

*I. М. Нікішкова, Д. О. Кутіков***ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ І МЕТААНАЛІЗІВ ЩОДО ПОШИРЕНОСТІ ЕЕГ-АНОМАЛІЙ ПРИ COVID-19***I. M. Nikishkova, D. O. Kutikov***A PRACTICAL VALUE OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES ON PREVALENCE OF EEG ABNORMALITIES IN COVID-19**

**Ключові слова:** ЕЕГ, COVID-19, систематичний огляд, метааналіз, поширеність ЕЕГ-аномалій

Під час пандемії COVID-19 з міркувань безпеки кількість і обсяг електроенцефалографічних (ЕЕГ) досліджень було обмежено, що ускладнило не тільки виявлення специфічних ЕЕГ-корелятив хвороби, але й оцінку поширеності неспецифічних змін на ЕЕГ пацієнтів з COVID-19, порушивши питання визначення чинників та ступеня їхнього впливу на показник представленості ЕЕГ-аномалій при COVID-19. У базі даних PubMed за ключовими словами «COVID-19», «ЕЕГ», «systematic review», «meta-analysis» для порівняння показників поширеності ЕЕГ-аномалій у пацієнтів з COVID-19 було обрано три метааналізи та три систематичних огляди. Виконані з 2020 року систематичні огляди та метааналізи, що оцінювали поширеність ЕЕГ-аномалій у пацієнтів з COVID-19, мали відмінності за кінцевим результатом, незважаючи на використання однакового математичного апарату, тих ж самих критеріїв класифікації феноменів, однієї обмеженої бази джерел з результатами ЕЕГ (відсоток «перекриття» вихідних даних у відібраних оглядах і метааналізах коливався від 22 % до 100 %). Розбіжності між включеними до цієї статті роботами за якісними і кількісними показниками вираженості змін функціональної активності мозку у частини пацієнтів з COVID-19 мають досить випадковий характер, який є зумовленим не тільки обсягом вибірок, але і низкою інших суб'єктивних та об'єктивних чинників. Результати наявних систематичних оглядів та метааналізів підтверджують, що не всі з отриманих даних ЕЕГ-досліджень можна екстраполювати на когорту пацієнтів з COVID-19, оскільки переважна більшість хворих на COVID-19 (від 85 % до 100 %), яким було проведено ЕЕГ-дослідження, мала неспецифічні ЕЕГ-зміни різного генезу. Визначення поширеності неспецифічних аномалій на ЕЕГ при COVID-19 може мати практичне значення, зокрема для прогнозу виходу, лише при аналізі ЕЕГ у вибірках пацієнтів, об'єднаних за якимось одним критерієм: вік, наявність певного неврологічного симптому/синдрому, певної неврологічної патології в анамнезі та ін.

**Key words:** EEG, COVID-19, systematic review, meta-analysis, prevalence of EEG abnormalities

During the COVID-19 pandemics, the amount and volume of electroencephalographic (EEG) examinations have been limited for safety reasons. This has complicated not only an identification of specific EEG correlates of the disease but also an assessment of non-specific EEG changes in patients with COVID-19, raising the question of detection of factors and the degree of their impact on prevalence of EEG abnormalities in COVID-19. In the PubMed database, three meta-analyses and three systematic reviews were selected on keywords "COVID-19", "EEG", "systematic review", and "meta-analysis" in order to compare values of the prevalence of EEG abnormalities in patients with COVID-19. The systematic reviews and meta-analyses, which had been performed since 2020 and assessed the prevalence of EEG abnormalities in patients with COVID-19, had differences in their final results despite of an application of the same mathematical methods, criteria for classification of phenomena, usage of one limited base of sources with EEG results (the percentage of overlapped outcome data in the selected reviews and meta-analyses ranged from 22 % to 100 %). Differences between works, which were included in this article, on qualitative and quantitative values of degree of brain functional activity changes in a part of patients with COVID-19 have a sufficiently random nature due to not only volumes of the samples, but also a number of other subjective and objective factors. The results of the presented systematic reviews and meta-analyses suggest, that not all of the obtained EEG data might be extrapolated on a cohort of patients with COVID-19, as the vast majority of patients with COVID (from 85 % to 100 %) examined with EEG had non-specific EEG-changes of a various genesis. A detection of the prevalence of non-specific EEG abnormalities in COVID-19 could have practical implication, particularly for prognosis of outcomes, only on condition of EEG analysis in samples of patients united by a certain common criterion, such as age, presence of certain neurological symptom/syndrome, specific neurological pathology in their anamnesis, etc.

Під час пандемії COVID-19 з міркувань безпеки кількість і обсяг електроенцефалографічних (ЕЕГ) досліджень було обмежено [1], що призвело до зменшення цих досліджень у деяких країнах на  $76 \pm 20$  % [2]. У перші місяці пандемії ЕЕГ ви-

конували лише обмеженій кількості інфікованих (від 2 % до 48 %) [3; 4], зокрема, також через значне скорочення приводів для призначення ЕЕГ-досліджень [1; 2]. Основними показаннями до проведення ЕЕГ для пацієнтів з підозрою або позитивним результатом на COVID-19 були енцефалопатія

(до 68 %), нападopodobні явища або судоми (28 %), змінений психічний статус (68 %), у тому числі марення (31 %), порушення свідомості, затримка пробудження після припинення седації (22 %) [2; 3; 5—9]. Однак, навіть серед пацієнтів з COVID-19, які мали неврологічну симптоматику, ЕЕГ було проведено лише частині хворих, наприклад, з 873 пацієнтів — 15 хворим (1,72 %) [4] або з 118 пацієнтів — 42 (35,59 %) [10]. У підсумку, дані проспективних і ретроспективних досліджень особливостей церебрального електрогенезу при COVID-19 були обмеженими результатами ЕЕГ тільки частки пацієнтів з COVID-19, більшість з яких перебувала у тяжкому стані. Оскільки будь-які обмеження ЕЕГ-досліджень ускладнюють не тільки виявлення специфічних корелятивів хвороби, але й оцінку поширеності неспецифічних змін, постає питання визначення чинників та ступеня їхнього впливу на показник представленості аномалій на ЕЕГ пацієнтів з COVID-19.

