

COVID-19: neurologiniai simptomai ir encefalitas

A. Jasionis
R. Mameniškienė

*Vilniaus universitetas,
Neurologijos centras*

Santrauka. COVID-19 pandemijos įkarštyje daugėja duomenų, kad pacientams gali pasireikšti įvairių neurologinių simptomų. Juos gali sukelti sunki bendra pacientų būklė, naujai atsiradusios ar paūmėjusios lėtinės neurologinės ligos, skiriami vaistai. Taip pat pasirodo pirmieji COVID-19 encefalito atvejų aprašymai. Šiame straipsnyje aptariama informacija apie neurologinius simptomus bei galimas jų priežastis, pristatomi aprašyti encefalito atvejai, sergant COVID-19. Taip pat nagrinėjamas kitų koronavirusų sukeltas galvos smegenų pažeidimas. Straipsnio pabaigoje diskutuojama apie galimus SARS-CoV-2 patekimo į galvos smegenis mechanizmus.

Raktažodžiai: COVID-19 encefalitas, SARS-CoV-2, koronavirusai, encefalitas.

ĮVADAS

Naujasis koronavirusas (SARS-CoV-2) yra koronavirusų šeimos atstovas, žmogaus organizme pirmiausia pažeidžiantis kvėpavimo takus ir sukkeliantis COVID-19, kurio pagrindiniai simptomai yra susiję su kvėpavimo sistema. Pirmą kartą nustatytas 2019 m. pabaigoje Kinijos Hubėjaus provincijoje, virusas greitai išplito po visą pasaulį. Neurologams yra aktuali COVID-19 neurologinė išraiška: ar sergant pasireiškia neurologiniai simptomai, ar virusas gali sukelti galvos smegenų pažeidimą (encefalitą).

Kadangi tai – naujas virusas, mūsų žinios yra ribotos. Nors susirgusiųjų skaičius yra didelis ir nuolat didėja, labiausiai viruso paveiktose šalyse pagrindiniai laiko ir intelektualiniai išteklių šiuo metu pirmiausia skiriami tiesioginiam darbui su pacientais. Natūralu, kad kokybiškų mokslinių duomenų kol kas stokojama: pasirodo tik atvejų aprašymai, pirmieji nedidelės apimties retrospektyviniai skerspjūvio tyrimai.

Kita vertus, tai nėra visiškai nepažįstamas virusas. Tai jau trečiasis **koronavirusų šeimos** atstovas, sukkeliantis sunkų ūminį respiracinį sindromą (angl. *severe acute respiratory syndrome*, SARS): 2003 m. pasaulis susidūrė su SARS koronavirusu (SARS-CoV), 2012 m. – Artimųjų Rytų respiracinio sindromo (angl. *Middle East respiratory*

syndrome) koronavirusu (MERS-CoV). Dar keli koronavirusai (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ir HCoV-HKU1) taip pat sukelia infekcijas žmogui, nors dažniausiai tai – lengvų viršutinių kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjai. Tam tikras įžvalgas apie galimą naujojo koronaviruso sukeltą nervų sistemos pažeidimą galime daryti remdamiesi jo gentainiais.

TIKSLAS

Šio straipsnio tikslas apžvelgti šiuo metu prieinamą publikuotą informaciją apie neurologinius simptomus ir galvos smegenų pažeidimą, sergant COVID-19. Nepublikuoti duomenys straipsnyje nenagrinėjami.

NEUROLOGINIAI SIMPTOMAI, SERGANT COVID-19

Daugumai pacientų, sergančių COVID-19, vyrauja bendrainfekciniai (karščiavimas, silpnumas ir pan.) ir kvėpavimo sistemos simptomai (kosulys, dusulys ir pan.), rečiau – virškinimo sistemos simptomai (pykinimas, viduriavimas) [1]. Jungtinių Amerikos Valstijų ligų kontrolės ir prevencijos centras (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) pagrindiniais COVID-19 simptomais nurodo karščiavimą, kosulį ir dusulį (1 lentelė) [2].

Tyrimo, apibendrinusio 214 Uhane (Kinija) gydytų pacientų duomenis, neurologiniai simptomai pasireiškia

Adresas:

*Arminas Jasionis
Vilniaus universitetas, Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-09661 Vilnius
El paštas arminas.jasionis@santa.lt*

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

1 lentelė. JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro nurodomi COVID-19 simptomai [2]

Pagrindiniai simptomai
Kosulys Oro trūkumas ar sunkumas kvėpuoti
Papildomi simptomai
Karščiavimas Drebulys Raumenų skausmas Galvos skausmas Gerklės perštėjimas Naujai atsiradęs uoslės ar skonio sutrikimas
Pavojingi simptomai
Dusulys Pastovus krūtinės skausmas ar spaudimas Naujai atsiradusi dezorientacija ar vangumas Lūpų ir veido cianozė

Neurologiniai simptomai paryškinti juodai.

