

Патоморфологічні зміни головного мозку при коронавірусній хворобі 2019 (COVID-19)

Л. І. Волос^{1, A, C, D, E, F}, Г. Л. Столяр^{2, B, C, D}

¹Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна,

²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити патоморфологічні зміни головного мозку померлих від ускладнень коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) та встановити нейропатологічні особливості COVID-19.

Матеріали і методи. Здійснили морфологічне дослідження аутопсійного матеріалу 78 померлих від ускладнень COVID-19 у період від березня 2020 року до квітня 2021 року. Гістологічні препарати головного мозку у різних ділянках (кора, біла речовина, базальні ганглії, гіпокамп, стовбур і мозочок) дослідили морфологічно та імуногістохімічно, використавши моноклональні антитіла до астроцитів (GFAP, Thermo Scientific), мікроглії (CD68, Clone Ab-4, Thermo Scientific) і Т-лімфоцитів (CD3, Clone SP7, Thermo Scientific). Гістологічне оцінювання і мікрофотографування виконано із застосуванням універсального оптичного мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

Результати. Встановлено, що ураження головного мозку у госпіталізованих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 асоціювалися зі старшим віком, тяжкістю захворювання і супутньою патологією. У разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби з неврологічним дефіцитом нейроваскулярні події супроводжувалися ішемічним інфарктом, тромбозом венозного синуса та внутрішньомозковими крововиливами. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія гістологічно характеризувалася дегенерацією і частковою втратою нейронів, активацією мікроглії з формуванням численних мікрогліальних вузликів у корі навколо гіпоксично змінених нейронів, у білій речовині, периваскулярно і в периваскулярних просторах у різних відділах головного мозку, реактивним астрогліозом із позитивним імуногістохімічним маркером GFAP, периваскулярною інфільтрацією Т-лімфоцитами.

Висновки. Оскільки SARS-CoV-2 має широкий тканинний тропізм, можуть виникати і респіраторні, й позалегеневі ускладнення. Нейропатологічними особливостями й ознаками коронавірусної хвороби тяжкого перебігу в спостереженнях, які описали, були дегенерація нейронів, активація мікроглії, інфільтрація CD3-позитивними Т-лімфоцитами, реактивний астрогліоз, в окремих випадках – макроскопічні аномалії, як-от свіжі та давні ішемічні інфаркти й геморагії.

Ключові слова:

COVID-19, вірус SARS-CoV-2, головний мозок, неврологічні ускладнення, інсульт, енцефалопатія, астроцити, GFAP, CD68, мікроглія, CD3, Т-лімфоцити, патоморфологія, імуногістохімія.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 2(64).
С. 119-126

Pathomorphological brain changes due to coronavirus disease 2019 (COVID-19)

L. I. Volos, H. L. Stoliar

Aim: To investigate the pathomorphological changes in the brains of individuals who died from complications of coronavirus disease (COVID-19) and to identify the neuropathological features associated with COVID-19.

Materials and methods. A morphological study was conducted on autopsy material from 78 individuals who died due to complications of COVID-19 between March 2020 and April 2021. Histological examinations of various brain regions – including the cortex, white matter, basal ganglia, hippocampus, brainstem, and cerebellum – were performed using both morphological and immunohistochemical methods. Monoclonal antibodies were used to detect astrocytes (GFAP, Thermo Scientific), microglia (CD68, Clone Ab-4, Thermo Scientific), and T-lymphocytes (CD3, Clone SP7, Thermo Scientific). Histological evaluation and microphotography were carried out using a Leica DM750 universal optical microscope (Leica Microsystems GmbH).

Results. It was found that brain damage in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection was associated with older age, disease severity, and comorbidities. In cases of severe COVID-19 with neurological deficits, neurovascular incidents were accompanied by ischemic infarction, venous sinus thrombosis, and intracerebral hemorrhage. Hypoxic-ischemic encephalopathy was histologically characterized by degeneration and partial loss of neurons, microglial activation with the formation of numerous microglial nodules in the cortex around hypoxically altered neurons, in the white matter, perivascularly, and in perivascular spaces throughout different parts of the brain, reactive astrogliosis with a positive immunohistochemical marker GFAP, and perivascular infiltration by T-lymphocytes.

Conclusions. Since SARS-CoV-2 has a broad tissue tropism, both respiratory and extrapulmonary complications can occur. The neuropathological features and findings in the studied cases with a severe course included neuronal degeneration, microglial activation, infiltration by CD3-positive T-lymphocytes, reactive astrogliosis, and, in some cases, macroscopic abnormalities such as fresh and old ischemic infarctions and hemorrhages.

Keywords:

COVID-19, SARS-CoV-2 virus, brain, neurological complications, stroke, hemorrhage, encephalopathy, astrocytes, GFAP, CD68, microglia, CD3, T-lymphocytes, pathomorphology, immunohistochemistry

Pathologia.
2025;22(2):119-126

Інфекційні ураження центральної нервової системи (ЦНС) є складною проблемою та істотною загрозою для громадського здоров'я, оскільки можуть призводити до інвалідності та смерті, особливо в разі тяжкого перебігу [1]. Інфекційні захворювання ЦНС можуть бути спричинені різними збудниками: бактеріями, грибами, найпростішими, нейротропними вірусами кори, герпесу, ВІЛ, респіраторними вірусами. Різні респіраторні віруси, як-от вірус грипу, синцитіальний вірус, коронавірус є агентами, що можуть уражати ЦНС [2].

SARS-CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2) – новий коронавірус, що поширився в усьому світі в 2019–2020 роках, а також спорадичне виникнення його нових типів, яке зумовлює спалахи до сьогодні, становить складну глобальну загрозу для здоров'я [3].

Нині відомо, що коронавірусна хвороба COVID-19 характеризується різними клінічними варіантами перебігу від легкого, середньотяжкого до гострого респіраторного дистрес-синдрому, тромботичних проявів, поліорганної недостатності і навіть смерті [4]. Значне вивільнення запальних цитокінів у так званому «цитокіновому штормі» посилює клінічну картину [5], що може прогресувати до вірусного сепсису з гіперкоагуляцією і до тяжкого, критичного септичного шоку з дисфункцією органів, що спричиняє високий рівень смертності [6,7,8].