У базі даних PubMed виконано пошук за ключовими словами «COVID-19», «ЕЕГ», «systematic review», «meta-analysis». Критеріями відбору публікацій були: (1) наявність кількісного аналізу показників ЕЕГ пацієнтів з COVID-19 з вихідних джерел

або об'єднаного опису цих даних з використанням (2) стандартизованої термінології Американського товариства клінічної нейрофізіології за версією 2012 [11] або за версією 2021 [12]; (3) у метааналізах за допомогою шкали Вільсона з поправкою на безперервність оцінено показники поширеності ЕЕГ-феноменів у генеральній сукупності результатів ЕЕГ з 95 % довірчими інтервалами (ДІ) [13]. За допомогою пошукових запитів до 30 червня 2022 року з 311 наукових публікацій було відібрано 4 метааналізи [3; 14—16], з яких в одному інформація про результати ЕЕГ була дуже обмеженою [15], та 12 систематичних оглядів, з яких у п'яти оглядах автори не проводили кількісного узагальнення результатів та лише навели ЕЕГ-дані інших дослідників [17—21], у двох оглядах — обмежилися одним [22] або двома кількісними показниками аномальності ЕЕГ [23], в одному огляді — обчислили показники хворих з різним неврологічними діагнозами окремо [24] та ще в одному огляді — розподілили ЕЕГ за ступенем змінності (від нормальних до критично змінених) [9]. Згідно з критеріями відбору, до порівняльного аналізу було включено три метааналізи та три систематичних огляди (таблиця).

#### Характеристика обраних для порівняння систематичних оглядів та метааналізів

Систематичні огляди, метааналізи	Кількість включених		Середній вік пацієнтів (вікові межі), роки	Поширеність ЕЕГ без аномалій (норма), % (95 % ДІ)
	робіт з ЕЕГ	випадків з ЕЕГ		
F. Dono et al., 2021 [25]	39	47	57,00 (2—86)	6,06 (1,68—19,61)
K. T. Roberto et al., 2020 [26]	29	177	61,24 (0,13—97)	3,39 (1,56—7,20)
D. Battaglini et al., 2022 [14]	21	247	51,70 (18—97)	—
T. Kubota et al., 2020 [3]	12	308	62,47 (18—97)	3,90 (2,24—6,69)
A. R. Antony et al., 2020 [27]	84	617	61,30 (0,07—97)	8,43 (6,48—10,89)
I. M. Нікішкова та ін., 2022 [16]	121	1916	60,32 (18—97)	7,52 (6,39—8,83)

Автори обраних систематичних оглядів та метааналізів, використовуючи одну обмежену базу джерел з результатами ЕЕГ пацієнтів з COVID-19, однаковою математичний апарат та ті ж самі критерії класифікації феноменів, отримали різні результати щодо деяких ЕЕГ-аномалій. Проте розбіжності між показниками поширеності різних ЕЕГ-феноменів не мали достатнього рівня прогнозованості щодо вихідних критеріїв включення до метааналізу, а кількість опрацьованих ЕЕГ не завжди однозначно впливала на показник поширеності. Так, представленість ЕЕГ, що не мали жодних відхилень та/або патологічних змін і відповідали нормі, серед 177 хворих [26] практично не відрізнялася від такої в аналізі ЕЕГ 308 хворих [3] (3,39 % vs. 3,90 %); дуже близьким цей показник виявився у систематичному огляді 617 ЕЕГ [27] та метааналізі 1916 ЕЕГ [16] (8,43 % vs. 7,52 %) (див. табл.). За поширеністю аномального фону розбіжність між різними роботами становила

20 % (від 75,14 % (ДІ 68,28—80,93) [26] до 96,1 % (ДІ 89,40—99,90) [3]), але відзначалося зменшення вікна довірчих інтервалів зі зростанням обсягу вибірки (рис. 1а). Показник поширеності періодичних та ритмічних патернів у половині робіт перевищував такий з інших робіт у 1,5—2 рази (рис. 1б), проте у роботах з практично однаковою представленістю періодичних/ритмічних патернів вікна довірчих інтервалів значущо відрізнялися, що ніяким чином не пояснюється обсягами вибірок. Окрім того, різні автори включали до загального підсумку різні категорії періодичних/ритмічних патернів. Кількість зафіксованих випадків ЕЕГ з епілептиформними феноменами у пацієнтів з епістатусом, включених до роботи F. Dono et al. (2021), сягала 72,73 % (ДІ 55,78—84,93) [25], тоді як в інших 5 роботах коливалася у діапазоні від 17 % (ДІ 4—29) до 27,64 % (ДІ 25,65—29,74) зі зменшенням вікна довірчих інтервалів при збільшенні вибірки [16] (рис. 1в).

