šių pacientų sveikimą.

Šiuo metu pokovidinio sindromo gydymas paprastai yra sudarytas iš nemedikamentinių priemonių ir simptominio gydymo. Per pastaruosius dvejus metus padaugėjo tyrimų, skirtų nemedikamentiniams pokovidinio nuovargio gydymo būdams tirti (64). Galima pasimokyti iš patirties gydant kitų ligų (pavyzdžiui, išsėtinės sklerozės ar onkologinių susirgimų) sukeltą lėtinį nuovargį. Tačiau svarbu nepamiršti, kad ne visas žinomas nuovargio gydymo galimybes galima taikyti nuovargiui, kilusiam po COVID – 19 ligos. Kitų simptomų gydymas dažniausiai skiriamas remiantis įvairių šalių rekomendacijomis (pavyzdžiui, NICE gairėmis (Jungtinė Karalystė) arba S1 gairėmis (Vokietija)) (64). Pokovidinio sindromo neuroreabilitacija gali vykti ambulatoriškai arba stacionare. Iš pradžių pirmenybė turėtų būti teikiama ambulatorinėms galimybėms. Stacionarinė reabilitacija turėtų būti skiriama, jei po ambulatorinio gydymo simptomai nepagerėja. Priklausomai nuo pagrindinių pokovidinio sindromo sukeltų simptomų, neuroreabilitacija gali būti skirta tiek kognityviniams, tiek fiziniams ar abiejų grupių simptomams gydyti. Šiuo metu dažniausiai taikomi neuroreabilitacijos metodai yra užimtumo terapija, fizioterapija ir kiti, skirti neuropatinio skausmo, galvos skausmo ir miego sutrikimų gydymui.

Ergoterapija

Remianti naujausių tyrimų rezultatais, ergoterapija yra pokovidinio sindromo gydymo pagrindas (64). Su išsėtine skleroze susijusio nuovargio atveju ergoterapija ir paciento vidinės energijos valdymo mokymai (ang. IEME) parodė gerą teigiamą poveikį (64). Minėta programa yra sudaryta iš pacientų švietimo, pagalbos koreguojant dienotvarkę, energijos taupymo strategijų mokymo ir kognityvinės elgesio terapijos. Šios programos tikslas – padėti pacientams geriau valdyti savo simptomus (nuovargį, skausmą, kognityvinius sutrikimus ir kt.) ir mažinti neigiamą šių simptomų įtaką gyvenimui. Visgi, pagrindinis tikslas – išlaikyti pacientų savarankiškumą ir pagerinti gyvenimo kokybę po COVID – 19 ligos. Reikėtų pažymėti, kad ši programa buvo sėkmingai taikoma išsėtinės sklerozės sukeltam nuovargiui gydyti, tačiau dar nėra patvirtintas pokovidinio sindromo gydymo būdas. Visgi, manoma, kad šios technikos turėtų būti rutiniškai taikomos pacientų po COVID – 19 ligos reabilitacijoje.

Fizioterapija

Įvairiuose klinikiniuose tyrimuose, skirtuose apžvelgti lėtinio nuovargio sindromo gydymą, nustatyta, kad fiziniai pratimai, tinkamai pritaikyti kiekvienam pacientui pagal jo fizinį ir psichologinį pajėgumą, paprastai padeda pacientams jausti mažesnę nuovargį, pagerinti

jų miegą ir fizines galimybes (64). Atliekant įvairius fizinius pratimus, pacientams rekomenduojama stebėti savo širdies veiklą. Manoma, kad tai padeda pacientams išlaikyti motyvaciją palaikyti fizinį aktyvumą, taip pat išvengti pervargimo ir su juo susijusių neigiamų simptomų atsiradimo.

