

Aleksandra Sawicka<sup>1,2</sup>, Albert Acewicz<sup>2</sup>

## Powikłania neurologiczne przebytego zakażenia SARS-CoV-2 – przegląd literatury

### Neurological complications of SARS-CoV-2 infection

<sup>1</sup> Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański, Gdańsk, Polska

<sup>2</sup> Zakład Neuropatologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Aleksandra Sawicka, Zakład Neuropatologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: aleksandrasawicka.poczta@gmail.com

#### ORCID iDs

Aleksandra Sawicka  <https://orcid.org/0000-0001-6308-6890>

Albert Acewicz  <https://orcid.org/0000-0002-7151-6966>

#### Streszczenie

Wirus SARS-CoV-2 został po raz pierwszy zidentyfikowany w 2019 roku w Wuhan (Chiny) i jest odpowiedzialny za toczącą się pandemię COVID-19. W większości przypadków powoduje łagodne, przemijające objawy infekcji górnych dróg oddechowych, jednak może także prowadzić do ciężkiego zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i/lub śmierci. U około 85% zakażonych są obecne objawy neurologiczne, dotyczące zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy. W ostrej fazie choroby mogą występować udary niedokrwienne mózgu, krwotoki wewnątrzczaszkowe, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, ostre choroby demielinizacyjne i ostre zapalne polineuropatie. Znacznie częstsze są łagodne objawy neurologiczne, które mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy oraz istotnie wpływać na codzienne funkcjonowanie. Należą do nich bóle i zawroty głowy, zaburzenia węchu i smaku, łagodne zaburzenia poznawcze, zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu. Część dolegliwości obejmuje popularne terminy „zespół pocovidowy” i „mgła mózgową”. Patogeneza powikłań neurologicznych po zakażeniu SARS-CoV-2 nie została jeszcze do końca poznana; duże znaczenie może mieć nadmierna produkcja cytokin indukowanych infekcją wirusową. Brak jest leczenia przyczynowego, a leczenie objawowe wykazuje ograniczoną skuteczność – duże znaczenie ma więc profilaktyka pierwotna w postaci szczepień przeciw SARS-CoV-2. W niniejszej pracy przeglądowej przedstawiamy aktualną wiedzę dotyczącą epidemiologii, patologii, patogenetyki i leczenia powikłań neurologicznych zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Do ustalenia dokładnych mechanizmów patogenetycznych niezbędne są dalsze, wieloośrodkowe badania na dużych grupach badawczych.

**Słowa kluczowe:** SARS-CoV-2, zespół pocovidowy, mgła mózgową, długoterminowe powikłania neurologiczne

#### Abstract

SARS-CoV-2 virus was first identified in 2019 in Wuhan (China) and is responsible for the ongoing COVID-19 pandemic. Although the virus causes mild, transient symptoms of an upper respiratory tract infection in most cases, it can also lead to severe pneumonia, respiratory failure and/or death. Approximately 85% of patients experience central and peripheral neurological symptoms. In the acute phase of the disease, ischaemic strokes, intracranial haemorrhages, meningitis and encephalitis, acute demyelinating diseases and acute inflammatory polyneuropathies may occur. However, mild neurological symptoms that can persist for months and significantly affect daily functioning are much more common. These include headache and dizziness, olfactory and gustatory dysfunction, mild cognitive disturbances, as well as depressive, anxiety, and sleep disorders. Some of them are encompassed by popular terms “post-covid syndrome” and “brain fog.” The pathogenesis of neurological complications of SARS-CoV-2 infection is still not fully understood; overproduction of cytokines induced by viral infection may be of great importance. There is no causal treatment, while symptomatic treatment is of limited effectiveness. Primary prevention in the form of SARS-CoV-2 vaccinations is of great importance. In the following review, we would like to present the current knowledge on epidemiology, pathology, pathogenesis and treatment of neurological complications after SARS-CoV-2 infection. Further multi-centre, large-scale clinical studies are necessary to identify the exact pathogenetic mechanisms.