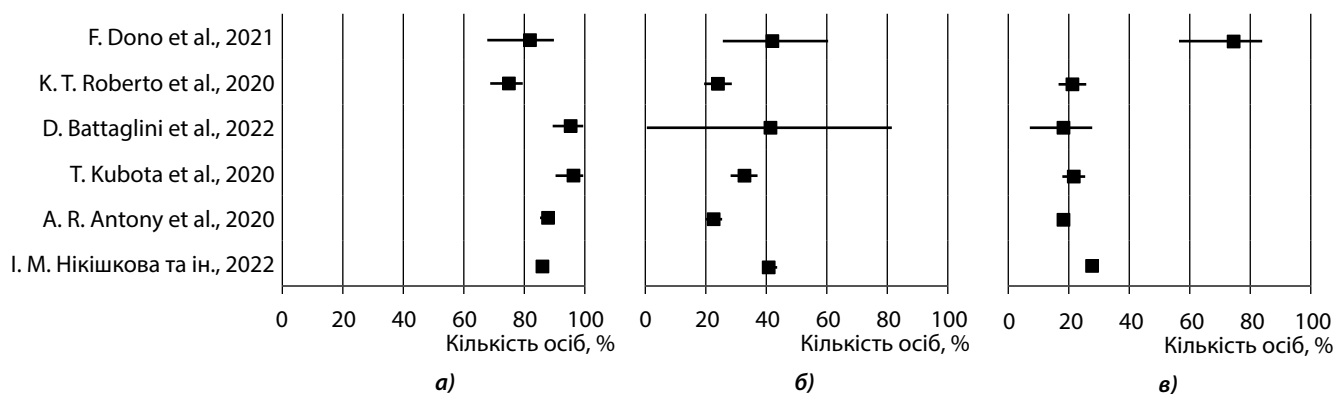


Рис. 1. Представленість основних типів змін на ЕЕГ: а) аномалії фонові активності; б) періодичні та ритмічні патерни; в) епілептиформні феномени

Відмінність показника поширеності генералізованого уповільнення з метааналізу Т. Kubota et al. (2020) (рис. 2а) може бути наслідком розширення авторами категорії «генералізоване уповільнен-

ня» [3], а у роботі F. Dono et al. (2021) вдвічі більша порівняно з іншими кількість ЕЕГ з фокусним уповільненням (рис. 2б) є пов'язаною зі специфічністю вибірки [25].

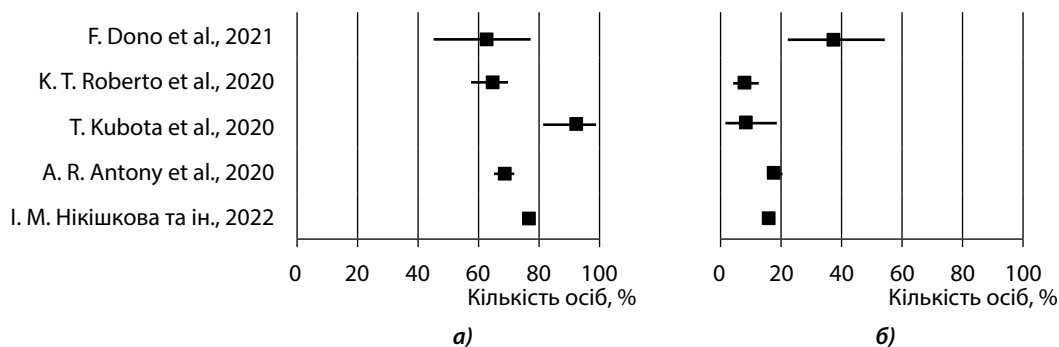


Рис. 2. Поширеність уповільнення фонові активності: а) генералізоване; б) фокусне

Згладжування відмінностей між наведеними метааналізами та систематичними оглядами за показником поширеності генералізованих та латералізованих періодичних розрядів (рис. 3а, б), порівняно з поширеністю усіх типів періодичних/ритмічних патернів (див. рис. 1б), є пов'язаним з рівнем диференційованості при описанні цих патернів. Зокрема, А. R. Antony et al. (2020) відокремили генералізовані періодичні розряди з трьохфазною морфологією та неklasифіковані розряди [27], К. T. Roberto et al. (2020) — двосторонні незалежні періодичні розряди [26], тоді як Т. Kubota et al. (2020) не тільки

не розділяли генералізовані періодичні розряди за їхньою морфологією, але і додали до них двосторонні та бісинхронні патерни [3]. У випадку латералізованих періодичних розрядів F. Dono et al. (2021) відокремлювали білатеральні незалежні латералізовані періодичні розряди [25], А. R. Antony et al. (2020) об'єднували їх з періодичними мультифокальними розрядами [27]. Картина відмінності роботи F. Dono et al. (2021) від інших за результатами поширеності епілептиформних розрядів (рис. 3в) очікувано повторює таку за поширеністю епіфеноменів (див. рис. 1в) та фокусного сповільнення (див. рис. 2б) [25].