За результатами багатьох досліджень, SARS-CoV-2 також може уражати ЦНС, і понад 30 % пацієнтів із SARS-CoV-2 мали неврологічні симптоми під час COVID-19 [9,10,11]. Спектр неврологічних проявів, спричинених COVID-19, широкий і варіює від легких (ксеростомія, аносмія або дисгевзія [12], головний біль, запаморочення [13,14]) до найтяжчих (інсульт [15,16], менингоенцефаліт [17], гостра некротизуюча енцефалопатія, синдром Гієна–Барре тощо [18]) симптомів.

Пацієнти з COVID-19, особливо з тяжкою формою захворювання, зазвичай в анамнезі мають коморбідну патологію (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ревматизм, колагенози, тиреотоксикоз, злоякісні пухлини) [19,20]. Коморбідна патологія, власне, і може ускладнити розуміння того, які патологічні артефакти безпосередньо пов'язані з пошкодженням головного мозку вірусом SARS-CoV-2 [21,22].

Беручи до уваги, що вірус SARS-CoV-2 добре відомий за легеневою тропізмом, респіраторними ускладненнями та гістопатологічними знахідками дихальних шляхів, дослідження нейропатологічних особливостей і гістопатологічних проявів при COVID-19 є актуальним завданням теоретичної та практичної медицини.

Мета роботи

Дослідити патоморфологічні зміни головного мозку померлих від ускладнень коронавірусної хвороби і встановити нейропатологічні особливості COVID-19.

Матеріали і методи дослідження

Патоморфологічне дослідження здійснили на базі патологоанатомічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» і кафедри патологічної

анатомії та судової медицини ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». Вивчили аутопсійний матеріал 78 померлих від ускладнень COVID-19 у період від березня 2020 року до квітня 2021 року.

Критерії залучення до дослідження – підтверджений діагноз інфекції SARS-CoV-2 на підставі виявленої РНК SARS-CoV-2 за допомогою кількісного аналізу RT-PCR мазків із носоглотки, а також наявність достатньої кількості високоякісних гістологічних препаратів тканини легень і головного мозку.

Для встановлення причини смерті та детального вивчення структур головного мозку у померлих від ускладнень COVID-19 проаналізували історії хвороби пацієнтів, лабораторні показники, результати застосування візуалізаційних методів і клінічні дані, включаючи попередні захворювання і перебіг хвороби до смерті. Вивчили протоколи розтину, свідоцтва про смерть, здійснили клініко-морфологічне порівняння результатів. Інформація з протоколів розтину включала загальні результати аутопсії та морфологічні зміни в головному мозку на макро- і мікроскопічному рівнях. Не виявили ознак, що вказували б на насильницьку смерть.

Дослідження здійснили, дотримуючись положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», що затверджені Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), Директива Ради 86/609/ЄЕС від 24.11.1986 р., Наказів МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, від 14.12.2009 р. № 944 та від 03.08.2012 р. № 616. Згідно з висновком Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», дослідження здійснено без порушень (протокол від 20 лютого 2023 року № 2).

Середній вік пацієнтів становив 66 років (діапазон – від 21 до 97 років); 49 (62,82 %) – чоловіки, 29 (37,18 %) – жінки. Хворі перебували на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії. Тривалість перебування у стаціонарі становила 1–30 днів. Хворі отримували кисневу терапію: 37 (47,44 %) пацієнтів – кисень через носові канюлі, 31 (39,74 %) – неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском, 10 (12,82 %) осіб перебували на керованій вентиляції легень.

Усі померлі мали супутню патологію (ізолювану або в поєднанні). Так, у більшості пацієнтів (n = 40, 51,3 %) діагностовано гіпертонічну хворобу, у 26 (33,3 %) – цукровий діабет 2 типу та гіпертензію, у 9 (11,5 %) – цукровий діабет, ожиріння та гіпертензію, у 2 (2,6 %) – гіпотиреоз, в 1 (1,3 %) випадку зафіксовано ліковану хронічну лімфоїдну лейкомію. Причиною смерті були переважно тяжка легенево-серцева недостатність із вірусною пневмонією як основним захворюванням, у 3 осіб – також у поєднанні з ентеротоксичним шоком внаслідок антибіотик-асоційованого коліту, в 1 особи – тромбоемболія легеневої артерії.

Зразки тканин легень і головного мозку (кора в репрезентативних ділянках лобової, скроневої, тім'яної та потиличної часток, базальні ганглії, гіпокамп, стовбур мозку, мозочок) після загального дослідження фіксували в 10 % нейтральному забуференому роз-

чини формаліну з наступним зневодненням у спиртах висхідної концентрації та заливкою в парафіновий блок за стандартною методикою [23]. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 5 ± 1 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям.

Для загальногістологічних досліджень депарафіновані гістологічні зрізи тканини легень і головного мозку забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою для оцінювання гістопатологічних уражень. Крім того, мікроскопічне дослідження головного мозку здійснили з додатковим забарвленням за методом Ніссля. Для оцінювання фібрину різних ступенів полімеризації в гістологічних зрізах тканини легень застосовано метод MSB у модифікації Зербіно–Лукашевич «оранжевий – червоний – голубий». Так, «вік» фібрину визначали за забарвленням у зрізах: помаранчевий колір властивий молодому фібрину (0–6 годин), різні відтінки яскраво-червоного кольору – зрілому (7–24 годин), сіро-буро-голубий – старому (понад 48 годин) [24].