**Keywords:** SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, brain fog, long-term neurological consequences

## WSTĘP

**S**ARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) jest wirusem RNA należącym do rodziny *Coronaviridae*, zidentyfikowanym po raz pierwszy w grudniu 2019 roku w Wuhan (Chiny). Wywołuje chorobę zakaźną COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) i odpowiada za toczącą się pandemię (Mao *et al.*, 2020). Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) do połowy kwietnia 2022 roku na całym świecie zachorowało ponad 500 milionów osób, z których około 6 milionów zmarło. SARS-CoV-2 to wirus wyjątkowo zakaźny, przenoszony głównie drogą kropelkową; powoduje łagodne, przemijające objawy grypopodobne i objawy zęczenia dróg oddechowych: gorączkę, kaszel, osłabienie, bóle kostno-stawowe (Carfi *et al.*, 2020; Mao *et al.*, 2020; Munblit *et al.*, 2021; Pérez-González *et al.*, 2022). Może jednak prowadzić do ciężkiego zapalenia płuc i niewydolności oddechowej, a także do śmierci, szczególnie u osób starszych lub obciążonych dodatkowymi chorobami (Desgranges *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2020; Jha *et al.*, 2021; Lyra e Silva *et al.*, 2022; Ragab *et al.*, 2020).

Dokładne mechanizmy zakażenia i wirulencji oraz patomechanizmy SARS-CoV-2 pozostają nieznanne. Wiele badań wskazuje, że kluczową rolę w procesie zakażenia odgrywają receptory dla enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2). Wirus może wnikać do komórek na drodze endocytozy, przez interakcję wirusowego białka S z receptorami ACE2 na komórkach gospodarza; różne warianty genetyczne receptora ACE2 mogą mieć odmienny wpływ na predyspozycję do zakażenia SARS-CoV-2 (Djukic *et al.*, 2022; Morgello, 2020). Mechanizmy patogenetyczne obejmują zarówno bezpośrednie uszkodzenie komórek gospodarza przez wirusa, jak i uszkodzenie pośrednie przez cytokiny wyzwalane w odpowiedzi na zakażenie. Wirus ulegający replikacji w zakażonych komórkach może powodować ich niszczenie na drodze autofagii i apoptozy (Sieracka *et al.*, 2021). Odpowiedź zapalna z aktywacją prozapalnych cytokin, interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 1 (IL-1), prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyń i nadmiernej krzepliwości krwi, a w konsekwencji do niewydolności wielonarządowej (Jha *et al.*, 2021; Theoharides *et al.*, 2021). Coraz więcej badań wskazuje na tropizm SARS-CoV-2 do układów innych niż oddechowy (Puelles *et al.*, 2020). Wirus może atakować naczynia krwionośne, nerki, wątrobę, serce, skórę i inne narządy, co prowadzi do zawałów mięśnia sercowego, niewydolności serca, niewydolności nerek czy uszkodzenia wątroby (Akbarialiabad *et al.*, 2021; Jacobs *et al.*, 2020; Ramakrishnan *et al.*, 2021; Schurink *et al.*, 2020). Ponadto u około 84% pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 obserwuje się objawy neurologiczne (Morgello, 2020). Mogą one być konsekwencją zęczenia zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego, a także występować w różnym nasileniu i przez różny czas. Do najczęstszych należą bóle i zawroty głowy, zaburzenia węchu i smaku oraz łagodne zaburzenia poznawcze

(Burton *et al.*, 2022; Lyra e Silva *et al.*, 2022). Rzadziej obserwuje się zaburzenia świadomości, udary niedokrwienne mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, ostre choroby demielinizacyjne (ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia – *acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), ostre encefalopatie (zespół odwracalnej tylnej encefalopatii – *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), ostre polineuropatie (zespół Guillaina–Barrégo) (Collantes *et al.*, 2021; Guerrero *et al.*, 2021; Lyra e Silva *et al.*, 2022; Wierzba-Bobrowicz *et al.*, 2021).