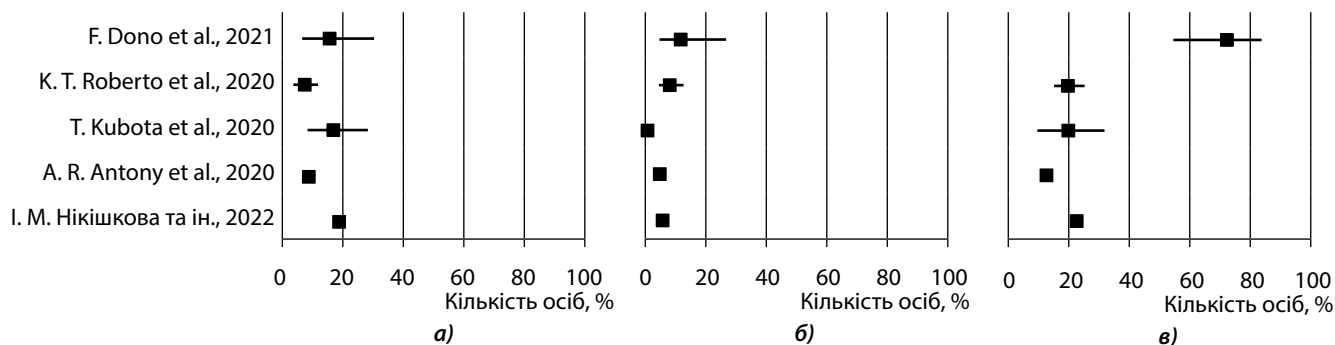


Рис. 3. Поширеність розрядів: а) генералізовані періодичні; б) латералізовані періодичні; в) епілептиформні

Таким чином, виконані з 2020 року систематичні огляди та метааналізи, що оцінювали поширеність ЕЕГ-аномалій у пацієнтів з COVID-19, мають відмінності за кінцевим результатом, незважаючи на використання однієї обмеженої бази джерел з результатами ЕЕГ (відсоток «перекриття» вихідних даних в обраних оглядах і метааналізах коливався від 22 % до 100 %). Незважаючи на численні систематизовані критерії виключення, розбіжності між включеними до цієї статті роботами за якісними і кількісними показниками вираженості змін функціональної активності мозку у частини пацієнтів з COVID-19 мають досить випадковий характер, який є зумовленим не тільки обсягом вибірок, але й іншими суб'єктивними та об'єктивними чинниками.

Серед суб'єктивних чинників, що можуть значно вплинути на кінцевий результат аналізу поширеності ЕЕГ-аномалій при COVID-19, були відмінності у таких методологічних підходах.

*Структура вибірки, що аналізується.* (1) Тип включених досліджень: окремі випадки та/або серії випадків [14; 18; 21—25]. (2) Мінімальний обсяг включених серій/когорт: у більшості оглядів становив 2 пацієнти, але деякі автори встановлювали межу  $\geq 4$  випадки [3] або  $\geq 10$  випадків [14]. (3) Максимальний обсяг включених серій/когорт: 197 дорослих [16], 212 дітей [18]. (4) Обсяг загальної вибірки пацієнтів з ЕЕГ: від 9 випадків [21].

*Термінологія та принципи обліку ЕЕГ-аномалій:* (1) Відокремлення облікових одиниць: періодичних [16; 26] або епілептиформних розрядів [27] за локалізацією, генералізованих періодичних розрядів за морфологією [27]. (2) Об'єднання облікових одиниць: двосторонній та бісинхронний патерни як генералізований, латералізований періодичний розряд з мультифокальними [3; 27], електрографічні — з електроклінічними судомами [25]. (3) Розширення трактовки термінів: трифазні хвилі як генералізовані періодичні розряди, судомний напад і епілептичний статус як епілептиформні розряди [3].

*Критерії включення.* (1) Вік: окремий аналіз ЕЕГ пацієнтів віком  $< 18$  років [15]; окремий аналіз ЕЕГ пацієнтів віком  $\geq 18$  років [3; 14; 16]; об'єднаний аналіз результатів ЕЕГ усіх пацієнтів від немовлят до осіб, старших за 90 років, у підсумку частина пацієнтів віком  $< 18$  років в цих роботах становила від 0,57—3 % до 22,22 % [17; 18; 21; 25—27]. (2) Тип неврологічних симптомів: ЕЕГ пацієнтів з симптомами енцефаліту або енцефалопатії [21; 22; 24]; ЕЕГ пацієнтів з судомами та епілептичним статусом в анамнезі або *de novo* [18; 23; 25]. (3) Ступінь тяжкості стану пацієнтів [9; 14; 19; 27].

Можливість впливу відмінностей методологічних підходів на кінцевий результат аналізу поширеності ЕЕГ-аномалій при COVID-19 є зумовленою наявністю таких об'єктивних чинників. Вік хворих на COVID-19 корелює з кількістю та ступенем вираженості ЕЕГ-аномалій ( $r = 0,385$ ,  $p < 0,001$ ) [5], зокрема, на кожні 10 років ймовірність виникнення епілептиформної аномалії на ЕЕГ була в 1,75 раза ви-

щою, ніж у тих, хто був на 10 років молодшим (1,75; 95 % ДІ 1,34—2,28) [28].

*Клінічний статус пацієнтів* також є тісно пов'язаним з патологічними змінами ЕЕГ пацієнтів з COVID-19. (1) Наявність хронічних, особливо неврологічних захворювань ( $r = 0,299$ ,  $p = 0,007$ ) [3; 5—7; 27; 29; 30]: за багатофакторною моделлю логістичної регресії ризик виникнення епілептиформних ЕЕГ-феноменів у пацієнтів з епілепсією в анамнезі становив 4,59 (95 % ДІ 1,60—13,21) [28]. (2) Тяжкість перебігу COVID-19 [4; 5; 7; 9; 10; 14; 31; 32]: у пацієнтів відділення інтенсивної терапії частіше фіксувалася аномальна фонова активність, ніж у інших пацієнтів (95 % vs. 65 %;  $p < 0,001$ ) [8; 27]. (3) Рівень сатурації під час надходження до лікарні: нижчі значення насичення киснем були пов'язаними з серйознішими відхиленнями на ЕЕГ, тобто вищі рівні гіпоксемії та, можливо, триваліші періоди до початку лікування можуть сприяти дисфункції мозку [33]. (4) Тип неврологічних симптомів: зокрема, пацієнти з розладом свідомості, ураженням стовбура мозку або фронтальним синдромом частіше мали аномалії на ЕЕГ, ніж пацієнти з мозочковим синдромом або психічними розладами [8].