Імуногістохімічні (ІГХ) дослідження здійснили відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюями [25,26]. Для ІГХ-дослідження використано моноклональні антитіла до активованих астроцитів (GFAP, Thermo Scientific), активованої мікроглії (CD68, Clone Ab-4, Thermo Scientific) і Т-лімфоцитів (CD3, Clone SP7, Thermo Scientific) у корі головного мозку, базальних гангліях, стовбурі мозку та мозочку. ІГХ-реакції візуалізовано з використанням системи детекції DAKO EnVision + System з хромогеном діамінобензидином («DAKO», США).

Наступний етап передбачав дозабарвлення зрізів гематоксиліном Маєра і поміщення препаратів у канадський бальзам. Гістологічне оцінювання здійснили з застосуванням універсального оптичного мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

Під час виконання роботи використано також бібліосемантичний метод, методи системного аналізу й описової статистики. Під час порівняння показників мінімальний рівень значущості становив $p < 0,05$.

Результати

За даними історій хвороби, інфекцію SARS-CoV-2 визначали за поширеними симптомами: лихоманкою, кашлем, втомою та задишкою. У разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів виникала пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, серцева та поліорганна недостатність. Крім того, клінічні дані свідчили про ураження ЦНС – у понад 60 % пацієнтів виявлено неспецифічні неврологічні симптоми, як-от запаморочення, безперервний, помірно або сильно інтенсивний головний біль, біль у м'язах, нудота, блювота, а також більш специфічні симптоми: гіпогевзію, гіпо- й аносмію. Крім того, зафіксовано порушення свідомості та діагностовано гострі цереброваскулярні захворювання, включаючи інсульт, тромбоз венозного синуса та внутрішньомозкові крововиливи.

Оскільки коронавірусна хвороба відома насамперед як респіраторне захворювання, а легені й

дихальні шляхи уражаються найбільше, доцільно спочатку навести результати патоморфологічного дослідження легень.

Макроскопічна картина уражених легень доволі характерна: легені збільшені, безповітряні, відносно щільної консистенції, на розрізі – дрібнозернисті тьмяно-червоні, й на цьому фоні – тонкі (від ледь помітних до більш виражених) сіруваті парасептальні та субплевральні тяжі, невелика кількість дрібних кист; плевра дрібно горбиста, гладенька або з незначними нашаруваннями фібрину.

Для мікроскопічної картини характерне поєднання ексудативних і проліферативних змін без чіткої залежності від тривалості респіраторної підтримки. Так, у всіх померлих пацієнтів в альвеолах виявлено почасти фрагментовані «гіалінові мембрани» з інфільтрацією лейкоцитами та макрофагами, густу набрякову рідину, десквамовані та метаплазовані гіперхромні альвеолоцити, макрофаги, геморагії; в інтерстиції визначено моонуклеарну інфільтрацію, фокуси грануляційної тканини та грубий склероз, у чотирьох випадках – із формуванням «щільників» зі сплосченим епітелієм, виявлено також емфізему, ателектази, фібринові тромби в мікроциркуляторному руслі (рис. 1).

Під час ретельного макроскопічного дослідження головного мозку у 42 (54 %) померлих виявлено ознаки легкого або помірного набряку, що зазвичай визначають як неспецифічні агональні зміни. Артеріосклероз базальних артерій легкого ступеня вираженості діагностовано у 25 (32,05 %) померлих, помірного ступеня – у 27 (34,62 %), тяжкого – в 11 (14,10 %) випадках. У 9 (11,54 %) померлих у головному мозку визначено макроскопічні аномалії – свіжі та давні ішемічні інфаркти, геморагії.

Гістологічне дослідження зрізів головного мозку, забарвлених гематоксиліном та еозином, дало змогу визначити тяжкі гострі гіпоксичні зміни з розсіяними гіпереозинофільними зморщеними нейронами в корі головного мозку, ядрах, стовбурі та клітин Пуркінє в гангліонарному шарі мозочка. Виявлено гострі ішемічні інфаркти, геморагічний інфаркт із ділянками свіжих і давніх крововиливів (рис. 2, 3).

Так, морфологічну картину ішемічного інсульту визначено у 4 із 26 (15,38 %) випадків із супутніми цукровим діабетом і гіпертонічною хворобою, у 2 із 9 (22,22 %) випадків з супутніми цукровим діабетом, ожирінням і гіпертонічною хворобою, достовірні відмінності зафіксовано щодо встановлених випадків ішемічного інсульту – у 3 із 40 (7,50 %) спостережень з ізольованою супутньою гіпертонічною хворобою, ($p < 0,05$). Крім того, за умов поєднаної супутньої патології діагностовано внутрішньомозковий крововилив і тромбоз синусів, тобто зміни у головному мозку більш виражені й тяжчі у разі поєднаної коморбідності.

Крім того, в корі головного мозку часто визначали дегенерацію нейронів, виявляли двоядерні нейрони, особливо у разі тривалого тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Такі нейрони містили два ядра, що мали зіставний розмір та ідентичну структуру ядерного хроматину (рис. 3). Виявлено також двоядерні нейрони з морфологічно різними ядрами. Встановлено вірогідне переважання дегенеративно змінених