W dobie pandemii COVID-19 coraz więcej uwagi poświęca się odległym następstwom zakażenia SARS-CoV-2. U licznych pacjentów przebyte zakażenie może wiązać się z wielomiesięcznymi objawami ogólnoustrojowymi i oddechowymi (zmęczeniem, dusznością, kaszlem), jak również neurologicznymi: zaburzeniami węchu i smaku, zaburzeniami poznawczymi, snu, nastroju oraz bólami głowy (Davis *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2021). W niniejszej pracy przeglądowej przedstawiamy aktualną wiedzę dotyczącą epidemiologii, patologii, patogenezы i leczenia powikłań neurologicznych zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

## NEUROLOGICZNE KONSEKWENCJE PRZEBYTEGO ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Według obecnego stanu wiedzy wirus pozostawia ślad na wielu narządach organizmu człowieka i może powodować przetrwałe objawy. Dość popularny w środowiskach medycznych i pozamedycznych stał się termin „zespół pocovidowy”, określający zespół utrzymujących się dolegliwości ze strony różnych narządów po zakażeniu SARS-CoV-2: zmęczenie, duszność, zaburzenia poznawcze, zaburzenia depresyjne/lękowe, zaburzenia węchu/smaku, bóle mięśni i stawów (Akbarialiabad *et al.*, 2021; Carfi *et al.*, 2020; Moreno-Pérez *et al.*, 2021; Pérez-González *et al.*, 2022). Według definicji National Institute for Care and Excellence (NICE) z listopada 2021 roku zespół pocovidowy to objawy i dolegliwości, które pojawiają się w trakcie zakażenia SARS-CoV-2 lub po nim, trwają ponad 12 tygodni i nie są wynikiem innych chorób (National Institute for Health and Care Excellence, 2021). Ziauddeen i wsp. (2022) oraz Yong (2021) podają, że pojawienie się zespołu pocovidowego jest niezależne od przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, natomiast metaanaliza Maglietty i wsp. (2022) wykazała korelację między przebiegiem COVID-19 a występowaniem zespołu pocovidowego. Do potencjalnych czynników ryzyka należą tu: wcześniejsze choroby płuc (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc), starszy wiek, nadwaga/otyłość, płeć żeńska, palenie papierosów, rasa czarna (Desgranges *et al.*, 2022; Halpin *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2021; Munblit *et al.*, 2021; Pérez-González *et al.*, 2022).

Wieloośrodkowe amerykańskie badanie Chopry i wsp. (2021), oceniające dolegliwości ogólnoustrojowe po 60 dniach od zakończenia hospitalizacji z powodu zakażenia SARS-CoV-2, wykazało, że wśród 488 pacjentów 32,6%

	Carfi et al. (2020)	Jacobs et al. (2020)	Moreno-Pérez et al. (2021)	Writing Committee for the COMEBAC Study Group (2021)	Graham et al. (2021)	Taquet et al. (2021)	Davis et al. (2021)	Kanberg et al. (2021)	Halpin et al. (2021)	Munblit et al. (2021)	Pérez-González (2022)	Ziauddeen et al. (2022)	O'Kelly et al. (2022)	Burton et al. (2022)	Desgranges et al. (2022)
<b>Dane kliniczne:</b>															
Średni wiek pacjentów (lata)	56,5	57	62	60,9	43,7	46	30–60	55	66,8	56	57	46,5	43,1	47	41
Liczba pacjentów (n)	143	183	277	478	50	236 379	2 454	97	100	2649	248	2 526	94	21	418
Najczęstsze choroby współistniejące	Nadciśnienie tętnicze, choroby tarczycy	Nadciśnienie tętnicze, otyłość/cukrzyca	Nadciśnienie tętnicze, otyłość/cukrzyca	Nadciśnienie tętnicze, otyłość/cukrzyca	Zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc	Nadciśnienie tętnicze, nowotwory, otyłość/nadwaga		Nadciśnienie tętnicze, otyłość/nadwaga	Nadciśnienie tętnicze, otyłość/nadwaga, cukrzyca	Nadciśnienie tętnicze, otyłość/cukrzyca	Otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca	Asma oskrzelowa, nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy	Nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia		Otyłość, nadciśnienie tętnicze, astma oskrzelowa
Średni czas od początku choroby do oceny	60 dni od pierwszych objawów COVID-19	35 dni od zakończenia hospitalizacji COVID-19	77 dni od pierwszych objawów COVID-19	3–4 miesiące od zakończenia hospitalizacji z powodu COVID-19	4–5 miesięcy od pierwszych objawów COVID-19	6 miesięcy od rozpoznania COVID-19	6 miesięcy od pierwszych objawów COVID-19	225 dni od pierwszych objawów COVID-19	48 dni od zakończenia hospitalizacji z powodu COVID-19	218 dni od zakończenia hospitalizacji z powodu COVID-19	6 miesięcy od rozpoznania COVID-19	7,2 miesiąca od pierwszych objawów COVID-19	7–14 miesięcy od pierwszych objawów COVID-19	29 tygodni od pierwszych objawów COVID-19	150 dni od rozpoznania COVID-19
<b>Częstość występowania powikłań:</b>															
Bole głowy	Okolo 9%	39%	17,80%	5,50%	64%		53,60%			7,40%	4,80%	46%	3,20%	62%	12%
Zaburzenia poznawcze (ogółem)			1,80%	38,40%			58,40%	26%	22%	1,40%		69,20%		76%	
• zaburzenia koncentracji				10%			51%		18%	11,40%		45,10%	8,50%	71%	11%
• zaburzenia pamięci				17,50%	82%		Okolo 58%	30%			3,60%	43,30%			
• mgła mózgowa		43,20%										59%			
• dezorientacja				10,10%								20,60%			
• spowolnienie															
Zaburzenia węchu	Okolo 15%	26,20%	21,40%	6%	74%			4%		3%	6,90%	14,20%	3,20%	52%	22%
Zaburzenia smaku	Okolo 10%	22,80%	21,40%		64%			5%		1,60%	4%	12,40%		52%	22%
Zawroty głowy					40%		Okolo 35%					38,80%	1%		
Zaburzenia nastroju/ zaburzenia lękowe				20,6–31,4%	40%	24%			35%	6,50%	4%	15,7–28,3%	2%	67%	
Zespół stresu pourazowego				14,20%					31%						
Zaburzenia snu				53,60%	36%	5,40%	Okolo 44%			10,20%	3,60%	37,70%		57%	9,80%