Skausmo ir miego sutrikimų gydymas

Gydant pokovidinio sindromo sukeltą galvos skausmą svarbų vaidmenį atlieka nefarmakologinės priemonės, tokios kaip raumenų atpalaidavimas, biologinio grįžtamojo ryšio (ang. biofeedback) terapija ir pacientų švietimas. Ypač teigiamą poveikį galvos skausmams, pvz., migrenai, turi raumenų relaksacijos pratimai. Taikant šią techniką išskiriamos 16 kūno raumenų grupių, kurių kiekviena atskirai kelias sekundes šiek tiek įtempinama, o po to seka 30 – 40 sekundžių atpalaidavimo fazė. Praktikuojantysis susitelkia į suvokiamus skirtumus tarp įtempimo ir atsipalaidavimo. Taip nuosekliai atpalaiduojamas visas kūnas. Taip pat gali būti taikomas ir farmakologinis galvos skausmo gydymas (pavyzdžiui, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), paracetamoliu arba triptanais, jei galvos skausmas po COVID – 19 ligos atitinka migrenos kriterijus) (64). Tačiau labai svarbu pacientą informuoti, kad skausmą malšinantys vaistai turėtų būti vartojami ne ilgiau kaip 10 – 12 dienų per mėnesį, siekiant sumažinti analgetikų sukkelto galvos skausmo riziką (64). Esant lėtiniais varginantiems galvos skausmams, kurie nepagerėja vartojant standartinius analgetikus, reikėtų pradėti taikyti konkrečiam galvos skausmo tipui skirtą ligą modifikuojantį gydymą (64).

Nors farmakologinis gydymas dažnai skiriamas gydyti miego sutrikimus, dabartinėse gairėse nerekomenduojama jį skirti kaip pirmos eilės gydymo priemonę, ypač dėl nepageidaujamo vaistų poveikio ir ilgalaikio poveikio stokos (64). Dabartiniai duomenys rodo, kad kognityvinė elgesio terapija yra veiksminga ir ekonomiškai palanki alternatyva, todėl turėtų būti pirmas gydymo būdas, siūlomas nemigą kenčiantiems pacientams (64). Pirmieji žingsniai, kuriuos galima įgyvendinti jau pirminės sveikatos priežiūros grandyje, yra miego higienos mokymai. Svarbu padėti pacientui suvokti jo gyvenimo būdo įpročius, kurie galimai neigiamai veikia miego kokybę ir skatina nemigą. Tuo pačiu metu kartu su pacientu galima ieškoti būdų, kurie padėtų atsisakyti šių įpročių ar padėtų juos pakeisti naudingais gydant miego sutrikimus. Visgi, pastebėjus, kad pokovidinio sindromo sukeltos nemigos gydymui yra reikalingas farmakologinis gydymas, pirmiausiai trumpam laikui rekomenduojama skirti fitoterapiją (pavyzdžiui, valerijoną). Taip pat galima rekomenduoti melatonino preparatus. Vėliau, būklei nesikeičiant, rekomenduojami miegą skatinantys antidepresantai (selektyvūs

serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ar sunkesniais atvejais – tricikliai antidepresantai). Gydant miego sutrikimus reikėtų vengti benzodiazepinų.

Taigi, įvertinant pacientų, kuriems nustatytas su COVID – 19 susijęs neįgalumas ar bendros gyvenimo kokybės suprastėjimas, skaičius yra reikšmingai didelis. Todėl fizinės medicinos ir reabilitacijos specialistų greitas reagavimas yra labai svarbus siekiant sumažinti patirtą ligos naštą ir prarastą funkcinį – emocinį pajėgumą (60).

Išvados

Nors COVID – 19 dažniausiai paveikia kvėpavimo takus ir sukelia įvairaus sunkumo kvėpavimo funkcijos sutrikimus, buvo pranešta apie reikšmingai didelį neurologinių pažeidimų kiekį COVID – 19 sergantiems pacientams. Neurologinės apraiškos dažniau pasireiškė senyvo amžiaus ir sunkia koronavirusinės ligos forma sergantiems pacientams. Taip pat pastebėta, kad neurologinių simptomų pasireiškimas teigiamai koreliuoja su COVID – 19 pacientų mirtingumu. Esant gretutinėms ligoms, neurologinės komplikacijos gali dar labiau paūmėti ir pabloginti klinikinius rezultatus. Tikslus neurotoksinis COVID – 19 mechanizmas nėra visiškai aiškus, tačiau daug klinikinių ir eksperimentinių tyrimų duomenų rodo, kad viruso neuroinvazija, kraujo – smegenų barjero disfunkcija, stiprus imuninis atsakas į infekciją ir hipoksemija gali prisidėti prie nervų sistemos pažeidimo. Taip pat svarbu paminėti, kad COVID – 19 ligos sukeltos neurologinės komplikacijos dažnai reikalauja multidisciplininio požiūrio į pacientą ir sistemingo reabilitacinio gydymo, siekiant paveiktiems pacientams grąžinti prarastą funkcinį pajėgumą.

Literatūros šaltiniai

1. R. Thompson. Pandemic potential of 2019-nCoV. *Lancet. Infect. Dis.*, 2020
2. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia ZJJGIM Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019, 2020
3. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-COV-2 infection, 2022
4. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al.: Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.*, 2020
5. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.*, 2020
6. Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. Neurological manifestations of COVID-19—guideline of the German Society of Neurology. *Neurol Res Pract.*, 2020
7. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Korolnik JJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.*, 2020
8. Mao L, Wang MD, Chen SH, et al.: Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *Lancet Neurol.*, 2020
9. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, Garcia-Garcia J, Gonzalez E, Redondo-Penas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Perez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolome L, Feria-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazon-Garcia E, Alcahut-Rodriguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*, 2020
10. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Pandey M, Pathak A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*, 2020
11. Escalard S, Chalumeau V, Escalard C, Redjem H, Delvoeye F, Hebert S, Smajda S, Ciccio G, Desilles JP, Mazighi M, Blanc R, Maier B, Piotin M. Early brain imaging shows increased severity of acute ischemic strokes with large vessel occlusion in COVID-19 patients. *Stroke*, 2020

12. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS: Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19). *Cureus*, 2020
13. P. Fraiman, C. Godeiro Junior, E. Moro, F. Cavallieri, M. Zedde. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a systematic review and perspectives for stroke management. *Front Neurol*, 2020
14. A.I. Qureshi, F. Abd-Allah, F. Al-Senani, E. Aytac, A. Borhani-Haghighi, A. Ciccone, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: insights from an international panel. *Am J Emerg Med*, 2020
15. Sitanggang, T. Case reports of cerebral sinus venous thrombosis in COVID-19 patients. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2021
16. G., S. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011
17. Abouhashem. Cerebral venous sinus thrombosis in patients with COVID-19 infection. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 2021
18. Rajesh. Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19. *Neurology India*, 2022
19. Al-Mufti. Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *American Journal of Neuroradiology*, 2021
20. P.K. Panda, I.K. Sharawat, P. Panda, V. Natarajan, R. Bhakat, L. Dawman. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*, 2020
21. D V, Sharma A, Kumar A, Flora SJS. Neurological Manifestations in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci.*, 2021
22. D. Lahiri, A. Ardila. COVID-19 pandemic: a neurological perspective. *Cureus*, 2020
23. Nikbakht F.; Mohammadkhanizadeh A.; Mohammadi E. How Does the COVID-19 Cause Seizure and Epilepsy in Patients? The Potential Mechanisms. *Mult. Scler. Relat. Disord*, 2021
24. Raciti L, Calabrò RS. Neurological complications of COVID-19: from pathophysiology to rehabilitation. An overview. *Acta Biomed*, 2021
25. Galanopoulou. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/ COVID-19: a small case series preliminary report. *Epilepsia Open*, 2020
26. Lu. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 2020
27. Asadi-Pooya. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*, 2021

28. Guerrero. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infectious Diseases*, 2021
29. Al-Ramadan, A.; Rabab'h, O.; Shah, J.; Gharaibeh, A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol. Int.*, 2021
30. Toniolo. Is the frontal lobe the primary target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis.*, 2021
31. Eltayeb, Sohaib; Peixoto, Nathalia. Neurological Manifestation of COVID-19: An Updated Literature Review. 2022
32. Farhadian. Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. *BMC Neurol*, 2020
33. J. Helms, S. Kremer, H. Merdji, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*, 2020
34. Servick. COVID-19 “brain fog” inspires search for causes and treatments. 2021
35. A. Whittaker, M. Anson, A. Harky. Neurological Manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*, 2020
36. M. Abolmaali, M. Heidari, M. Zeinali, P. Moghaddam, M. Ramezani Ghamsari, M. Jamshidi Makiani, et al. Guillain-Barré syndrome as a parainfectious manifestation of SARS-CoV-2 infection: a case series. *J Clin Neurosci*, 2021
37. F. Hussain, M. Eldeeb, D. Blackmore, Z. Siddiqi. Guillain Barré syndrome and COVID-19: possible role of the cytokine storm. *Autoimmun Rev*, 2020
38. G. Novi, T. Rossi, E. Pedemonte, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2020
39. D. Hornuss, B. Lange, N. Schroter, S. Rieg, W.V. Kern, D. Wagner. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020
40. Zhou. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: From neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*, 2021
41. Spinato. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, 2021
42. Beydon. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*, 2020
43. Zhang. COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve*, 2020

44. D.H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv*, 2020
45. Moreno-Pérez. Post-acute COVID-19 syndrome. *Neurology*. 2021
46. Woo. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commu*, 2020
47. Raman. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. 2021
48. Nath. Long-Haul COVID. *Neurology*, 2020
49. Geddes. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 2021
50. Mahase. Covid-19: one in three has neurological or psychiatric condition diagnosed after covid infection, study finds. *BMJ*, 2021
51. Taquet. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 2021
52. Tay. Covert subclinical neurocognitive sequelae during the rehabilitation course of severe coronavirus disease 2019. *Am J Phys Med Rehabil*, 2021
53. Cottrell. Real-Time Telerehabilitation for the Treatment of Musculoskeletal Conditions Is Effective and Comparable to Standard Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Rehabil.*, 2017
54. Curci. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 rehabilitation unit and proposal of a treatment protocol. A cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2020
55. Wang. Care for Patients with Stroke During the COVID-19 Pandemic: Physical Therapy and Rehabilitation Suggestions for Preventing Secondary Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021
56. Liu. Corticomotor excitability effects of peripheral nerve electrical stimulation to the paretic arm in stroke. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017
57. Gonzalez-Gerez. Short-Term Effects of a Respiratory Telerehabilitation Program in Confined COVID-19 Patients in the Acute Phase: A Pilot Study. 2021

58. Li. A Telerehabilitation Programme in Post-Discharge COVID-19 Patients (TERECO): A Randomised Controlled Trial. *Thorax*, 2021
59. Rodríguez-Blanco. Breathing Exercises versus Strength Exercises through Telerehabilitation in Coronavirus Disease 2019 Patients in the Acute Phase. 2022
60. Smith. Proposed workflow for rehabilitation in a field hospital setting during the COVID-19 pandemic. *PMR*, 2021
61. Graham EL, Korálnik IJ, Liotta EM. Therapeutic Approaches to the Neurologic Manifestations of COVID-19. *Neurotherapeutics*, 2022
62. Narges Moghimi, Mario Di Napoli, José Biller, *et al.* The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Springer Nature*, 2021
63. Arvind Vyas, Vasim Raja Panwar, *et al.* Mild cognitive impairment in COVID-19 survivors: Measuring the brain fog. 2021
64. Diem, L., Höfle, O., Fregolente, L., Hoepner, R. The Role of Neurorehabilitation in Post-COVID-19 Syndrome. *Clin. Transl. Neurosci.* 2023