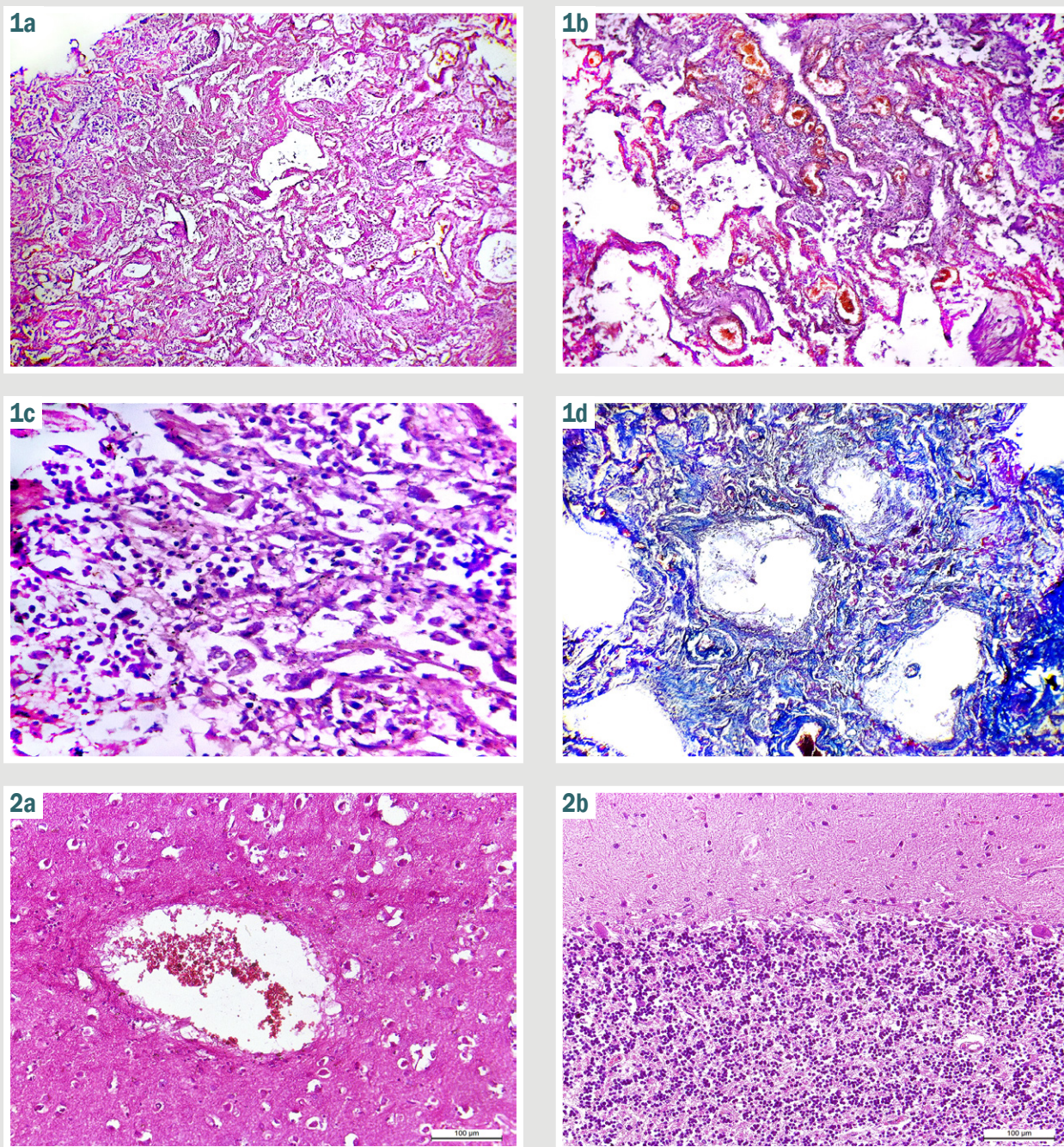


Рис. 1. Легенева тканина при коронавірусній хворобі: поєднання ексудативних та проліферативних змін. Забарвлення гематоксином та еозином (a, b, c), забарвлення фібрину методом MSB у модифікації Зербіно–Лукаевич «оранжевий – червоний – голубий». a: гіалінові мембрани, інфільтровані макрофагами та фібробластами, $\times 100$; b: грануляційна тканина в інтерстиції, $\times 200$; c: у просвітах альвеол – макрофаги, метаплазовані та десквамовані альвеолоцити, $\times 400$; d: склероз із формуванням «щільників», фрагментовані гіалінові мембрани, $\times 200$.

Рис. 2. Тканина головного мозку при COVID-19, забарвлення гематоксином та еозином. a: периваскулярний і перичелюлярний набряк, еозинофільна дегенерація нейронів (червоні нейрони), $\times 200$; b: гостре гіпоксично-ішемічне пошкодження мозочка з дистрофією та частковою втратою клітин Пуркінє, $\times 200$.

нейронів у пацієнтів із супутніми цукровим діабетом і гіпертонічною хворобою, тривалим перебуванням у відділеннях інтенсивної терапії на керованій вентиляції легень і неінвазивній вентиляції з позитивним тиском порівняно з випадками ізольованої супутньої патології та короткотривалим перебуванням у стаціонарі ($p < 0,05$). Гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку стимулює та призводить до збільшення кіль-

кості двоядерних нейронів, і такий підвищений вміст двоядерних нейронів може бути структурною основою нейропротекторних ефектів адаптації до гіпоксії.

Звернули увагу на кластери активованої мікроглії, осередкові численні мікрогліальні вузлики в корі навколо гіпоксично змінених нейронів (рис. 3c), у білій речовині, периваскулярно і в периваскулярних просторах у різних відділах головного мозку, мозочку,