Tab. 1. Częstość występowania objawów zającia układu nerwowego po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2

zgłaszało utrzymywanie się, a 18,9% – nasilenie dolegliwości. Do najczęstszych objawów należały duszność przy wchodzeniu po schodach (22,9%), kaszel (15,4%) oraz brak smaku i/lub węchu (13,1%). W analogicznym badaniu włoskim, oceniającym stan 143 pacjentów po około 60 dniach od pojawienia się pierwszych objawów COVID-19, stwierdzono utrzymywanie się dolegliwości u 87,4% badanych – najczęściej były to zmęczenie (53,1%), duszność (43,4%), bóle stawów (27,3%) i ból w klatce piersiowej (21,7%), a u ponad połowy osób występowały co najmniej trzy z wymienionych objawów (Carfi *et al.*, 2020). Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach europejskich i amerykańskich (Arnold *et al.*, 2021; Carvalho-Schneider *et al.*, 2021; Halpin *et al.*, 2021; Jacobs *et al.*, 2020; Moreno-Pérez *et al.*, 2021; O’Kelly *et al.*, 2022; Writing Committee for the COMEBAC Study Group, 2021). Z kolei duże prospektywne badanie chińskie, oceniające obecność dolegliwości po 6 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów COVID-19 w grupie 1733 pacjentów, wykazało, że u 76% badanych utrzymywał się co najmniej jeden objaw; najczęściej zgłaszano zmęczenie/osłabienie mięśniowe (63%), zaburzenia snu (26%) i objawy lękowe/depresyjne (23%) (Huang *et al.*, 2021).

W tab. 1 zaprezentowano wyniki badań dotyczących objawów neurologicznych i psychiatrycznych po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2. Znaczne rozbieżności są najpewniej rezultatem braku homogennych grup badawczych (różny wiek, odmienne pochodzenie, choroby współistniejące, liczebność), wynikają też z zastosowania zróżnicowanych metod badawczych (subiektywne kwestionariusze, badanie lekarskie, opinie specjalistów, zmienne definicje zespołu pocovidowego). Największe dotychczas badanie przeprowadzili Taquet i wsp. (2021) – obejmowało ono retrospektywną ocenę ponad 236 tysięcy pacjentów. W ciągu 6 miesięcy od rozpoznania COVID-19 dolegliwości neurologiczne i psychiatryczne zgłaszało 34% pacjentów; co istotne, 13% badanej grupy doświadczało takich dolegliwości pierwszy raz w życiu. Do najczęstszych należały: zaburzenia nastroju (14%), zaburzenia lękowe (17%), nadużywanie/uzależnienie od substancji psychoaktywnych (7%), zaburzenia snu (5%), objawy uszkodzenia nerwów obwodowych (3%). Konieczność hospitalizacji i pobytu na oddziale intensywnej terapii z powodu COVID-19 znacznie zwiększały częstość występowania poszczególnych objawów, jak również ogólną częstość objawów neuropsychiatrycznych (do 46%). Pozostałe badania prowadzono na mniejszych grupach. Badanie kwestionariuszowe obejmujące grupę 3762 pacjentów z 56 krajów wykazało, że łagodne zaburzenia poznawcze (upośledzenie funkcji wykonawczych i uwagi, trudności w rozwiązywaniu problemów czy podejmowaniu decyzji) dotyczyły 85% badanych, a zaburzenia pamięci (zarówno krótko-, jak i długotrwałej) – 73% (Davis *et al.*, 2021). Dolegliwości najczęściej były obecne już w pierwszym tygodniu od pojawienia się objawów COVID-19 i nasilały się w kolejnych miesiącach (średnio do 4. miesiąca). Upośledzały pracę zawodową, jednak w większości przypadków nie wiązały się

z nieprawidłowościami w badaniu obrazowym głowy. Do innych objawów neuropsychiatrycznych należały objawy czuciowo-ruchowe (91%), zaburzenia emocjonalne/nastroju (88%), zaburzenia snu (79%), bóle głowy (77%), upośledzenie smaku i węchu (58%), trudności w wysławianiu się (49%) i halucynacje (23%).

Utrata węchu i utrata smaku pozostają jednymi z najczęstszych objawów zakażenia SARS-CoV-2, dotyczącymi do 74% pacjentów i zwykle utrzymującymi się przez kilka miesięcy (Esmaeili *et al.*, 2021; Graham *et al.*, 2021; Kanberg *et al.*, 2021; Pérez-González *et al.*, 2022). Dokładny patomechanizm nie jest do końca znany; może polegać na uszkodzeniu przez wirusa nabłonka węchowego lub dróg nerwowych węchowo-smakowych (Othman *et al.*, 2022). Niektóre dane sugerują, że częściowa albo całkowita utrata węchu i smaku może być pierwotnym lub początkowym objawem infekcji oraz że występuje częściej u osób młodszych i z łagodniejszym przebiegiem COVID-19 (Akbarialiabad *et al.*, 2021; Baig i Sanders, 2020; Chaudhury *et al.*, 2021; Guerrero *et al.*, 2021; Jha *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2020).

Duże zainteresowanie, w szczególności w mediach i prasie popularnonaukowej, wzbudzają terminy „mgła mózgowa” lub „mgła covidowa” – niemedyce określenia zespołu łagodnych zaburzeń poznawczych pojawiających się po zakażeniu SARS-CoV-2 (Theoharides *et al.*, 2021). Wśród najczęściej zgłaszanych objawów są zaburzenia koncentracji, pamięci świeżej i funkcji wykonawczych (Nalbandian *et al.*, 2021). Asadi-Pooya i wsp. (2022) stwierdzili w swoim badaniu, że „mgła mózgowa” częściej występuje u kobiet, osób z chorobami układu oddechowego i pacjentów wymagających przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej.