*Умови проведення та аналізу ЕЕГ-дослідження.* (1) Тип дослідження: кількісна ЕЕГ є більш корисною для діагностики та прогнозування неврологічного виходу при COVID-19, особливо у тяжкохворих пацієнтів [20; 31]. (2) Обсяг ЕЕГ-монтажу: використання ЕЕГ з обмеженим монтажем у більшості пацієнтів не дозволяє виявити вогнищеві аномалії у парасагітальній області [32; 34]. (3) Тривалість дослідження: безперервний ЕЕГ-моніторинг виявляє дифузне уповільнення у 100 % випадків, генералізовані періодичні розряди — у 31,8 %, гострі хвилі — у 13,6 %, судоми — у 9,1 % [20; 30]. (4) Аналіз ЕЕГ: системне та послідовне описання результатів ЕЕГ дозволяє охарактеризувати усі можливі ЕЕГ-патерни, що відрізняються від норми та/або мають прогностичне значення у пацієнтів з COVID-19 [18].

*Фармакотерапія.* (1) Взаємодія препаратів з анти-COVID терапією: протисудомна терапія збільшувала шанси виникнення епілептиформних ЕЕГ-аномалій (2,48; 95 % ДІ 1,21—5,07) [28; 35; 36]. (2) Безпосередній вплив фармпрепаратів на рівень функціональної активності кори та підкоркових структур: відсутність заднього домінуючого ритму була більш поширеною у пацієнтів, які перебували на седації в день запису ЕЕГ або напередодні [29].

У підсумку, результати наявних систематичних оглядів та метааналізів підтверджують, що не всі з отриманих даних ЕЕГ-досліджень можна екстраполювати на когорту пацієнтів з COVID-19, оскільки переважна більшість хворих на COVID-19 (від 85 % до 100 %), яким було проведено ЕЕГ-дослідження, мала неспецифічні ЕЕГ-зміни різного генезу [6; 7; 34]. Визначення поширеності неспецифічних аномалій на ЕЕГ при COVID-19 може мати практичне значення, зокрема для прогнозу виходу, лише під час аналізу ЕЕГ у вибірках пацієнтів, об'єднаних за якимось

одним критерієм: вік, наявність певного неврологічного симптому/синдрому, певної неврологічної патології в анамнезі та ін. Збільшення кількості та обсягу EEG-досліджень, приводом для яких буде не стільки тяжкий стан пацієнта, скільки підтверджений діагноз COVID-19, дозволить збільшити вірогідність виявлення специфічних для COVID-19 змін функціональної активності мозку. Зокрема, велика база зібраних в умовах мінімальних обмежень результатів EEG може підтвердити або спростувати думку низки авторів, які пропонують розглядати фронтальну локалізацію усіх типів EEG-аномалії в якості потенційного біомаркера енцефалопатії, пов'язаної з COVID-19 (COVID-19-related encephalopathy, CORE) [3; 8; 27].