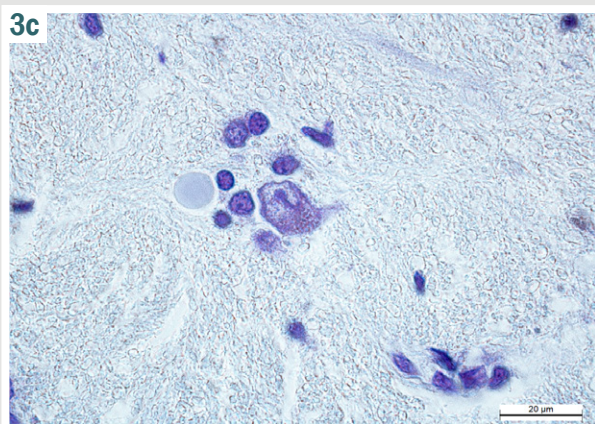
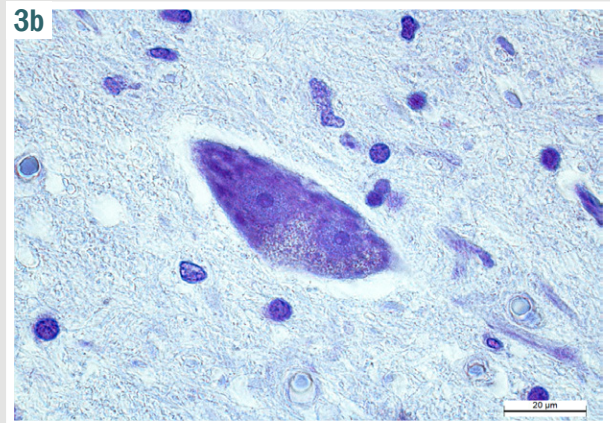
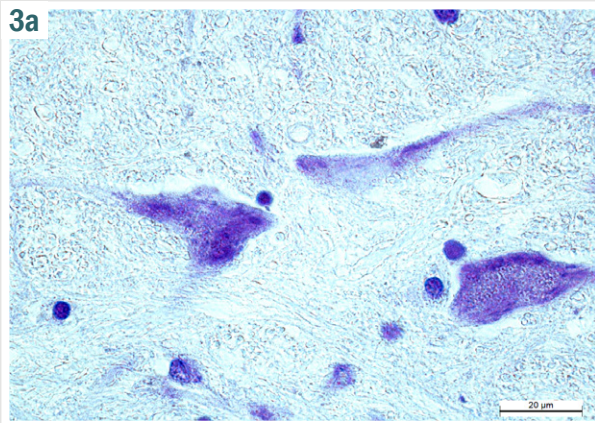
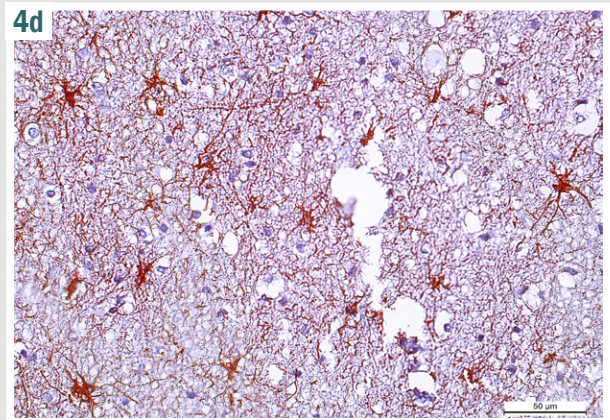
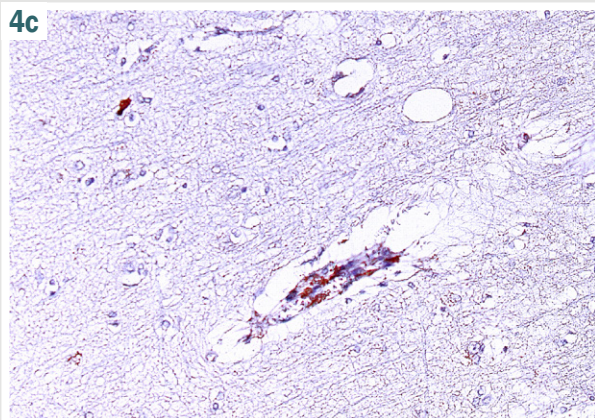
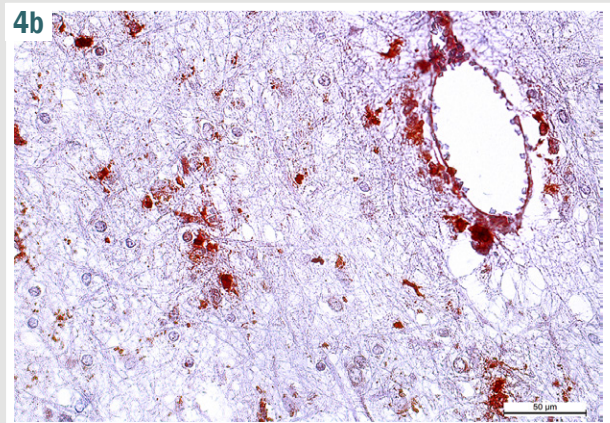
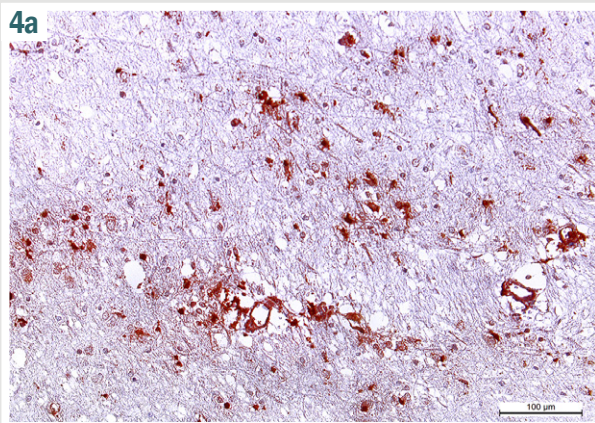


Рис. 3. Тканина головного мозку при COVID-19, забарвлення за Ніслем, $\times 1000$ (імерсія). **а:** дегенерація нейронів із деформацією тіла, вкороченням відростків та осередковим тигролізом; **б:** двоядерний нейрон кори головного мозку з фокальним тигролізом; **с:** активація мікроглії з формуванням вузлика довкола нейрона, що дегенерує.

Рис. 4. Тканина головного мозку. Репрезентативні результати ІГХ для CD68 (**а**, **б**), CD3 (**с**), GFAP (**д**). **а:** активовані мікрогліальні клітини в корі, $\times 200$; **б:** активовані мікрогліальні клітини у білій речовині і периваскулярних просторах (CD68, клон Ab-4, Thermo Scientific), $\times 400$; **с:** інфільтрація Т-лімфоцитами (CD3, клон SP7, Thermo Scientific) периваскулярних просторів, $\times 400$; **д:** реактивний астрогліоз у відповідь на гостру ішемію (астроцитарний маркер GFAP – гліальний фібрилярний кислотний білок, Thermo Scientific), $\times 400$.



особливо у разі тривалого тяжкого перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів із поєднаною коморбідною патологією ($p < 0,05$). Активовані мікрогліальні клітини і вузлики характеризувалися позитивним ІГХ-забарвленням для CD68 (рис. 4а, б).

ІГХ-дослідження на маркер CD3 дало змогу виявити периваскулярну інфільтрацію Т-лімфоцитами навколо венул у корі різних часток головного мозку, базальних гангліях. Невеликі скупчення периваскулярних лімфоцитів зафіксовано навколо медулярних венул. Т-лімфоцити розташовувалися внутрішньосудинно вздовж стінки судини (рис. 4с). Втім, паренхіматозні лімфоцитарні інфільтрати рідкісні, у білій чи у сірій речовині поряд із нейронами визначено поодинокі CD3-позитивні клітини.

Реактивний астрогліоз із позитивним ІГХ-маркером GFAP виявлено в усіх випадках, але мав різні ступені вираженості. Крім гіперплазії астроцитів, виявляли гіпертрофовані астроцити, особливо високий ступінь астрогліозу визначено у фронтальній корі, базальних ядрах, помірний ступінь – у мозочку та верхній, нижній частинах довгастого мозку (рис. 4д).

Крім того, високий ступінь астрогліозу зафіксовано у разі гострого гіпоксично-ішемічного пошкодження головного мозку з дистрофією та частковою втратою нейронів, біля ділянок енцефаломалії, внутрішньомозкового крововиливу, коли в пацієнтів діагностовано коморбідні патології (цукровий діабет, порушення ліпідного обміну, артеріальна гіпертензія), порівняно з випадками з ізольованою супутньою патологією та середньо-тяжким перебігом коронавірусної хвороби ($p < 0,05$).

Обговорення

Пандемія COVID-19, що спричинена новим SARS-CoV-2 коронавірусом, істотно вплинула на здоров'я людей у всьому світі. За даними ВООЗ, станом на 01 червня 2025 року внаслідок швидкого поширення SARS-CoV-2 і розвитку тяжких ускладнень коронавірус призвів до понад 7 млн смертей у всьому світі, у 778 млн осіб захворювання підтверджено лабораторно [27].

До групи ризику найтяжчого перебігу COVID-19 належать пацієнти з цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями, артеріальною гіпертензією, ожирінням, хронічними захворюваннями легень і нирок, онкопатологіями. Пацієнти з цукровим діабетом і поєднаною артеріальною гіпертензією мають удвічі вищий ризик зараження та тяжкого перебігу COVID-19 [28,29].

У нашому дослідженні померлі хворі мали супутню патологію, у більшості з них діагностовано гіпертонічну хворобу, у третини – цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію. Поєднана коморбідна патологія – цукровий діабет та артеріальна гіпертензія – впливали на ураження ЦНС при інфікуванні SARS-CoV-2. Крім того, за умови поєднаної коморбідності виявлено вираженіші й тяжчі зміни у головному мозку.

За результатами досліджень, тяжкість і наслідок перебігу захворювання на COVID-19 істотно залежать від віку пацієнта. Дорослі віком понад 65 років, які мають супутні захворювання та є інфікованими,

становлять 80 % випадків госпіталізації та мають у 23 рази вищий ризик смерті, ніж пацієнти віком менше ніж 65 років [30,31]. Середній вік пацієнтів, залучених до нашого дослідження, становив 66 років.

COVID-19 – складне респіраторне та системне захворювання з широким діапазоном тяжкості. Оскільки SARS-CoV-2 має значний тканинний тропізм, можуть виникати і респіраторні, й позалегеневі ускладнення, як-от неврологічні [32]. Згідно з результатами досліджень, крім легень і судин, SARS-CoV-2 може прямо уражати ЦНС [33]. Нейроплін-1 (NRP-1) спричиняє його потрапляння в ЦНС через нюховий епітелій носової порожнини [34]. Неврологічний дефіцит є одним із найскладніших для запобігання та лікування ускладнень, зазвичай виникає у разі тяжких форм захворювання [35,36]. Неврологічний дефіцит може варіювати від легких симптомів (аносмія, дисгевзія) до тяжких ускладнень: енцефалопатії, інсульту, тромбозу вен головного мозку, судом, синдрому Гієна-Барре, – що впливають на загальний результат лікування пацієнтів [36,37,38].

За даними історій хвороби, понад 60 % пацієнтів, які залучені до дослідження, мали скарги на аносмію та головний біль на початку захворювання. Втім, у разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби головний біль був менш тривожним симптомом порівняно з задишкою і лихоманкою, й окремі госпіталізовані пацієнти не повідомляли про нього. Ці дані збігаються з результатами, що одержали інші дослідники [13,39].

Гострий ішемічний інсульт – поширена нейроваскулярна подія у хворих на COVID-19 і супутні цукровий діабет, гіпертонічну хворобу. Зіставні дані одержано в попередніх дослідженнях [40,41]. У таких пацієнтів діагностовано гострі ішемічні інфаркти, внутрішньомозкові крововиливи, тромбоз синусів. Морфологічну картину ішемічного інсульту виявлено у 15,38 % випадків із супутніми цукровим діабетом і гіпертонічною хворобою, у 22,22 % – із супутніми цукровим діабетом, ожирінням і гіпертонічною хворобою порівняно з окремими випадками інсульту (7,50 %), коли виявлено тільки супутню гіпертонічну хворобу ($p < 0,05$). Щодо геморагічних інсультів, то під час нашого дослідження такі випадки рідкі, ніж випадки гострого ішемічного інсульту. Ці дані збігаються із відомостями наукової літератури [40].

Прояви з боку ЦНС встановлено у хворих із тяжким перебігом COVID-19, вони оцінені як несприятливий прогностичний показник. Гіперкоагуляція разом з ендотеліальним запаленням є основою артеріального та венозного тромбозу, пов'язаного з COVID-19 [40]. Морфологічні ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (залежно від ступеня та тривалості гіпоксії та ішемії, супутньої патології) включали дегенерацію нейронів, особливо в чутливих до гіпоксії ділянках мозку (кора, гіпокамп і мозочок), збільшення кількості двоядерних нейронів (як нейропротекторний ефект адаптації до гіпоксії), астрогліоз та активацію мікроглії.

Встановлено достовірне переважання дегенеративно змінених нейронів у пацієнтів із супутніми цукровим діабетом і гіпертонічною хворобою, тривалим перебуванням у відділеннях інтенсивної терапії на керованій вентиляції легень і неінвазивній вентиляції з позитивним тиском порівняно з випадками з ізо-

льованою супутньою патологією і короткотривалим перебуванням у стаціонарі ($p < 0,05$).

Високий ступінь астрогліозу зафіксовано у разі гострого гіпоксично-ішемічного пошкодження головного мозку з дистрофією та частковою втратою нейронів, біля ділянок енцефаломалії, внутрішньомозкового крововиливу, коли в пацієнтів діагностовано коморбідну патологію (цукровий діабет, порушення ліпідного обміну, артеріальна гіпертензія) порівняно з випадками з ізольованою супутньою патологією ($p < 0,05$).

Отже, за результатами дослідження, ураження ЦНС у госпіталізованих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 асоціювалися зі старшим віком, тяжкістю захворювання і супутньою патологією. За даними історій хвороби та гістопатологічних досліджень, енцефалопатія, пов'язана з COVID-19, – поширений прояв з боку ЦНС, проте нейроваскулярні події, як-от інсульт, тромбоз венозного синуса та внутрішньомозкові крововиливи, діагностовано у разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, вони були незалежними чинниками ризику внутрішньолікарняної смертності. Крім того, власне інфекція SARS-CoV-2 є незалежним фактором ризику ішемічного інсульту, згідно з результатами дослідження P. Belani et al. [42].

Висновки

1. Супутні захворювання у пацієнтів із COVID-19, як-от цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння, серцево-судинні захворювання, а також похилий вік становлять більший ризик гіршого прогнозу та смертності. Враховуючи високу поширеність цукрового діабету у світі, ці пацієнти належать до групи ризику щодо інфікування SARS-CoV-2.

2. Поширені нейропатологічні артефакти в головному мозку померлих від COVID-19 включали реактивний астрогліоз при імуністохімічному визначенні астроцитарного маркера GFAP, і виражений астрогліоз зафіксовано у фронтальній корі, базальних ядрах, помірний – у мозочку та верхній, нижній частинах довгастого мозку. Реактивну активацію мікроглії з формуванням мікрогліальних вузликів визначено навколо гіпоксично змінених нейронів, у білій речовині, периваскулярно і в периваскулярних просторах у різних відділах головного мозку та мозочку при імуністохімічному визначенні маркера мікроглії CD68. Інфільтрацію CD3-позитивними клітинами загальної популяції Т-лімфоцитів виявлено периваскулярно, а паренхіматозна інфільтрація рідкісна. Збільшення кількості двоядерних нейронів можна вважати структурною основою нейропротекторних ефектів адаптації до гіпоксії.

3. У разі тяжкого перебігу коронавірусної хвороби з неврологічним дефіцитом нейроваскулярні події супроводжувалися ішемічним інфарктом, тромбозом венозного синуса та внутрішньомозковими крововиливами, визначені як незалежні чинники ризику внутрішньолікарняної смертності.

Перспективи подальших досліджень передбачають кількісне оцінювання астрогліозу (GFAP), мікроглії (CD68), лімфоїдної інфільтрації (CD3) з порівняльною характеристикою в різних відділах головного мозку

померлих від коронавірусної хвороби та контрольної групи, що зіставна за віком і статтю.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2025

Після доопрацювання / Revised: 18.06.2025

Схвалено до друку / Accepted: 04.07.2025

Відомості про авторів:

Волос Л. І., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1733-589X

Столяр Г. Л., лікар-патологоанатом, Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9454-8442

Information about the authors:

Volos L. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Stoliar H. L., MD, Pathologist, Municipal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Ukraine.



Лілія Волос (Liliya Volos)
Liliya.volos@gmail.com

References

- Zozulya IS, Kareta SO, Volosovets AO, Zozulya AI, Bigun IJ. [Diagnosis and treatment of persistent viral infection and neuroinfections]. *Ukrainian medychnyi chasopys*. 2019;2(6):1-4. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.134.169017
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386
- Wilson ME, Chen LH. Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV). *J Travel Med*. 2020;27(2):taaa015. doi: 10.1093/jtm/taaa015
- Khan MS, Khasnabish S, Grosack N, Mathew K, Rajasri M, Stern R, et al. Acute Complications of COVID-19 With Lasting Damages: A Case of Severe Long-Term Sequelae in a Middle-Aged Female Post COVID-19. *Cureus*. 2022;14(5):e24694. doi: 10.7759/cureus.24694
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-6. doi: 10.1002/jmv.26232
- de Souza Goncalves B, Sangani D, Nayyar A, Puri R, Irtiza M, Nayyar A, et al. COVID-19-Associated Sepsis: Potential Role of Phytochemicals as Functional Foods and Nutraceuticals. *Int J Mol Sci*. 2024;25(15):8481. doi: 10.3390/ijms25158481
- Vincent JL. COVID-19: it's all about sepsis. *Future Microbiol*. 2021;16:131-3. doi: 10.2217/fmb-2020-0312
- Maiese A, Passaro G, Matteis A, Fazio V, Raffaele R, Paolo MD. Thromboinflammatory response in SARS-CoV-2 sepsis. *Med Leg J*. 2020;88(2):78-80. doi: 10.1177/0025817220926915
- Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):636-44. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3
- Mishchenko TS, Mishchenko VM. [Neurological complications in patients with COVID-19]. *Psychiatriia, nevrolohiia ta medychna psykholohiia*. 2021;16(2):23-33. Ukrainian. doi: 10.26565/2312-5675-2021-16-03
- Lisaniy MI, Pedachenko EG. COVID-19: infection and neurological complications. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2022;28(1):3-9. doi: 10.25305/unj.243599
- Feshchenko DI, Malyk SL, Shevnia MB. [Headache on the background of coronavirus infection: features of the clinical picture]. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine"*. 2022;45:74-81. Ukrainian. doi: 10.26565/2313-6693-2022-45-08

13. Shmatko YV, Bondar OB, Stepanchenko KA. [Cerebrovascular disorders in patients with COVID-19]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*. 2021;(1):67-72. Ukrainian. doi: [10.37436/2308-5274-2021-1-12](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-12)
14. Aliberti A, Gasparro R, Mignogna M, Canfora F, Spagnuolo G, Sammartino G, et al. Unveiling the Oral Lesions, Dysgeusia and Osteonecrosis Related to COVID-19: A Comprehensive Systematic Review. *J Clin Med*. 2025;14(4):1267. doi: [10.3390/jcm14041267](https://doi.org/10.3390/jcm14041267)
15. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3437-70. doi: [10.1007/s10072-020-04801-y](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04801-y)
16. Sampaio Rocha-Filho PA. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*. 2022;62(6):650-6. doi: [10.1111/head.14319](https://doi.org/10.1111/head.14319)
17. Siow I, Lee KS, Zhang JJ, Saffari SE, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3491-502. doi: [10.1111/ene.14913](https://doi.org/10.1111/ene.14913)
18. Zamani R, Pourmamali R, Rezaei N. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev Neurosci*. 2021;33(4):397-412. doi: [10.1515/revneuro-2021-0082](https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0082)
19. Ziablitsev DS, Kozyk M, Strubchevska K, Dyadyk OO, Ziablitsev SV. Lung Expression of Macrophage Markers CD68 and CD163, Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), and Caspase-3 in COVID-19. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):714. doi: [10.3390/medicina59040714](https://doi.org/10.3390/medicina59040714)
20. Kuzky J, Gavriljuk O, Semko M, Ribun B, Arefyeva A. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Lviv and Lviv Region. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2022;69(2):29-39. doi: [10.25040/ntsh2022.02.02](https://doi.org/10.25040/ntsh2022.02.02)
21. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-57. doi: [10.18632/aging.103000](https://doi.org/10.18632/aging.103000)
22. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1069-76. doi: [10.1007/s42399-020-00363-4](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4)
23. Stirling JW, Woods AE. Resin (plastic) embedding for microscopy and tissue analysis. In: *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. Elsevier; 2019. p. 96-113. doi: [10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6)
24. Liskina IV, Oleksynska OO, Kuzovkova SD, Zagaba LM. [Histological study of the localization, volume and "age" of fibrin masses in the course of pulmonary tuberculosis with different activity of the specific inflammatory process]. *Bulletin of Morphology*. 2015;21(1):91-5. Ukrainian. Available from: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/download/107/104>
25. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:289-98. doi: [10.1007/978-1-4939-8935-5_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25)
26. Nguyen T, editor. *Immunohistochemistry: A technical guide to current practices*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2022.
27. COVID-19 cases [Internet]. Datadot. [cited 2025 Sept 6]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
28. Dallavalasa S, Tulimilli SV, Prakash J, Ramachandra R, Madhunapantula SV, Veeranna RP. COVID-19: Diabetes Perspective-Pathophysiology and Management. *Pathogens*. 2023;12(2):184. doi: [10.3390/pathogens12020184](https://doi.org/10.3390/pathogens12020184)
29. Hanganu AR, Niculae CM, Dulămea AO, Moisă E, Constantin R, Neagu G, et al. The outcome and risk factors associated with central and peripheral nervous system involvement in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Front Neurol*. 2024;14:1338593. doi: [10.3389/fneur.2023.1338593](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1338593)
30. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020;12(10):9959-81. doi: [10.18632/aging.103344](https://doi.org/10.18632/aging.103344)
31. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, Roed C, Mens H, Russell L, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*. 2021;268(9):3086-104. doi: [10.1007/s00415-020-10380-x](https://doi.org/10.1007/s00415-020-10380-x)
32. Ousseiran ZH, Fares Y, Chamoun WT. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and detailed comprehension. *Int J Neurosci*. 2023;133(7):754-69. doi: [10.1080/00207454.2021.1973000](https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1973000)
33. Chernii VI, Chernii TV, Fokina DO. *Nevrolohichni proiavy Long-COVID. Pryntsyty likuvannia. Metodychni rekomendatsii* [Neurological manifestations of Long-COVID. Principles of treatment. Methodological recommendations]. Kyiv: DNU "Naukovo-praktychnyi tsentr profilaktychnoi ta klinichnoi medytyny"; 2022. Ukrainian.
34. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. The Role of Neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 Infection: Review. *J Clin Med*. 2021;10(13):2772. doi: [10.3390/jcm10132772](https://doi.org/10.3390/jcm10132772)
35. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30606-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30606-1). Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30638-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30638-3)
36. 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. doi: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
37. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*. 2021;268(9):3059-71. doi: [10.1007/s00415-021-10406-y](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y)
38. Dziak L, Tsurkalenko O, Chekha K, Suk V. [Modern Aspects of Neuropathogenesis and Neurological Manifestations of COVID-19]. *International Neurological Journal*. 2021;17(2):6-15. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887](https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229887)
39. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayor-domo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820-5. doi: [10.1111/ene.15040](https://doi.org/10.1111/ene.15040)
40. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137-49. doi: [10.1177/1747493020972922](https://doi.org/10.1177/1747493020972922)
41. Volos L, Stoliar H, Mykhaylichenko T. Pathomorphological changes of the brain in patients with COVID-19. *J Neurol Sci*. 2021;429:119837. doi: [10.1016/j.jns.2021.119837](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.119837)
42. Belani P, Schefflein J, Kihira S, Rigney B, Delman BN, Mahmoudi K, et al. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1361-4. doi: [10.3174/ajnr.A6650](https://doi.org/10.3174/ajnr.A6650)