## PATOLOGIA I PATOGENEZA POWIKŁAŃ NEUROLOGICZNYCH

Mechanizmy uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 pozostają nieznanne. Paniz-Mondolfi i wsp. (2020) po raz pierwszy wykazali obecność wirusa SARS-CoV-2 w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w badaniu pośmiertnym 74-letniego mężczyzny. Przy użyciu transmisyjnej mikroskopii elektronowej zaobserwowali cząstki wirusowe o wielkości 80–110 nm w neuronach płatów czołowych mózgu i w komórkach śródbłonna naczyń mózgowych. Pajo i wsp. (2021) podsumowali 14 publikacji, w których opisywano zmiany neuropatologiczne po zakażeniu SARS-CoV-2 w badaniach autopsyjnych (łącznie liczba badanych wynosiła 146). Do najczęstszych zmian należały: gliozę z aktywacją mikrogleju i astrocytów (35,6%), okołonaczyniowe nacieki limfocytarne (34,2%), encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (28,1%), rozległy obrzęk mózgu (17,1%), drobne zawały korowe (16,4%) i mikrokrwotoki (10,3%). Podobnie Sieracka i wsp. (2021) (liczba pacjentów >300) w swojej pracy przeglądowej stwierdzili: niespecyficzne zapalenie z aktywacją mikrogleju i naciekiem limfocytów, encefalopatię niedokrwienią/hipoksemiczną, astrogliozę, ogniska niedokrwienne/krwotoczne,

wtórne uszkodzenie mieliny, mikrozakrzepy oraz niewielkie, niespecyficzne zmiany lub brak zmian. W polskim badaniu Wierzyby-Bobrowicz i wsp. (2021), opisującym zmiany w mózgach 52 pacjentów, którzy przebyli COVID-19, obserwowano uszkodzenia ścian naczyń i krwinkotoki w przestrzeni podpajęcznej, śródmiaższowo i wokół naczyń krwionośnych, okołonacyniową i rozlaną proliferację mikrogleju (głównie w istocie białej), a sporadycznie także uszkodzenie mieliny i zmiany niedokrwiennie.

Potencjalnymi drogami neuroinwazji SARS-CoV-2 są nerw węchowy oraz bariera krew–mózg. Wirus może przenikać przez węchową błonę śluzową, przenosić się z blaszki sitowej wzdłuż nerwu węchowego, jak również wzdłuż nerwu błędnego lub trójdzielnego (Boldrini *et al.*, 2021). U większości pacjentów z anozmią w przebiegu COVID-19 występują zanik i zwyrodnienie opuszki węchowej w badaniach obrazowych, a w próbkach węchowej błony śluzowej wykazywano obecność transkryptów SARS-CoV-2 (Akbarialiabad *et al.*, 2021; Sieracka *et al.*, 2021). Prawdopodobnie to ekspresja receptora ACE2 na komórkach śródbłonna, neurogleju i neuronów oraz zdolność wirusa do wiązania się z tymi receptorami przez białko S determinują neurotropizm SARS-CoV-2 (Baig i Sanders, 2020; Lyra e Silva *et al.*, 2022). Receptor ACE2 występuje powszechnie w naczyniach oraz istocie czarnej, splocie naczyniówkowym, komorach mózgu, zakręcie środkowym skroniowym, tylnej korze obręczy, opuszcze węchowej i węchowej błonie śluzowej (Barrantes, 2020; Sieracka *et al.*, 2021). Aktywacja naczyniowych receptorów ACE2 może powodować reakcję zapalną i w konsekwencji zwiększoną przepuszczalność bariery krew–mózg (Boldrini *et al.*, 2021; Jha *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2020). Ponadto SARS-CoV-2 może przenikać przez barierę krew–mózg dzięki komórkom układu immunologicznego, ponieważ receptory ACE2 są obecne na limfocytach, makrofagach, granulocytach i monocytach (Wang *et al.*, 2020).

Do uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 dochodzi w różnych mechanizmach. SARS-CoV-2 ma zdolność integracji swojego genomu z mitochondriami gospodarza, co skutkuje upośledzeniem metabolizmu energetycznego komórek. Mózg jest szczególnie wrażliwy na niedotlenienie, gdyż komórki układu nerwowego nie mają zdolności szybkiej adaptacji do niekorzystnych warunków (Stefano *et al.*, 2021). Wirus może uszkadzać komórki nerwowe zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, przez indukowanie odpowiedzi zapalnej (Chaudhury *et al.*, 2021; Guerrero *et al.*, 2021; Pajo *et al.*, 2021). W reakcji zapalnej uczestniczą przede wszystkim astrocyty, komórki mikrogleju, komórki tuczne, makrofagi i limfocyty T, które wyzwalają cytokiny zapalne (IL-1, IL-6) i czynnik martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor*  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) lub pośredniczą w ich wyzwalaniu – co prowadzi do burzy cytokinowej (Jha *et al.*, 2021; Ragab *et al.*, 2020). Wydaje się, że właśnie burza cytokinowa odpowiada za najważniejsze powikłania: utrzymujące się zmęczenie i zaburzenia poznawcze (Theoharides *et al.*, 2021). Reakcja

zapalna z aktywacją komórek tucznych, stymulacją mikrogleju i zaburzenia transmisji glutaminergicznej w obrębie podwzgórza mogą być związane z objawami „mgły mózgowej”, a zaburzenia osi podwzgórza–przysadka–nadnercza – z obecnością zaburzeń psychicznych (Boldrini *et al.*, 2021; Theoharides *et al.*, 2021).

## LECZENIE

Na razie brak jest skutecznego leczenia powikłań neurologicznych zakażenia SARS-CoV-2 (Theoharides *et al.*, 2021; Yong, 2021). W praktyce klinicznej stosuje się empiryczne leczenie objawowe, jednak ma ono ograniczoną skuteczność. Podanie leków przeciwwirusowych (np. remdesiwiru) oraz sterydoterapia na początku infekcji wydają się zmniejszać ostre i przewlekłe konsekwencje burzy cytokinowej w organizmie, czyli zmęczenie i łagodne zaburzenia poznawcze (Iacopetta *et al.*, 2022). Leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zwykle eliminują ból głowy, a selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) zmniejszają objawy lękowo-depresyjne. Poprawiać funkcjonowanie poznawcze może luteolina – fitoskładnik o właściwościach przeciwutleniających, przeciwzapalnych i neuroprotektoryjnych – która penetrując do OUN, hamuje odpowiedź zapalną przez wpływ na mikrogleju i komórki tuczne (Theoharides *et al.*, 2021).

Wyzwaniem pozostaje leczenie utrzymujących się zaburzeń węchu i smaku. Liczne substancje farmakologiczne o różnych mechanizmach działania, m.in. cynk, insulina donosowa, minocyklina, witamina A, witamina B, kortykosteroidy doustne i donosowe, okazały się mało skuteczne (Othman *et al.*, 2022). Wydaje się, że najlepsze rezultaty przynosi trening zapachowy, polegający na naprzemiennym wachaniu czterech różnych zapachów (np. olejki eteryczne: różany, cytrynowy, goździkowy, eukaliptusowy) dwukrotnie w ciągu dnia przez kilka miesięcy (Bratt *et al.*, 2020). Bardzo duże znaczenie w kontekście występowania powikłań neurologicznych zakażenia SARS-CoV-2 ma profilaktyka pierwotna. Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko wirusowi znacznie zmniejszyło zarówno globalną skalę zakażeń, jak i częstotliwość powikłań.

## PODSUMOWANIE

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 dotyczy nie tylko układu oddechowego, ale także układu nerwowego. Do groźnych powikłań w ostrej fazie zakażenia należą udary niedokrwienne mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowe, ostre encefalopatie czy choroby demielinizacyjne. Równie istotne są łagodniejsze dolegliwości, które mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy po ustąpieniu objawów ostrej choroby oddechowej i znacząco obniżać komfort życia: bóle i zawroty głowy, zaburzenia węchu i smaku, łagodne zaburzenia poznawcze. Mechanizmy ich występowania nie zostały jeszcze do końca poznane, nie ma także efektywnego leczenia.

Do ustalenia dokładnej patogenezы i opracowania skutecznych metod terapii niezbędne są dalsze, wielośrodkowe badania na dużych grupach badawczych.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

- Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A et al.: Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 2021; 49: 1163–1186.
- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A et al.: Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; 76: 399–401.
- Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A et al.: Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol* 2022; 94: 979–984.
- Baig AM, Sanders EC: Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2020; 92: 1845–1857.
- Barrantes FJ: Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 2793–2803.
- Boldrini M, Canoll PD, Klein RS: How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 682–683.
- Bratt M, Moen KG, Nordgård S et al.: Treatment of posttraumatic olfactory dysfunction with corticosteroids and olfactory training. *Acta Otolaryngol* 2020; 140: 761–767.
- Burton A, Aughterson H, Fancourt D et al.: Factors shaping the mental health and well-being of people experiencing persistent COVID-19 symptoms or 'long COVID': qualitative study. *BJPsych Open* 2022; 8: e72.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F: Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A et al.: Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258–263.
- Chaudhury SS, Sinha K, Majumder R et al.: COVID-19 and central nervous system interplay: a big picture beyond clinical manifestation. *J Biosci* 2021; 46: 47.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M et al.: Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2021; 174: 576–578.
- Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC et al.: Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2021; 48: 66–76.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al.: Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019.
- Desgranges F, Tadini E, Munting A et al.; the RegCOVID Research Group: Post-COVID-19 syndrome in outpatients: a cohort study. *J Gen Intern Med* 2022; 37: 1943–1952.
- Djukic T, Stevanovic G, Coric V et al.: *GSTO1*, *GSTO2* and *ACE2* polymorphisms modify susceptibility to developing COVID-19. *J Pers Med* 2022; 12: 458.
- Esmaili M, Abdi F, Shafiee G et al.: Olfactory and gustatory dysfunction in 2019 novel coronavirus: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2021; 12: 170.
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS et al.: Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 1073–1085.
- Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD et al.: 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 Infect Dis* 2021; 21: 515.
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G et al.: Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013–1022.
- Huang C, Huang L, Wang Y et al.: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232.
- Huang X, Wei F, Hu L et al.: Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med* 2020; 23: 268–271.
- Iacopetta D, Ceramella J, Catalano A et al.: COVID-19 at a glance: an up-to-date overview on variants, drug design and therapies. *Viruses* 2022; 14: 573.
- Jacobs LG, Gourni Paleoudis E, Lesky-Di Bari D et al.: Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One* 2020; 15: e0243882.
- Jha NK, Ojha S, Jha SK et al.: Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations. *J Mol Neurosci* 2021; 71: 2192–2209.
- Kanberg N, Simrén J, Edén A et al.: Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine* 2021; 70: 103512.
- Lyra e Silva NM, Barros-Aragão FGQ, De Felice FG et al.: Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology* 2022; 209: 109023.
- Maglietta G, Diodati F, Puntoni M et al.: Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022; 11: 1541.
- Mao L, Jin H, Wang M et al.: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683–690.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM et al.; COVID19-ALC research group: Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect* 2021; 82: 378–383.
- Morgello S: Coronaviruses and the central nervous system. *J Neurovirol* 2020; 26: 459–473.
- Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E et al.: Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021; 51: 1107–1120.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al.: Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615.
- National Institute for Health and Care Excellence: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, 2021.
- O'Kelly B, Vidal L, Avramovic G et al.: Assessing the impact of COVID-19 at 1-year using the SF-12 questionnaire: data from the Anticipate longitudinal cohort study. *Int J Infect Dis* 2022; 118: 236–243.
- Othman BA, Maulud SQ, Jalal PJ et al.: Olfactory dysfunction as a post-infectious symptom of SARS-CoV-2 infection. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 75: 103352.
- Pajo AT, Espiritu AI, Apor ADAO et al.: Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neurol Sci* 2021; 42: 1255–1266.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z et al.: Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020; 92: 699–702.
- Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A et al.: Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep* 2022; 12: 3369.
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT et al.: Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590–592.
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M et al.: The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 2020; 11: 1446.
- Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q et al.: Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12: 686029.
- Schurink B, Roos E, Radonic T et al.: Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 2020; 1: e290–e299.

- Sieracka J, Sieracki P, Kozera G et al.: COVID-19 – neuropathological point of view, pathobiology, and dilemmas after the first year of the pandemic struggle. *Folia Neuropathol* 2021; 59: 1–16.
- Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H et al.: Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce ‘brain fog’ and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit* 2021; 27: e930886.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M et al.: 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 416–427.
- Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K et al.: Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47: 232–241.
- Wang F, Kream RM, Stefano GB: Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* 2020; 26: e928996.
- Wierzb-Bobrowicz T, Krajewski P, Tarka S et al.: Neuropathological analysis of the brains of fifty-two patients with COVID-19. *Folia Neuropathol* 2021; 59: 219–231.
- Writing Committee for the COMEBAC Study Group; Morin L, Savale L, Pham T et al.: Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1525–1534.
- Yong SJ: Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53: 737–754.
- Ziauddeen N, Gurdasani D, O’Hara ME et al.: Characteristics and impact of Long Covid: findings from an online survey. *PLoS One* 2022; 17: e0264331.