### Список літератури

1. The COVID-19 outbreak and approaches to performing EEG in Europe / [D. Krysl, S. Beniczky, S. Franceschetti, A. Arzimanoglou] // *Epileptic Disord.* 2020. Vol. 22, no. 5. P. 548—554. DOI: 10.1684/epd.2020.1208.
2. Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy / G. Assenza, J. Lanzzone, L. Ricci [et al.] // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 41, no. 8. P. 1999—2004. DOI: 10.1007/s10072-020-04546-8.
3. Kubota T. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19 / T. Kubota, P. K. Gajera, N. Kuroda // *Epilepsy Behav.* 2021. Vol. 115. P. 107682. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107682.
4. EEG findings in COVID-19 related encephalopathy / E. Pasini, F. Bisulli, L. Volpi [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 9. P. 2265—2267. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.003.
5. EEG changes in intensive care patients diagnosed with COVID-19: a prospective clinical study / O. Karadas, B. Ozturk, A.R. Sonkaya [et al.] // *Neurol. Sci.* 2022. Vol. 43, no. 4. P. 2277—2283. DOI: 10.1007/s10072-021-05818-7.
6. Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system / J. Pellinen, E. Carroll, D. Friedman [et al.] // *Epilepsia.* 2020. Vol. 61, no. 10. P. 2097—2105. DOI: 10.1111/epi.16667.
7. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report / A. S. Galanopoulou, V. Ferastraoaru, D.J. Correa [et al.] // *Epilepsia Open.* 2020. Vol. 5, no. 2. P. 314—324. DOI: 10.1002/epi4.12399.
8. Association of clinical, biological, and brain magnetic resonance imaging findings with electroencephalographic findings for patients with COVID-19 / V. Lambrecq, A. Hanin, E. Munoz-Musat [et al.] ; Cohort COVID-19 Neurosciences (CoCo Neurosciences) Study Group. Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19 // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, no. 3. e211489. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2021.1489.
9. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: a systematic retrospective study / A.-M. Petrescu, D. Taussig, V. Bouillere [et al.] // *Neurophysiol. Clin.* 2020. Vol. 50. P. 155—165. DOI: 10.1016/j.neucli.2020.06.001.
10. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24, no. 1. P. 491. DOI: 10.1186/s13054-020-03200-1.
11. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version // L. J. Hirsch, S. M. Laroche, N. Gaspard [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* 2013. Vol. 30, no. 1. P. 1—27. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182784729.
12. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version / L. J. Hirsch, M.W.K. Fong, M. Leitingner, [et al.] // *J. Clin. Neurophysiol.* 2021. Vol. 38, no. 1. P. 1—29. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000806.
13. Neyeloff J. L. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis / J. L. Neyeloff, S. C. Fuchs, L. B. Moreira // *BMC Research Notes.* 2012. Vol. 5, no. 1. S. 52. DOI: 10.1186/1756-0500-5-52.
14. Non-invasive multimodal neuromonitoring in non-critically ill hospitalized adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / D. Battaglini, L. Premraj, S. Huth [et al.] ; COVID-19 Critical Care Consortium // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 814405. DOI: 10.3389/fneur.2022.814405.
15. Neurological manifestations of COVID-19 associated multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis / G. Nepal, G. S. Shrestha, J. H. Rehrig [et al.] // *J. Nepal. Health Res. Coun.* 2021. Vol. 19, no. 1. P. 10—18. DOI: 10.33314/jnhrc.v19i1.3410.
16. Нікішкова І.М., Кутіков Д.О. До питання поширеності EEG-аномалій при коронавірусній хворобі 2019: метааналіз результатів EEG 1916 пацієнтів з діагнозом COVID-19 // *Український вісник психоневрології.* 2022. Т. 30, вип. 2 (111). С. 40—44. DOI: doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is2-2022-6.
17. COVID-19-associated neurological manifestations: an emerging electroencephalographic literature / G. Vellieux, R. Sonnevile, S. Vledouts [et al.] // *Front Physiol.* 2021. Vol. 11. 622466. DOI: 10.3389/fphys.2020.622466.
18. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review / [A. A. Asadi-Pooya, L. Simani, M. Shahisavandi, Z. Barzegar] // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 42, no. 2. P. 1—17. DOI: 10.1007/s10072-020-04932-2.
19. Egbert A. R. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review / A. R. Egbert, S. Cankurtaran, S. Karpiaka // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 89. P. 543—554. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.014.
20. Changes in EEG Recordings in COVID-19 patients as a basis for more accurate QEEG diagnostics and EEG neurofeedback therapy: a systematic review / M. Kopańska, A. Banaś-Ząbczyk, A. Łagowska [et al.] // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, no. 6. P. 1300. DOI: 10.3390/jcm10061300.
21. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review / R. Mondal, U. Ganguly, S. Deb [et al.] // *J Neurovirol.* 2021. Vol. 27, no. 1. P. 12—25. DOI: 10.1007/s13365-020-00923-3.
22. Siahaan Y.M.T. COVID-19 associated encephalopathy: systematic review of case reports / Y.M.T. Siahaan, V. Puspitasari, A. Pangestu // *J Clin Neurol.* 2022. Vol. 8, no. 2. P. 194—206. DOI: 10.3988/jcn.2022.18.2.194.
23. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism / N. Narula, R. Joseph, N. Katyal [et al.] // *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020. Vol. 38. P. 49—53. DOI: 10.1016/j.npbr.2020.10.001.
24. Zamani R. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies / R. Zamani, R. Pouremamali, N. Rezaei // *Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 33, no. 4. P. 397—412. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0082.
25. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review / F. Dono, B. Nucera, J. Lanzzone [et al.] // *Epilepsy Behav.* 2021. Vol. 118: 107887. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107887.

26. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: A systematic review / [K. T. Roberto, A. I. Espirito, M.L.L. Fernandez, J. C. Gutierrez] // *Seizure*. 2020. Vol. 82. P. 17—22. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.007.
27. Antony A. R. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19 / A. R. Antony, Z. Haneef // *Seizure*. 2020. Vol. 83. P. 234—241. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.10.014.
28. EEG abnormalities and their radiographic correlates in a COVID-19 in patient cohort / S. T. Hwang, A. A. Ballout, A. N. Sonti [et al.] // *Neurol. Clin. Pract.* 2022. Vol. 12, no. 1. P. 52—59. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001136.
29. Clinical electroencephalography findings and considerations in hospitalized patients with coronavirus SARS-CoV-2 / N. Ayub, J. Cohen, J. Jing [et al.] // *Neurohospitalist*. 2021. Vol. 11, no. 3. P. 204—213. DOI: 10.1177/1941874420972237.
30. Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients / S. Louis, A. Dhawan, C. Newey [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 11. P. 2651—2656. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.08.003.
31. Pati S. Quantitative EEG markers to prognosticate critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study / S. Pati, E. Toth, G. Chaitanya // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 8. P. 1824—1826. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.06.001.
32. How to carry out and interpret EEG recordings in COVID-19 patients in ICU? / H. Gélisse, A.O. Rossetti, H. Genton [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2020. Vol. 131, no. 8. P. 2023—2031. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.05.006.
33. Cerebral involvement in COVID-19 is associated with metabolic and coagulation derangements: an EEG study / G. Cecchetti, M. Vabanesi, R. Chieffo [et al.] // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267, no. 11. P. 3130—3134. DOI: 10.1007/s00415-020-09958-2.
34. Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series / [W. Chen, S. Toprani, K. Werbaneth, J. Falco-Walter] // *Seizure*. 2020. Vol. 81. P. 198—200. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.08.022.
35. Russo E. Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients / E. Russo, L. Iannone. 2020. URL: [ila.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions\\_in\\_COVID-19.pdf](http://ila.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf).
36. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients / [M. Karaźniewicz-Łada, A. K. Główska, A. A. Mikulska, F. K. Główska] // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, no. 17. P. 9582. DOI: 10.3390/ijms22179582.
- in COVID-19 related encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2020 Sep;131(9):2265-2267. doi: 10.1016/j.clinph.2020.07.003.
5. Karadas O, Ozturk B, Sonkaya AR, Duzgun U, Shafiyev J, Eskin MB, Bostan T, Ozon AO. EEG changes in intensive care patients diagnosed with COVID-19: a prospective clinical study. *Neurol Sci.* 2022 Apr;43(4):2277-2283. doi: 10.1007/s10072-021-05818-7.
6. Pellinen J, Carroll E, Friedman D, Boffa M, Dugan P, Friedman DE, Gazzola D, Jongeling A, Rodriguez AJ, Holmes M. Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system. *Epilepsia.* 2020 Oct;61(10):2097-2105. doi: 10.1111/epi.16667.
7. Galanopoulou AS, Ferastraoaru V, Correa DJ, Cherian K, Duberstein S, Gursky J, Hanumanthu R, Hung C, Molinero I, Khodakivska O, Legatt AD, Patel P, Rosengard J, Rubens E, Sugrue W, Yozawitz E, Mehler MF, Ballaban-Gil K, Haut SR, Moshé SL, Boro A. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia Open.* 2020 May 17;5(2):314-324. doi: 10.1002/epi4.12399.
8. Lambrecq V, Hanin A, Munoz-Musat E, Chougar L, Gasama S, Delorme C, Cousyn L, Borden A, Damiano M, Frazzini V, Huberfeld G, Landgraf F, Nguyen-Michel VH, Pichit P, Sangare A, Chavez M, Morélot-Panzini C, Morawiec E, Raux M, Luyt CE, Rufat P, Galanaud D, Corvol JC, Lubetzki C, Rohaut B, Demeret S, Pyatigorskaya N, Naccache L, Navarro V; Cohort COVID-19 Neurosciences (CoCo Neurosciences) Study Group. Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e211489. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1489.
9. Petrescu AM, Taussig D, Bouillere V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin.* 2020 Jul;50(3):155-165. doi: 10.1016/j.neucli.2020.06.001.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clerehugh R, Studer A, Radosavljevic M, Kummerlen C, Monnier A, Boulay C, Fafi-Kremer S, Castelain V, Ohana M, Anheim M, Schneider F, Meziani F. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care.* 2020 Aug 8;24(1):491. doi: 10.1186/s13054-020-03200-1.
11. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, Mani R, Arif H, Jette N, Minazad Y, Kerrigan JF, Vespa P, Hantus S, Claassen J, Young GB, So E, Kaplan PW, Nuwer MR, Fountain NB, Drislane FW. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol.* 2013 Feb;30(1):1-27. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182784729.
12. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, Lee JW, Wusthoff CJ, Hahn CD, Westover MB, Gerard EE, Herman ST, Haider HA, Osman G, Rodriguez-Ruiz A, Maciel CB, Gilmore EJ, Fernandez A, Rosenthal ES, Claassen J, Husain AM, Yoo JY, So EL, Kaplan PW, Nuwer MR, van Putten M, Sutter R, Drislane FW, Trinka E, Gaspard N. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol.* 2021 Jan 1;38(1):1-29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806.
13. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Res Notes.* 2012 Jan 20;5:52. doi: 10.1186/1756-0500-5-52.
14. Battaglini D, Premraj L, Huth S, Fanning J, Whitman G, Arora RC, Bellapart J, Bastos Porto D, Taccone FS, Suen JY, Li Bassi G, Fraser JF, Badenes R, Cho SM, Robba C; COVID-19

## References

1. Krysl D, Beniczky S, Franceschetti S, Arzimanoglou A. The COVID-19 outbreak and approaches to performing EEG in Europe. *Epileptic Disord.* 2020 Oct 1;22(5):548-554. doi: 10.1684/epd.2020.1208.
2. Assenza G, Lanzone J, Ricci L, Boscarino M, Tombini M, Galimberti CA, Alvisi L, Tassi L, Broglia L, Di Lazzaro V, Mecarelli O. Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy. *Neurol Sci.* 2020 Aug;41(8):1999-2004. doi: 10.1007/s10072-020-04546-8.
3. Kubota T, Gajera PK, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav.* 2021 Feb;115:107682. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107682.
4. Pasini E, Bisulli F, Volpi L, Minardi I, Tappatà M, Muccioli L, Pensato U, Riguzzi P, Tinuper P, Michelucci R. EEG findings

Critical Care Consortium. Non-Invasive Multimodal Neuro-monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022 Apr 14;13:814405. doi: 10.3389/fneur.2022.814405.

15. Nepal G, Shrestha GS, Rehrig JH, Gajurel BP, Ojha R, Agrawal A, Panthi S, Khatri B, Adhikari I. Neurological Manifestations of COVID-19 Associated Multi-system Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nepal Health Res Coun*. 2021 Apr 23;19(1):10-18. doi: 10.33314/jnhrc.v19i1.3410.