36,4 % sergančiųjų, dažniau – sergant sunkesne ligos forma. Dažniausi simptomai: galvos svaigimas – 16,8 %, galvos skausmas – 13,1 %, raumenų skausmas – 10,7 %, skonio susilpnėjimas (hipogeuzija) – 5,6 %, uoslės susilpnėjimas (hiposmija) – 5,1 %. Sąmonės sutrikimas pasireiškė 7 % sergančiųjų [3]. Atlikus retrospektyvinę 119 nuo COVID-19 mirusių pacientų duomenų analizę, hipoksinės encefalopatijos požymiai stebėti 20 % mirusių žmonių [4]. Aprašytas atvejis, kai vangumas ir priblėsusi sąmonė buvo vyraujantys COVID-19 simptomai. Tai buvo vyresnio amžiaus pacientas, sergantis lėtinėmis ligomis [5]. Galvos skausmą, kaip vieną iš COVID-19 simptomų, nurodo ir kiti Kinijoje atlikti nedidelės apimties (nuo 41 iki 138 tiriamųjų) retrospektyviniai [6–8] ir vienas prospektyvinis [9] tyrimai. Galvos skausmas pasireiškė 6–8 % tiriamųjų.

58 pacientų, sergančių sunkia COVID-19 forma, apžvalgą pateikė dviejų Strasbūro (Prancūzija) ligoninių intensyviosios terapijos skyriai. Simptomus vertino gydytojai neurologai, azitacija buvo stebėta 69 %, piramidiniai simptomai nustatyti 67 % pacientų. Iš 45 išrašomų pacientų, 33 % pasireiškė vykdomųjų funkcijų sutrikimo požymiai: dezorientacija, dėmesio sutrikimas, sutrikęs komandų vykdymas. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) atlikta 13 pacientų dėl encefalopatijos požymių: 8 tyrimuose nustatytas kontrastinės medžiagos kaupimas galvos

smegenų dangaluose, 11 – hipoperfuzija abipus frontotemporalinėse srityse, 2 pacientams – smulkūs ūmios išemijos židiniai, 1 – poūmis išemijos židiny. Encefalografija atlikta 8 pacientams, jos metu stebėti nespecifiniai požymiai – sulėtėjimas abipus frontalinėse srityse. Septyniems pacientams atlikta juosmens punkcija, nė viename mėginyje pleocitozės nebuvo, 2 pacientams fiksuotos oligokloninės juostos (serumo atspindys), 1 – padidėjusi baltymo koncentracija. SARS-CoV-2 RNR polimerazių grandininės reakcijos (PGR) būdu nenustatyta nė viename mėginyje [10].

Šių tyrimų rezultatai nereiškia, kad tokie daliai pacientų pažeidžiama nervų sistema. Galvos skausmas ir svaigimas yra nespecifiniai simptomai, galintys pasireikšti sergant bet kuria ūmine infekcine liga. **Uoslės sutrikimo reikšmė** kol kas nėra aiški. Uoslės sutrikimas būdingas ir kitoms viršutinių kvėpavimo takų infekcijoms ar sinusitui. Tačiau kai kurie duomenys rodo, kad uoslės sutrikimas gali pasireikšti dažniau. Vieno Milano (Italija) centro duomenimis, uoslės arba skonio sutrikimą nurodė 33,9 % jų gydytų pacientų [11]. Dvylikos Europos centrų tyrimas, kuriame buvo apklausta 417 lengva ar vidutine COVID-19 forma sergančių asmenų, parodė, kad net 85,6 % nurodė uoslės, o 88 % – skonio sutrikimą, 11,8 % dalyvių šie simptomai pasireiškė anksčiau nei kiti simptomai. Praėjus 8 dienoms nuo pasveikimo, uoslė buvo atsistačiusi 67,8 % asmenų [12]. Pateikiama klinikinių atvejų, kai uoslės sutrikimas buvo vyraujantis [13] ar vienintelis [14] COVID-19 simptomas. Simptomas galėtų būti paaiškinamas užpakalinės nosiaryklės ir kvėpuojamojo epitelio pažeidimu (neurosensorinė anosmija) ir kilti dėl nosiaryklės uodžiamojo plyšio obstrukcijos (kondukcinė anosmija) [13].

Vis dėlto, raumenų ir galvos skausmas, naujai atsiradęs uoslės ar skonio sutrikimas CDC yra laikomi papildomais COVID-19 simptomais. Dezorientacija ir sąmonės sutrikimas kartu su dusuliu, cianoze ir skausmu ar spaudimu krūtinėje yra priskiriami prie pavojingų (reikalaujančių neatidėliotinos pagalbos) COVID-19 simptomų [2].

Daliai pacientų pasireiškia objektyvūs neurologiniai simptomai (sutrikusi sąmonė, traukuliai, židininė neurologinė simptomatika) [3, 10]. Svarbu pažymėti, kad tai gali būti tiek tiesioginio CNS pažeidimo (**encefalito**), tiek sunkios bendros organizmo būklės, lemiamos karščiavimo intoksikacijos, hipoksijos ir pan., pasekmė (**encefalopatija**) (2 lentelė). Tiesioginis nervų sistemos pažeidimas gali būti

2 lentelė. Galimos CNS pažeidimo simptomų priežastys

Su COVID-19 susijusi encefalopatija : • hipoksija • intoksikacija • vidaus organų pažeidimas • elektrolitų disbalansas • ir pan.	Su COVID-19 susijęs encefalitas : • virusinis encefalitas • imuninis encefalitas	Ūminis CNS pažeidimas: • kraujotakos sutrikimas • encefalitas (kitos kilmės) • ir pan.
		Paūmėjusi lėtinė CNS liga
		Vaistų nepageidaujamas poveikis Medžiagų nutraukimo simptomai

infekcinis (sukeliamas viruso) arba imuninis (sukeliamas imuninės sistemos atsako į virusą) [15]. Negalima pamiršti, kad, sergant COVID-19, gali atsirasti ir gretutinė neurologinė patologija (pvz., insultas ar kitos kilmės encefalitas) arba paūmėti jau esamos lėtinės neurologinės ligos. Lėtinėmis neurologinėmis ligomis, remiantis 4 retrospektyvių tyrimų (N = 4014) duomenimis, serga 8 % COVID-19 užsikrėtusių pacientų [16]. Neurologinę simptomatiką taip pat gali sukelti gydant skiriami priešvirusiniai ir kiti vaistai arba iki susirgimo vartotų vaistų ar medžiagų (pvz., alkoholio ar psichoaktyvių medžiagų) nutraukimas. Apie tai plačiau kalbama kituose šio žurnalo „Neurologijos seminarai“ straipsniuose.

KLINIKINIAI ATVEJAI

Iki dabar aprašyti **tik keli klinikiniai atvejai**, kai buvo nustatytas SARS-CoV-2 sukeltas nervų sistemos pažeidimas.

Pirmąjį koronaviruso sukeltą encefalito atvejį aprašė kinų autoriai iš Pekino Ditan ligoninės. **56 m. vyras**, sergantis sunkia COVID-19 forma, buvo gydomas intensyvosios terapijos skyriuje priešvirusiniais vaistais ir atomizuoto interferono inhaliacijomis. Keturiolikta ligos dieną pacientui pablogėjo sąmonės būklė, atsirado veido srities trūkčiojimai ir žagsulys, stebėta vangi vyzdžių reakcija. Atlikus galvos kompiuterinę tomografiją (KT), pakitimų nestebėta. Atlikta juosmens punkcija, likvoro atsidadymo slėgis buvo padidėjęs. Taikant naujos kartos metagenomo sekvenavimą, likvoro nustatytas SARS-CoV-2. Pacientui taikytas intensyvus priešvirusinis gydymas ir 32 ligos dieną jis perkeltas į bendrą palatą, o 39 ligos dieną geros būklės išrašytas į namus [17].

Japonų specialistai iš Jamanašio prefektūros aprašė **24 m. vyrą**, kuris 9 ligos dieną rastas namuose be sąmonės, stebėtas trumpas generalizuotų toninių-kloninių traukulių priepuolis. Apžiūros metu fiksuotas sprando raumenų rigidiškumas. Galvos KT buvo be pakitimų. Likvoro nustatyta limfocitinė pleocitozė – 12 ląst./ l. Virusų RNR nosiaryklėje nerasta, tačiau nustatyta likvoro. Dėl besikartojančių traukulių pacientas intubuotas, skirtas gydymas intaveniniu levetiracetamu. Iki tyrimo atsakymo pacientui skirta empirinė antibiotikoterapija, kortikosteroidai, toliau pacientas gydytas priešvirusiniais vaistais (favipiraviru). Atliktoje galvos smegenų MRT stebėti hiperintensiniai signalo pakitimai apie dešinią šoninį skilvelį, dešinėje temporalinėje skiltyje ir hipokampe. Publikavimo metu pacientas tebebuvo gydomas intensyvosios terapijos skyriuje [18].

Taip pat paskelbti keli encefalito atvejai, kai SARS-CoV-2 likvoro nenustatytas.

Lozanos (Šveicarija) ligoninė pranešė apie du meningoencefalito atvejus pacientėms, sergančioms COVID-19. **64 m. moteriai** 5 ligos dieną išsivystė psichozės reiškiniai, stebėtas generalizuotų traukulių priepuolis. Meninginių simptomų nebuvo. Atlikus EEG, diagnozuota židininė epilepsinė būklė, kupiruota intraveniniu klonazepamu ir val-

proatu. Galvos MRT – be pakitimų, likvoro – limfocitinė citozė (17 ląst./mm³). Virusų pacientės likvoro nenustatyta. Gautas teigiamas SARS-CoV-2 atsakymas iš nosiaryklės tepinėlio. Kitai, **67 m., moteriai**, kuri dėl lengvos COVID-19 formos buvo gydoma namuose, 17 ligos dienos rytą prasidėjo stiprus galvos skausmas, po kelių valandų rasta vangi, nukritusi ant grindų. Ligoninėje stebėta dezorientacija, agresyvus elgesys su perseveracijomis, kairė hemianopsija ir sensorinis hemineglektas, meninginių simptomų nebuvo. Galvos MRT – be pakitimų, likvoro nustatyta limfocitinė citozė (21 ląst./mm³). SARS-CoV-2 likvoro taip pat nenustatytas. Abi pacientės greitai pagerėjo, išrašytos atitinkamai po 3 ir 4 parų nuo atvykimo [19]. Apie serozinio meningito atvejį, sergant COVID-19, pranešta ir iš Los Andželo (JAV) – tai 41 m. moteris, kuriai pasireiškė karščiavimas ir encefalopatijos reiškiniai be žymesnio kvėpavimo nepakankamumo, likvoro – limfocitinė citozė (70 ląst./mm³) [20].

Kovo mėnesį aprašytas pirmas nekrotizuojančio encefalito atvejis, nustatytas Detroite (JAV): **58 m. moteris**, serganti tris dienas (pasireiškė karščiavimas, kosulys, raumenų skausmas), atvežta į priėmimo skyrių dėl dezorientacijos, sutrikusios sąmonės. Nosiaryklės tepinėlyje nustatyta SARS-CoV-2 RNR. Juosmens punkcija buvo neinformatyvi dėl trauminio kraujo komponento, *herpes*, *varicella zoster* ar Vakarų Nilo encefalito virusų nukleorūgščių nenustatyta. Atlikus galvos KT, stebėtos hipodensinės zonos abipus gumburuose. Galvos smegenų MRT parodė hemoraginius žiedu kontrastą kaupiančius židinius gumburuose, medialinėse temporalinėse ir salos srityse abipus. Pakitimai galvos smegenyse vertinti kaip ūminė nekrotizuojanti encefalopatija [21]. Ūminio demielinizuojančio encefalomyelito (angl. *acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) atvejis praneštas ir iš Naujojo Džersio valstijos (JAV) – **40 m. moteris** hospitalizuota 11 ligos dieną dėl karščiavimo, hipoksemijos. Neurologiškai pacientė buvo vangi, stebėta dizartrijsa, difuziškai sumažėjusi raumenų jėga. Likvoro sudėtis buvo normali. Atlikta galvos smegenų MRT stebėtos plačios pakitusio signalo zonos abiejų pusrutulių frontotemporoparietalinių sričių baltojoje medžiagoje, pamato branduoliuose, gumburuose, išorinėse kapsulėse. Kontrastinės medžiagos kaupimo nebuvo. Pakitimai vertinti kaip ADEM [22].

Kinų medikai pranešė apie mielito atvejį **66 m. vyrui**, sergančiam COVID-19. Pacientui pasireiškė vangus kojų paralyžius, šlapimo ir išmatų nelaikymas. Juosmens punkcija ir nugaros smegenų MRT nebuvo atlikta. Pacientas gydytas gancikloviru, lopinaviru / ritonaviru, deksametazonu, intraveniniais imunoglobulinais, mekobalaminu. Kojų jėga pagerėjo, vyras nukreiptas reabilitacijai [23].

PATOLOGIJOS ATVEJAI

Floridos universiteto Patologijos departamento tyrėjai paskelbė atvejo aprašymą, kai SARS-CoV-2 dalelės rastos nuo COVID-19 mirusio paciento smegenyse. **74 m. vyras**, sergantis Parkinsono liga, gydytas ligoninėje dėl

COVID-19, jam pasireiškė karščiavimas, pneumonija, kvėpavimo nepakankamumas, fluktuojanti sąmonės būklė. Vienuoliktą ligos dieną pacientas mirė. Patologinio tyrimo metu kaktinių skilčių pjūviuose transmisiniu elektroniniu mikroskopu nustatyta 90–110 nm skersmens viruso dalelių neuronų kūnų vakuolėse ir kraujagyslių endotelio ląstelėse [24].

KITŲ KORONAVIRUSŲ SUKELIAMAS NERVŲ SISTEMOS PAŽEIDIMAS

Sunkaus ūminio respiracinio sindromo (SARS) virusas (SARS-CoV), atsiradęs Kinijos Guangdongo provincijoje, pasaulyje išplito 2003 m. Nustatyta daugiau kaip 8 000 atvejų. Mirštamumas siekė 10 % [25]. Sergant SARS, vyrauja sunkus kvėpavimo sistemos pažeidimas. Aprašyti atvejai, kai viruso RNR nustatyta likvire [26]. Patologinio tyrimo metu viruso genomo fragmentų rasta galvos smegenų audinyje [27], kiti tyrėjai SARS-CoV smegenų audinyje nustatė taikydami elektroninę mikroskopiją [28].

Artimųjų Rytų respiracinio sindromo (MERS) protrūkis (sukeliamas MERS-CoV) prasidėjo 2012 m. Saudo Arabijoje. Iš viso užsikrėtė apie 2 500 žmonių. Mirštamumas buvo labai didelis – siekė 35 %, kai kuriuose centruose – iki 60 %. Daliai pacientų greta vyraujančio kvėpavimo nepakankamumo pasireiškė ir neurologiniai simptomai: galvos skausmas – 12,9 %, dezorientacija – 25,7 %, traukuliai – 8,6 % [29].

Kiti žmogaus koronavirusai (HCoV) dažniausiai sukelia sezoninį peršalimą ir neurologiniai simptomai nepasireiškia. Kita vertus, HCoV yra neurotropiški. Kvebeko universitete tirti autopsijų galvos smegenų mėginiai. Taisant PGR, 44 % mėginių rasta sekų, atitinkančių HCoV-229E, o 23 % – atitinkančių HCoV-OC43 RNR sekas. Išsėtine skleroze sirgusiųjų smegenų audiniuose HCoV buvo nustatyti dažniau nei kontroliniuose audiniuose [30]. Spėjama, kad HCoV gali latentškai infekuoti neuronus. Peles infekavus kitais koronavirusais (pelių hepatito virusu, angl. *murine hepatitis virus* (MHV)), panašu, kad imuninė sistema greitai sustabdo viruso replikaciją smegenyse, tačiau viruso antigenai ir nukleorūgštys smegenų audinyje gali persituoti ilgai [31]. HCoV taip pat siejami su **vaikų encefalitais**. Kinų tyrėjai nustatė IgM klasės antikūnų prieš žmogaus koronavirusą (anti-HCoV) 12 % (22) vaikų, gydomų ligoninėje dėl encefalito. Vertinta, kad encefalito sukėlėjas yra žmogaus koronavirusas. Dažniausi šių pacientų simptomai buvo karščiavimas – 81,8 %, galvos skausmas – 45,5 % ir vėmimas – 36,4 %. Traukuliai pasireiškė 22,7 % vaikų. Sprando raumenų rigidiškumas fiksuotas 31,8 % pacientų. Likvire pleocitozė nustatyta 45,5 %, padidėjusi baltymo koncentracija – 39,4 % pacientų. Neurovizualiniai tyrimai atlikti 16 koronavirusiniu encefalitu sergančių vaikų, 50 % rasti pakitimai periventrikuliariniai, temporalinėse skiltyse ir gumbure bei pamato branduoliuose. Visi vaikai visiškai pasveiko

[32]. Kolorado valstijoje (JAV) iš 1 683 vaikų, sirgusių viršutinių kvėpavimo takų infekcija, tepinėlių koronavirusai nustatyti 84 pacientų mėginiuose. 3 (4,6 %) iš jų pasireiškė meningoencefalitas [33]. Aprašyti atvejai, kai HCoV-OC43 sukėlė **mirtinus encefalitus** imunosupresuotiems vaikams: kūdikiui su įgimtu imunodeficitu [34] ir vaikui, kuriam taikyta chemoterapija dėl ūminės limfoblastinės leukemijos [35]. Taip pat pranešama apie ūminio diseminuoto encefalomyelito (ADEM) atvejus vaikams, persirgusiems HCoV-OC43 infekcija [36].

GALIMI KORONAVIRUSINIO ENCEFALITO MECHANIZMAI

Virusai yra dažniausi encefalitų sukėlėjai, tačiau kiekvieno viruso neuroinvaizinės galimybės labai skiriasi. Encefalitą dažniausiai sukelia: 1) arbovirusai, platinami erkių ir uodų (pvz., erkinio encefalito ar japoniškojo encefalito virusai), 2) herpes virusai (pvz., *herpes simplex*, *varicella zoster* ir kiti), 3) enterovirusai, kurie plinta fekalinio-oraliniu keliu ir nervų sistemą pasiekia iš žarnyno (pvz., poliovirusai, Koksaki virusai); 4) kiti virusai, dažniausiai sukeliantys vaikų virusines infekcijas (pvz., tymus, epideminį parotitą ar raudonukę), šie virusai antrinį encefalitą sukelia retai [37]. Viršutinių kvėpavimo takų virusai, pavyzdžiui, gripo virusas, nervų sistemą pažeidžia labai retai [38]. Virusai galvos smegenis gali pasiekti keliaudami nervų kamienais (pvz., trišakiu nervu, uoslės stormeniu, klajokliu nervu ir pan.) arba hematogeniniu keliu – infekuodami kraujagyslių endotelio ląsteles ir taip pereidami hematocentralinį barjerą [39]. Kai kurie virusai, pavyzdžiui, žmogaus imunodeficitu virusas, hematocentralinį barjerą gali pereiti būdami imuninių ląstelių – monocitų viduje (Trojos arklio hipotezė) [40].

SARS-CoV-2 į organizmo ląsteles patenka per angiotenziną konvertuojantį fermentą (ACE2), kuris labiausiai ekspresuojamas kvėpavimo takų epitelyje, plaučiuose, žarnyne, kraujagyslių endotelijoje, mažiau – kituose audiniuose. Manoma, kad smegenis SARS-CoV2 galėtų pasiekti tiek hematogeniniu keliu per smegenų kraujagyslių endotelį, tiek retrogradiškai plisdamas neuronais iš uoslės epitelio [25]. Toks neuroinvaizijos būdas įrodytas kitiems koronavirusams. Amerikiečių mikrobiologai Ajovos universitete transgeninėms pelėms, ekspresuojančioms žmogaus ACE2, nosiaryklėje inokuliuojo SARS-CoV ir nustatė, kad virusas keliauja uoslės stormeniu (*bulbus olfactorius*) ir plačiai išplinta įvairiose pelių smegenų srityse, žūtį lemia smegenų kamieno pažeidimas [41]. Panašius duomenis gavo Kvebeko universiteto tyrėjai, infekavę peles HCoV-OC43 [42]. Po chirurginės *bulbus olfactorius* abliacijos pelėms, kurioms nosiaryklėje inokuliuotas MHV, viruso plitimo ipsilateralinėje pusėje nebuvo stebėta [43]. Pasak kai kurių mokslininkų, taip gali plisti ir SARS-CoV-2, turint omenyje, kad anosmija yra dažnas ir ankstyvas COVID-19 simptomas [15].

Taip pat turima eksperimentinių tyrimų duomenų, kad kiti koronavirusai (HCoV-229E, HCoV-OC43 ir SARS-CoV) gali infekuoti monocitus ir taip pereiti hematocentralinį barjerą, tai galėtų būti ir vienas SARS-CoV-2 invazijos mechanizmų [25].

GYDYMAS

Kol kas nėra žinoma, kaip dažnai, sergant COVID-19, pasireiškia tiesioginis nervų sistemos pažeidimas, kadangi pasirodo tik pirmieji atvejų aprašymai. Taip pat nėra žinoma, ar vyrauja tiesioginis viruso sukeltas pažeidimas, ar imuninės sistemos atsakas į virusą. Virusiniam encefalitui gydyti veiksmingiausi yra priešvirusiniai vaistai. Nors bandomi įvairūs priešvirusiniai ir kitokie eksperimentiniai vaistai, šiuo metu nėra nė vieno patvirtinto efektyvaus vaisto COVID-19 gydyti. Pacientams, sergantiems encefalitu, greta taikomo COVID-19 gydymo galėtų būti skiriamas simptominis gydymas: smegenų edemą mažinantys vaistai, priešuždegiminiai vaistai ir pan. (gydymas skiriamas virusiniam encefalitui gydyti). Imuninės kilmės komplikacijoms gydyti teoriškai galėtų būti efektyvūs intraveninis imunoglobulinas ar plazmaferezės. Atkreipiamas dėmesys, kad intraveniniai imunoglobulinai yra susiję su padidėjusia tromboembolinių komplikacijų rizika. Dėl kortikosteroidų skyrimo diskutuojama, kadangi yra duomenų, kad jie gali slopinti viruso pašalinimą iš ląstelių [44].

DISKUSIJA

Daugėjant COVID-19 sergančių pacientų, ryškėja ir neurologinis šios ligos vaizdas. Neurologiniai simptomai gali pasireikšti daliai pacientų, ypač sergančių sunkiau. Galvos skausmas ir raumenų skausmas yra nespecifiniai COVID-19 simptomai. Uoslės ir skonio sutrikimas, nors ir nespecifinis, turimų tyrimų duomenimis, pasireiškia dažnai ir gali būti vienas pirmųjų ligos simptomų. Vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems lėtinėmis ligomis, vangumas ir sąmonės sutrikimas retai gali būti net vyraujantis COVID-19 simptomas.

Neurologinė simptomatika, sergant COVID-19, gali atsirasti dėl sunkios bendros būklės: karščiavimo, intoksikacijos, hipoksijos, kitų organų pažeidimo (tai vadintume encefalopatija) ir dėl tiesioginio nervų sistemos pažeidimo (encefalito), kuris gali būti infekcinis (sukeltas viruso) ar neinfekcinis (sukeltas imuninės sistemos atsako). Neurologinė simptomatika pacientui, sergančiam COVID-19, gali atsirasti ir dėl kito ūminio nervų sistemos pažeidimo. Sunkiai sergančius pacientus gali ištikti galvos smegenų infarktas ar intrakranijinė hemoragija. Kita vertus, dalis pacientų (ypač sergančių nesunkia COVID-19 forma) susidurs ir su kitais infekciniais sukėlėjais. Net ir atsiradus meningito / encefalito simptomatikai, turime pagalvoti apie kitas neuroinfekcijas: bakteri-

nus meningitus, erkinį meningoencefalitą, herpetinį encefalitą ir pan.

Pacientams, gydomiems priešvirusiniais ar imuninę sistemą veikiančiais vaistais, gali pasireikšti nepageidaujami reiškiniai. Daliai pacientų gali paūmėti lėtinės neurologinės ligos.

Kol kas duomenų apie COVID-19 tiesiogiai sukeltą encefalitą nėra gausu. Pateikti du atvejai, kai pacientui su encefalito simptomatika SARS-CoV-2 RNR nustatyta likvoroje. Aprašyta dar keli atvejai, kai, sergant COVID-19, išsivystė ūminis encefalitas ar mielitas, tačiau SARS-CoV-2 likvoroje nebuvo bandyta nustatyti arba nustatyti nepavyko. Taip pat pranešta apie pirmuosius imuninius nervų sistemos pažeidimus, sergant COVID-19. Vienas reikšmingiausių atvejų – patologijos tyrimas iš Floridos, kai virusas elektronine mikroskopija tiesiogiai nustatytas nuo COVID-19 mirusio žmogaus smegenyse.

Ankstesnių koronavirusų protrūkių (SARS ir MERS) metu sergantiesiems pasireiškėdavo neurologinė simptomatika, viruso nukleorūgštys aptiktos likvoroje ir mirusių asmenų smegenų audinyje. Kiti koronavirusų šeimos atstovai neretai sukelia encefalitus normalios ir sutrikusios imuninės sistemos vaikams. Iš eksperimentinių tyrimų su laboratoriniais gyvūnais duomenų galime manyti, kad koronavirusai smegenis gali pasiekti net trimis mechanizmais: 1) hematogeniniu keliu infekuodami smegenų kraujagyslių endotelio ląsteles; 2) retrogradiniu būdu keliaudami uoslės stormeniu iš kvėpuojamojo epitelio (ir galbūt trišakiu nervu iš nosiaryklės); 3) „apgaudami“ imuninę sistemą, kirsti hematocentralinį barjerą monocitų viduje. Taigi šiuo metu turime pagrindo manyti, kad encefalitas yra galima COVID-19 komplikacija. Floridos patologijos atvejo aprašyme viruso dalelių rasta galvos smegenų kraujagyslių endotelio ląstelėse. Tai iš esmės patvirtina pirmąjį (hematogeninį) plitimo būdą. Uoslės pažeidimas, sergant COVID-19, neleidžia atmesti antrojo (retrogradinio neuroninio) plitimo būdo, nors patikimesnių duomenų su žmonėmis nėra. Ar SARS-CoV-2 gali naudotis Trojos arkliu – monocitais ir smegenis pasiekti apgaudamas imuninę sistemą, kol kas nežinome, bet yra duomenų, kad taip elgiasi kiti koronavirusų šeimos atstovai.

REKOMENDACIJOS

Vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems lėtinėmis ligomis, pasireiškus vangumui ar sutrikus sąmonei, tikslingas ištyrimas dėl COVID-19.

Pacientams, sergantiems COVID-19, pablogėjus sąmonės būklei ar atsiradus židininei simptomatikai, indikuotina skubi galvos KT ir (ar) juosmens punkcija, siekiant atmesti galvos smegenų kraujotakos sutrikimą ar neuroinfekciją.

Pacientams su meningito / encefalito simptomatika tikslinga yra juosmens punkcija, SARS-CoV-2 RNR nustatymas likvoroje, ištyrimas dėl kitų galimų (ir ypač turinčių efektyvų gydymą) neuroinfekcijos sukėlėjų.

Literatūra

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
3. 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 Neurol* 2020; 77(6): 683–90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
4. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
5. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020; 12(3): e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
9. 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: 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268–70. <https://doi.org/10.1056/NEJM2008597>
11. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa330. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
13. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Eloit C, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
14. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020.
15. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020; pii: S0889-1591(20)30357-3. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
16. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology* 2020; pii: 10.1212/WNL.0000000000009673. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009673>
17. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv* 2020; T202003: 00015.
18. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
19. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, Demars Y, Russo E, Schmidhauser M, et al. Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020.04.17.20060251. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20060251>
20. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun* 2020; pii: S0889-1591(20)30509-2. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>
21. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020; 2020: 201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
22. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *medRxiv* 2020.04.16.20068148. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20068148>
23. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Shuke Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv* 2020.03.16.20035105. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
24. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020; 92(7): 699–702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
25. Desforges M, Le Coupance A, Dubeau P, Bourgooin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019; 12(1): 14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
26. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(2): 342–4. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030638>
27. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202(3): 415–24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
28. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine Mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(8): 1089–96. <https://doi.org/10.1086/444461>
29. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infec-

- tion: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 301–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003>
30. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 74(19): 8913–21. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000>
 31. Bergmann CC, Lane TE, Stohlman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: host–virus stand-off. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4(2): 121–32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1343>
 32. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology* 2016; 59(3): 163–9. <https://doi.org/10.1159/000453066>
 33. Dominguez SR, Robinson CC, Holmes KV. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. *J Med Virol* 2009; 81(9): 1597–604. <https://doi.org/10.1002/jmv.21541>
 34. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 497–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1509458>
 35. Nilsson A, Edner N, Albert J, Ternhag A. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect Dis (Lond)* 2020; 52(6): 419–22. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1729403>
 36. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004; 113(1 Pt 1): e73–6. <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>
 37. Talbot PJ, Desforges M, Brison E, Jacomy H. Coronaviruses as encephalitis-inducing infectious agents. In: Tkachev S, ed. *Non-flavivirus encephalitis*. IntechOpen, 2011. <https://doi.org/10.5772/24967>
 38. Meijer WJ, Linn FH, Wensing AM, Leavis HL, van Riel D, GeurtsvanKessel CH, et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis. *JMM Case Rep* 2016; 3(6): e005076. <https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.005076>
 39. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 386. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>
 40. Hazleton JE, Berman JW, Eugenin EA. Novel mechanisms of central nervous system damage in HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)* 2010; 2: 39–49. <https://doi.org/10.2147/HIV.S9186>
 41. 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. *J Virol* 2008; 82(15): 7264–75. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
 42. Dube M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol* 2018; 92(17): e00404–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00404-18>
 43. Perlman S, Evans G, Afifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med* 1990; 172(4): 1127–32. <https://doi.org/10.1084/jem.172.4.1127>
 44. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care* 2020; 32: 667–71. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>

A. Jasionis, R. Mameniškienė

COVID-19: NEUROLOGICAL SYMPTOMS AND ENCEPHALITIS

Summary

In the height of COVID-19 pandemic, there is growing amount of data on neurological manifestations of the disease. They can be caused by a serious medical condition, acute neurological injuries or exacerbation of chronic neurological disorders, and adverse effects of antiviral therapies. Moreover, first reports of suspected encephalitis cases also appear. This article discusses published data on neurological manifestations of COVID-19 and their possible explanation, and presents reported encephalitis cases. Brain injury caused by other coronaviruses is also examined. Finally, we discuss the possible mechanisms by which the virus can enter the brain and cause injury.

Keywords: COVID-19 encephalitis, SARS-CoV-2, coronaviruses, encephalitis.

Gauta:
2020 05 01

Priimta spaudai:
2020 06 06