16. Nikishkova I.M., Kutikov D.O. Do pytannia poshyrenosti EEH-anomalii pry koronavirusnii khvorobi 2019: meta-analiz rezultativ EEH 1916 patsientiv z diahnozom COVID-19. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*. [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2022. T. 30. Vyp. 2 (111). S. 40—44. doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is2-2022-6. (In Ukrainian).

17. Vellieux G, Sonnevillie R, Vledouts S, Jaquet P, Rouvel-Talleg A, d'Ortho MP. COVID-19-Associated Neurological Manifestations: An Emerging Electroencephalographic Literature. *Front Physiol*. 2021 Feb 19;11:622466. doi: 10.3389/fphys.2020.622466.

18. Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahisavandi M, Barzegar Z. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurol Sci*. 2021 Feb;42(2):415-431. doi: 10.1007/s10072-020-04932-2.

19. Egbert AR, Cankurtaran S, Karpiak S. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:543-554. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.014.

20. Kopańska M, Banaś-Ząbczyk A, Łagowska A, Kuduk B, Szczygielski J. Changes in EEG Recordings in COVID-19 Patients as a Basis for More Accurate QEEG Diagnostics and EEG Neurofeedback Therapy: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Mar 22;10(6):1300. doi: 10.3390/jcm10061300.

21. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, Lahiri D. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):12-25. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3.

22. Siahaan YMT, Puspitasari V, Pangestu A. COVID-19-Associated Encephalopathy: Systematic Review of Case Reports. *J Clin Neurol*. 2022 Mar;18(2):194-206. doi: 10.3988/jcn.2022.18.2.194.

23. Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, Maroun R. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020 Dec;38:49-53. doi: 10.1016/j.npbr.2020.10.001.

24. ZZamani R, Pouremamali 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 Sep 17;33(4):397-412. doi: 10.1515/revneuro-2021-0082.

25. Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, Troisi S, Tinti L, Russo M, Di Pietro M, Onofri M, Bonanni L, Assenza G, Vollono C, Anzellotti F, Brigo F. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021 May;118:107887. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107887.

26. Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, Gutierrez JC. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: A systematic review. *Seizure*. 2020 Nov;82:17-22. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.007.

27. Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure*. 2020 Dec;83:234-241. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.014.

28. Hwang ST, Ballout AA, Sonti AN, Kapyur A, Kirsch C, Singh N, Markowitz N, Leung TM, Chong DJ, Temes R, Pacia SV,

Kuzniecky RI, Najjar S. EEG Abnormalities and Their Radiographic Correlates in a COVID-19 Inpatient Cohort. *Neurol Clin Pract*. 2022 Feb;12(1):52-59. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001136.

29. Ayub N, Cohen J, Jing J, Jain A, Tesh R, Mukerji SS, Zafar SF, Westover MB, Kimchi EY. Clinical Electroencephalography Findings and Considerations in Hospitalized Patients With Coronavirus SARS-CoV-2. *Neurohospitalist*. 2021 Jul;11(3):204-213. doi: 10.1177/1941874420972237.

30. Louis S, Dhawan A, Newey C, Nair D, Jehi L, Hantus S, Punia V. Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients. *Clin Neurophysiol*. 2020 Nov;131(11):2651-2656. doi: 10.1016/j.clinph.2020.08.003.

31. Pati S, Toth E, Chaitanya G. Quantitative EEG markers to prognosticate critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):1824-1826. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.001.

32. Gélisse P, Rossetti AO, Genton P, Crespel A, Kaplan PW. How to carry out and interpret EEG recordings in COVID-19 patients in ICU? *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):2023-2031. doi: 10.1016/j.clinph.2020.05.006.

33. Cecchetti G, Vabanesi M, Chieffo R, Fanelli G, Minicucci F, Agosta F, Tresoldi M, Zangrillo A, Filippi M. Cerebral involvement in COVID-19 is associated with metabolic and coagulation derangements: an EEG study. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3130-3134. doi: 10.1007/s00415-020-09958-2

34. Chen W, Toprani S, Werbaneth K, Falco-Walter J. Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series. *Seizure*. 2020 Oct;81:198-200. doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.022.

35. Russo E., Iannone L. *Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients*. 2020. URL: [ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions\\_in\\_COVID-19.pdf](https://ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf).

36. Karaźniewicz-Łada M, Głowska AK, Mikulska AA, Głowska FK. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 3;22(17):9582. doi: 10.3390/ijms22179582.

Надійшла до редакції 25.10.2022

**НИКИШКОВА Ірина Миколаївна**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник; провідний науковий співробітник відділу\*; e-mail: [irinanikishkova@ukr.net](mailto:irinanikishkova@ukr.net)

**КУТИКОВ Дамір Олександрович**, лікар-інтерн, лаборант відділу\*; e-mail: [damirkut@gmail.com](mailto:damikrut@gmail.com)

\* — відділ аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

**NIKISHKOVA Iryna M.**, PhD in Biological Sciences, Associate Professor; Leading Researcher of the Department\*\*; e-mail: [irinanikishkova@ukr.net](mailto:irinanikishkova@ukr.net)

**KUTIKOV Damir O.**, MD, Physician-intern and Research Laboratory Assistant of the Department\*\*; e-mail: [damirkut@gmail.com](mailto:damikrut@gmail.com)

\*\* — Department of Autoimmune and Degenerative Disease of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine