

COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ СИНДРОМ ГИЙЕНА — БАРРЕ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Селицкий М. М.¹, Вист Э. В.¹, Пономарев В. В.¹, Марченко С. В.²

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В условиях современной пандемии коронавирусной инфекции, немаловажное значение придается изучению воздействия вируса SARS-CoV-2 на нервную систему. Особое значение придается изучению влияния вируса на поражение периферической нервной системы в связи с наиболее частым ее вовлечением в патологический процесс (33,7 %). Большое внимание уделено иммунопатогенетическим моделям формирования синдрома Гийена — Барре, особенностям клинической картины и тактике лечения пациентов. В данном обзоре представлены возможные механизмы иммунопатогенетического влияния бетакоронавируса SARS-CoV-2 в развитии синдрома Гийена — Барре. Описаны клиническая картина синдрома, методы диагностики, тактика лечения пациентов с синдромом Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19. Представлены международные и данные собственного наблюдения с электронейромиографическими характеристиками и данными лабораторного исследования.

Ключевые слова: синдром Гийена — Барре, COVID-19, электронейромиография, лабораторные исследования.

Введение. Синдром Гийена — Барре (СГБ) — это группа гетерогенных по клинической картине и патофизиологическим механизмам аутоиммунных невропатий, проявляющихся признаками симметричного проксимального, реже дистального, периферического пареза, чувствительными и вегетативными расстройствами, прогрессирующими за период не более 4 недель.

Заболеваемость колеблется от 1 до 4 случаев на 100 тыс. населения в год, что с эпидемиологической точки зрения позволяет отнести к категории редких заболеваний (European Academy of Neurology, 2020). Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (М:Ж = 1,7:1,1). Лица молодого возраста (до

18 лет) болеют реже, чем лица старше 60 лет (0,8:3,2). Как правило, отмечается два пика заболеваемости — в возрасте от 15 до 35 лет и от 50 до 75 лет [1].

Согласно многочисленным данным, предшествующим фактором развития заболевания у 60–65 % пациентов является перенесенная накануне респираторная или гастроинтестинальная инфекция. Наибольшую ассоциацию имеют следующие инфекции: цитомегаловирус (14–16 %), вирус Эпштейна — Барр (10–12 %), *Campylobacter jejuni* (30–35 %), *Mycoplasma pneumoniae* (5–7 %), вирус Зика (ZIKV) (7–9 %).

В период пандемии коронавирусной инфекции (COVID — 19) большое внимание

уделено вирусу SARS-CoV-2 как триггеру в индукции СГБ. В начале пандемии COVID-19 инфекции в большинстве международных публикаций сообщалось о том, что распространенность СГБ оказалась существенно более высокой среди пациентов, дебют заболевания которых был непосредственно связан с COVID-19, в сравнении с пациентами без COVID-19. В результате статистического анализа было определено, что частота встречаемости СГБ, ассоциированного с COVID-19, составила 9,44 случая на 100 тыс. населения, в сравнении с СГБ не связанного с COVID-19 0,69 случая на 100 тыс. населения. Однако в более поздних сравнительных статистических исследованиях было отмечено, что вирус SARS-CoV-2 связан с одним случаем СГБ, ассоциированного с COVID-19 среди 63762 случаев перенесенной инфекции COVID-19 [3].

Инвазия SARS-CoV-2. Коронавирусы — это положительные одноцепочечные крупные оболочечные РНК — содержащие вирусы. Различают 4 субсемейства коронавирусов: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. SARS-CoV-2 относится к субсемейству бета-коронавирусов. Процесс инвазии вируса SARS-CoV-2 в клетку — хозяина обеспечивается путем связывания шиповидного S-белка (spike protein) вируса SARS-CoV-2 с рецепторами клеток, которые экспрессируют ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2). Было установлено, что альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника, эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой и ротовой полостей, а также слизистая языка отличаются высоким уровнем экспрессии ACE2. Связывание вируса SARS-CoV-2 с белком ACE2 стимулирует клатрин-зависимый и клатрин-независимый эндоцитоз. С целью последующей интернализации вируса необходимо осуществить расщепление белка ACE2 и S-белка. Непосредственное участие в расщеплении белка ACE2 принимает трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), а эндосомальная pH-зависимая цистеиновая протеиназа катепсин L расщепляет S-белок, что приводит к образованию эндосомальных пор и повышенному высвобождению РНК коронавируса в цитоплазму клетки [4].

Предполагаемые пути диссеминации SARS-CoV-2 в нервную систему следующие:

1. Трансневральный — вирусы внедряются в эпителиальные клетки полости носа и/или носоглотки и по аксонам обонятельного (I), тройничного (V) и лицевого (VII) черепных нервов (ЧН) мигрируют в структуры нервной системы. Наибольшая роль в этом процессе отводится обонятельному нерву из-за непосредственной связи его с обонятельным эпителием. Путь проникновения вируса через обонятельные рецепторные клетки, экспрессирующие ACE 2-рецептор, проходящий через решетчатую пластинку решетчатой кости и связанный с нейронами второго порядка, был назван транскрибирующим путем.

2. Гематогенный — в основе которого участвуют два механизма: вирусный транспорт через эндотелиальные клетки сосудов, которые экспрессируют ACE2 и CD209L рецепторы, а также инфицирование и мобилизация лейкоцитов через структуры гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так называемый феномен троянского коня.

3. Клеточная инвазия — за счет миграции зараженных моноцитов и макрофагов через ГЭБ. При этом установлено, что пораженные моноциты и макрофаги могут являться резервуаром для вируса и способствовать его диссеминации в организме.

4. Транссинаптический транспорт через периферическую нервную систему [4].

Патогенетическая модель СГБ, ассоциированного с COVID-19. В настоящее время точных механизмов поражения периферической нервной системы вирусом SARS-CoV-2 не установлены. Обсуждаются два основных механизма: 1) прямое вирусное воздействие на нервное волокно и/или собственные сосуды (vasa nervorum); 2) вторичное иммунопосредованное (аутоиммунное) повреждение активированными аутоиммунными клетками. Иммунный ответ на инвазию вируса SARS-CoV-2 сопровождается с вовлечением врожденной и адаптивной иммунной системы. Ключевой механизм активации врожденной иммунной системы заключается в распознавании вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). В данном механизме ключевую роль играют образраспознающие рецепторы (PRP), которые преимущественно представлены Toll-подобными рецепторами (TLR —

toll-like receptor). В идентификации SARS-CoV-2 ведущая роль принадлежит рецепторам: TLR2, TLR3, TLR4. Распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, индуцируют продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β , CCL2), которые в свою очередь подключают в иммуновоспалительный ответ нейтрофилы, эпителиальные и тучные клетки с последующим развитием «цитокинового шторма» и формированием вторичного дезинмунного поражения периферической нервной системы. Роль реакции адаптивной иммунной системы заключается в том, что антигенпрезентирующие клетки представляют антиген вируса SARS-CoV-2 CD4+ Th1-клеткам, индуцируя продукцию IL-12, который в свою очередь усиливает активацию данных иммунных клеток. CD4+ Th1-клетки участвуют в активации антигенспецифических цитотоксических CD8+ T-клеток, вызывающие лизис SARS-CoV-2 — инфицированных клеток. Активированные CD4+ Th1-клетки стимулируют B-клетки, а учитывая то, что вирус SARS-CoV-2 может взаимодействовать с ганглиозидами мембран аксонов и дендритов при помощи сиаловых кислот, что приведет к прямому повреждению нервного волокна с последующим попаданием аутоантигенов в системный кровоток, данный механизм может послужить триггером в формировании механизма молекулярной мимикрии, за счет нарушения иммунологической толерантности и генерации антигенспецифических антител. Преимущественной мишенью аутоиммунной агрессии при острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП) являются леммоциты (Швановские клетки) и миелин, а при развитии острой моторно-сенсорной/моторной аксональной полиневропатии (ОМСАН/ОМАН) — аксолема периферических нервов.

Патогенетическая модель развития СГБ характеризуется тремя моделями: первая — связана с демиелинизацией нервных волокон (миелинопатия); вторая — связана с аксональным повреждением нервных волокон (аксонопатия); третья — связана с дизавтономией и неадекватной секрецией антидиуретического гормона [3, 4]

Клиническая картина. В большинстве случаев СГБ представляет собой симптомы

симметричного восходящего периферического, преимущественно проксимального пареза конечностей. В части случаев (около 2 %) руки остаются интактными, и у пациента выявляется лишь нижний вялый парез (парапаретическая форма). Примерно в 5 % случаев заболевание дебютирует с краνιαльной мускулатуры. Клиническая картина при классическом течении имеет некоторую стадийность: I стадия (сенсорная) — в дебюте заболевания (в 50 % случаев) возникает нейропатический болевой синдром, который нередко проявляется как корешковый синдром. Среди сенсорных нарушений отмечаются: парестезии («мурашки» «иголки») и каузалгии («жжение») в дистальных отделах верхних и/или нижних конечностях. Также выделяют симптомы гиперпатии (усиление и пролонгирование болевого раздражения) и гиперестезии (повышение порога чувствительности); II стадия (паралитическая) — носит характер быстро прогрессирующего восходящего тетрапареза, проявляющегося мышечной слабостью вплоть до плегии, а также мышечной гипотонией; III стадия (арефлекторная) — характеризуется снижением рефлексов до уровня тотальной арефлексии, однако в ряде случаев рефлексы могут сохраняться или несколько снижаться в среднем до трех суток.

Среди наблюдаемых дополнительных симптомов, выделяют: НФТО наблюдается в 20 % случаев и носит скорее транзиторный характер, вегетативные нарушения встречаются от 60 до 80 % пациентов и проявляются от легких сегментарных нарушений (гипергидроз ладоней, стоп) до выраженной пандизавтономии с нарушением сердечного ритма, который является одной из причин внезапной смерти пациентов. У 20–30 % пациентов отмечаются признаки дыхательной недостаточности (восходящий тип Ландри), которые нередко требуют проведения интенсивной терапии в ОАиР.

У части пациентов развивается синдром неадекватной секреции вазопрессина (АДГ), проявляющийся гипонатриемией и снижением осмолярности сыворотки [1]. Данная картина способна вызвать у пациента судороги, спутанность сознания вплоть до комы.

Критерии диагностики. Диагноз СГБ устанавливается на основании международ-

ных критериев, принятых Всемирной организацией здравоохранения в 1993 г.

С целью подтверждения невралного уровня поражения применяются нейрофизиологические методы обследования, в частности электронейромиография (ЭНМГ). При дистальных парезах исследуются длинные нервы на руках и ногах: не менее четырех двигательных и чувствительных. При наличии проксимальных парезов обязательным является дополнительное исследование двух коротких нервов (подмышечного, мышечно-кожного, бедренного и др.) с оценкой параметров моторного ответа. Сопоставление полученных электронейромиографических данных проводится с нейрофизиологическими критериями классификации СГБ (R. Hadden, D. Cornblath, R. Hughes et al., 1998).

С целью определения степени достоверности и категории диагноза, основанного на результатах клинического осмотра и параклинических методов обследования пациента с подозрением на СГБ, рекомендуется сопоставить данные с Брайтонскими диагностическими критериями (Brighton criteria, 2014).

Лечение. СГБ относится к неотложному, угрожающему жизни заболеванию. Основная цель патогенетической терапии направлена либо на активацию иммуномодулирующего действия (снижение аутоагрессии антител, подавление активности провоспалительных цитокинов) либо на устранение циркулирующих иммунных факторов (аутоантител, провоспалительных ци-

токинов), участвующих в повреждении структур периферической нервной системы. Основными лечебными мероприятиями являются введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) и плазмаферез, что соответствует клиническим протоколам по диагностике и лечению заболеваний (взрослое население) нервной системы, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Анализируя международные данные, в большинстве случаев (87,5 %) в качестве патогенетической терапии СГБ на фоне COVID-19 использовались иммуноглобулины, значительно реже — плазмаферез (5 %). Стоит отметить, что восстановление наблюдалось в первые 8 недель после дебюта СГБ.

Летальность при СГБ возникает в 5–10 % случаях. При своевременной диагностике и лечении у 80–85 % пациентов удается добиться полного либо значительного восстановления функций. Стойкая резидуальная симптоматика сохраняется у 7–13 % случаев.

Анализ случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19, описанных в научной литературе. Нами проанализировано более 25 научных публикаций, в которых описаны 37 случаев СГБ ассоциированного с COVID-19. Тридцать шесть пациентов имели положительный результат на SARS-CoV-2 методом ПЦР, в одном случае диагноз выставлен согласно анамнестическим и клинко-инструментальным данным. Сравнительный анализ по данным научной литературы представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Гийена – Барре

Показатель	Сравнительный анализ		
	Пациенты		Отношение
Распределение по полу	Муж: 25 чел	Жен: 12 чел	М:Ж = 2,08:1
	Возрастной диапазон		Среднее значение
Распределение по возрасту	От 36 лет	До 72 лет	59,3 лет
	Распределение по клиническому варианту синдрома Гийена – Барре	Клинический вариант	Количество случаев
ОВДП		18	48,7
ОМСАН		7	18,9
ОМАН		1	2,7
СМФ		5	13,5
ОКН		5	13,5
Дизавтономия		1	2,7

Окончание табл. 1

Показатель	Сравнительный анализ		
	Выполнено	Подтверждение	Чувствительность
Методы диагностики			
ЭНМГ	25	25	100 %
Общий анализ ЦСЖ	28	21	75 %
ПЦР ЦСЖ SARS-CoV-2	29	0	—
МРТ	15	11	73 %
Методы лечения*	Количество пациентов	% от общего числа	
ВВИГ	30	81,1	
Плазмаферез	6	16,2	
Глюкокортикостероиды	1	2,7	

В большинстве случаев методом выбора в лечении СГБ, ассоциированного с COVID-19, являлся ВВИГ (30 случаев). Из них, в 29 случаях отмечалась существенная положительная динамика, а в одном случае у пациента был летальный исход, в связи с остро развившейся тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне поражения легочной ткани вирусной этиологии. У трех пациентов неврологическая симптоматика регрессировала самостоятельно, однако срок восстановления значительно превышал, нежели у группы с использованием ВВИГ. Одному пациенту был назначен пероральный преднизолон в низких дозах, и спустя две недели появились незначительные улучшения.

James D. Caress, Ryan J. Castoro и соавт., в своей публикации 2020 г. проанализировали 37 случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19. Средний возраст исследуемых составил 58,7 ($\pm 11,2$) лет. На основании клинической картины СГБ, ассоциированной с COVID-19 в данной исследуемой группе, был разделен на клинические формы: ОВДП составила 64,8 % (25 случаев), ОМСАН в 13,5 % (у 5 пациентов), ОМАН был выявлен у одного пациента (2,7 %), а СМФ был установлен 5 пациентам (13,5 %). В остальных 5,4 % (2 случая) дифференцировать по клиническим формам не удалось. Лабораторное исследование ЦСЖ выявило у 25 пациентов (75,8 %) феномен белково-клеточной диссоциации, у 5 пациентов (18,2 %) наблюдался нормальный показатель, а у 2 пациентов (6,1 %) был выявлен плеоцитоз. Также у исследуемых пациентов проводился анализ ЦСЖ на содержание РНК SARS-CoV-2, который в 100 % случаях не выявил признаков

в ликворе, что подтверждает факт о том, что патогенез синдрома Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19, обусловлен главным образом иммунопатологическим процессом, а не прямым вирулентным фактором. Лабораторные показатели крови выявили у 15 пациентов (40,5 %) повышение маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ЛДГ, ферритин, D-димеры), лимфопения наблюдалась у 12 пациентов (32,4 %), тромбоцитемия и лейкоцитоз у двоих (5,4 %), а гипонатриемия в одном случае (2,7 %). Электрофизиологическая диагностика (ЭНМГ) была проведена 32 пациентам, при этом удалось сопоставить характерную ЭНМГ-картину с критериями Hadden's лишь у 21 пациента, в остальных случаях диагноз был установлен на основании клинической картины и данных лабораторного исследования. В тех случаях, когда удалось провести ЭНМГ-исследование и сопоставить его с клинической картиной и критериями Hadden's, можно было определить форму синдрома Гийена — Барре. Среди ЭНМГ подтвержденных форм выявлены следующие: ОВДП в 18 случаях (48,6 %), ОМСАН в двух случаях (5,4 %), ОМАН 1 случай (2,7 %).

Так, А. Р. Ivan, I. Odajiu и соавт., в своей публикации 2022 г. предоставили 9 новых случаев синдрома Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19-инфекцией. 9 пациентов, 7 из которых мужчины и 2 женщины. Соотношение М:Ж = 3,5:1. Средний возраст составил 56 лет. Дебют заболевания возник с интервалом от 1 до 21 дней от начала COVID-19 (медиана интервала равна 9,5 дней). Среди выявленных случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19, преобладала форма ОВДП — 7 случаев (77 %), в 2 других случа-

ях — ОМАН (23 %). Люмбальная пункция проведена 7 пациентам и в 100 % случаев выявила белково-клеточную диссоциацию. Проводился также анализ крови на наличие иммуновоспалительных маркеров (СРБ, IL-6, ферритин, фибриноген). В исследовании были выявлены увеличение следующих показателей (средний показатель за госпитализацию): СРБ — 89,7 мг/л ($N \geq 29$), ферритин — 642 мкг/л ($N \geq 571$), IL-6 пг/мл — без значительного увеличения 24,0 ($N \geq 26,5$) и фибриноген — 5,14 г/л ($N \geq 5,66$). Во всех случаях пациентам в качестве патогенетической терапии был назначен ВВИГ в дозе 0,4 г/кг. Пациенты с формой ОВДП отлично отреагировали на лечение, что проявилось в виде уменьшения степени пареза и восстановлении глубоких рефлексов, в других случаях, у пациентов с формой ОМАН, наблюдалась незначительная положительная динамика [5].

Так, Gian Luigi Gigue и соавт. приводят клиническую картину и иммунологические маркеры случая развития синдрома Гийена — Барре, индуцированный вирусом SARS-CoV-2 (Si-GBS). Пациент 53 лет поступил с жалобами на дистальную парестезию и тетрапарез. Также удалось выяснить, что последний контакт с COVID-19 перед развитием вышеописанных симптомов у него был 17 дней назад. Учитывая контакт с COVID-19, пациенту выполнен назофарингеальный мазок на РНК SARS-CoV-2, который дважды был отрицательным. Однако в ходе обследования и выполнения РКТ ОГК, несмотря на отсутствие респираторных симптомов, был выявлен типичный для COVID-19 феномен «матового стекла». Исследование СМЖ позволило выявить характерную для СГБ белково-клеточную диссоциацию (1,93 г/л). Электронейромиография обнаружила признаки демиелинизирующего поражения нервных волокон. Дополнительные лабораторные и иммунологические исследования с применением экспресс-серологического теста (Cellex), ИФА — ELISA (Eurospital Diagnostic) и хемилюминесцентного ИФА на парамагнитных частицах CLIA (YHLO) позволили обнаружить в сыворотке крови пациента антитела к SARS-CoV-2. Исследование на выявление иммуновоспалительных маркеров позволило обнаружить в сыворотке крови

повышенный уровень цитокинов, среди которых: IL-1b 0,39 пг/мл ($N \leq 0,21$), IL-6 49 пг/мл ($N = 0,76-6,38$), IL-8 26 пг/мл ($N = 6,7-16,2$), TNF- α 16 пг/мл ($N = 7,78-12,2$), при исследовании СМЖ выявлено повышение показателя IL-8121 ($N = 32,6-88$) и небольшое снижение IL-6 2 пг/мл ($N = 2,1-9,6$). Подводя итог, авторы исследования сообщают, что несмотря на отрицательное первичное исследование на наличие РНК SARS-CoV-2, не исключает ассоциацию развития СГБ с вирусом SARS-CoV-2, что подтверждают анамнестические, инструментальные и углубленные иммунологические исследования [6].

Uncini A., Vallat J. M., Jacobs B. C. провели анализ 42 случаев синдрома Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19, в первые 6 месяцев от начала пандемии. Анализируя случаи, авторы сделали ряд заключений. Средний срок развития симптоматики приходился на 11,5-й день от начала COVID-19. Средний возраст дебюта СГБ, ассоциированного с COVID-19 составил 57,5 лет. В ходе анализа было установлено, что классические формы СГБ (ОВДП/ОМАН/ОМСАН) составили 71,4 %, у двух пациентов (4,8 %) наблюдалась парапаретическая форма, у трех (7,1 %) diplegia facialis с/без парестезиями, острая краниальная невропатия встречалась в 4,8 % (у двух пациентов), синдром Миллера — Фишера наблюдался у трех пациентов, что составило 7,1 % анализируемых случаев. У двух пациентов (4,8 %) была диагностирована острая атактическая форма, которая может быть отнесена к «перекрестному» синдрому Гийена — Барре. В соответствии с электрофизиологическими критериями удалось дифференцировать на следующие патофизиологические варианты: форма ОВДП составила 80,5 % всех анализируемых случаев, форма ОМСАН наблюдалась в 13,9 % случаев, а форма ОМАН в 2,8 % случаях. В 6 случаях (14,3 %) не удалось дифференцировать синдром Гийена — Барре на клинические формы. Исследование цереброспинальной жидкости было проведено у 36 пациентов, которое в 77,8 % (22 случая) выявило белково-клеточную диссоциацию. Лабораторное исследование ликвора с целью выявления РНК SAR-CoV-2 в 100 % случаях не дал положительного результата, что исключает, на наш взгляд, нейротропное влияние

вируса на периферическую нервную систему в данной патогенетической модели. Патогенетическая терапия проводилась с использованием ВВИГ у 35 пациентов (83,3 %), плазмообмен выполнен двум пациентам (4,8 %), а комбинация данных методов также проведена двум пациентам (4,8 %) [7].

Цель работы — изучить особенности клинической и электрофизиологической картины, уровни иммунных биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с СГБ, ассоциированным с COVID-19.

Материалы и методы. С апреля 2020 по апрель 2023 г. обследовано 57 пациентов (женщин — 26, мужчин — 31) с СГБ. Основную группу (ОГ) составили 34 пациента, у которых СГБ был ассоциирован с COVID-19. Группу контроля (ГК) составили 23 пациента с СГБ другой этиологией. Неврологический статус оценивали с применением стандартизированных шкал для оценки нарушения функции периферической нервной системы: TSS (Total Symptom Score — общая шкала неврологических симптомов), NIS (Neuropathic impairment score — шкала невропатических нарушений), LANSS (Leeds

Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs — шкала оценки невропатических симптомов и признаков), VAS (Visual Analogue Scale — визуальная аналоговая шкала). Объективизация степени двигательных и сенсорных расстройств проведена с помощью стимуляционной ЭНМГ на нейрофизиологическом комплексе Нейро-МВП (Нейрософт, Россия). У всех пациентов ОГ и ГК в сыворотке крови исследовались уровни интерлейкино-2, 6; васкулитный профиль (Anti-PR3, Anti-MPO, ANA-Screen) методом иммуноферментного анализа.

Полученные клинические, электрофизиологические и лабораторные данные обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов статистики (использовались программы MS Excel и STATISTICA 10.0).

Результаты и их обсуждение. Показано, что у пациентов ОГ дебют симптомов СГБ происходил в остром или восстановительном периоде COVID-19 (медиана в днях от начала симптомов COVID-19 до дебюта СГБ — 12 [7; 16]). Наглядно это представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 — Медиана клинической манифестации СГБ после COVID-19 (дни)

При анализе клинической картины было установлено, что при классическом течении СГБ в форме ОВДП у пациентов отмечался быстро прогрессирующий восходящий тетрапарез с сенсорными нарушениями без статистически значимых различий по скорости развития и степени тяжести между пациентами ОГ и ГК.

Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие взаимосвязи между степенью тяжести перенесенной COVID-19 (легкое, среднее, тяжелое течение) и выраженностью двигательной симптоматики (по шкале MRC) у пациентов ОГ (Kruskal — Wallis test, $p = 0,19$). Сравнительный анализ представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Выраженность двигательных нарушений у пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести COVID-19 (Me, Q25–Q75)

Шкала (сумма баллов)	Степень тяжести COVID-19			Статистическая значимость различия (Kruskal – Wallis test H, p ; Mann – Whitney test U, z, p)
	Легкая ($n = 15$)	Средняя ($n = 13$)	Тяжелая ($n = 6$)	
MRC (норма 140)	86 [53; 112]	91 [62; 109]	83 [56; 98]	$H = 5,692; p = 0,078$ $U = 88; z = 0,92; p_{1-2} = 0,357$ $U = 178,5; z = -1,547; p_{1-3} = 0,122$ $U = 128,0; z = 1,646; p_{2-3} = 0,100$

При оценке болевого синдрома было установлено преобладание нейропатического характера. Анализ нейропатической боли (НБ) продемонстрировал более высокую

ее интенсивность у пациентов ГК (рисунок 2, а). Медиана шкалы VAS для ГК — 6,0 [4,0; 7,0] баллов, для пациентов ОГ — 3,0 [2,0; 5,0] балла ($p = 0,01$) (рисунок 2, б).

а



б

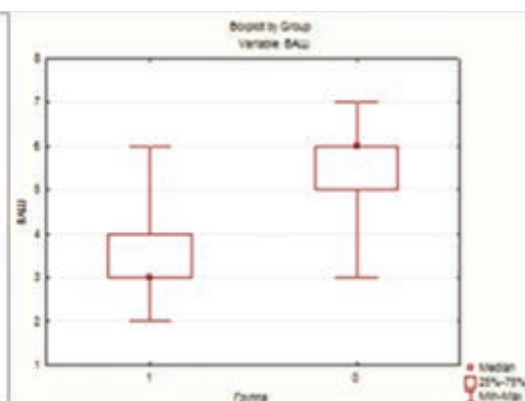


Рисунок 2 — Сравнительный анализ болевого синдрома у пациентов основной и контрольной групп: а — гистограмма с группировкой; б — средние значения медианы интенсивности боли (1 — основная группа, 0 — группа контроля)

У пациентов ОГ установлена достоверная обратная корреляционная связь между степенью интенсивности болевого синдрома (VAS) и степенью аксонопатии периферических нервов (М-ответ n. Peroneus ($r = 0,371, p = 0,039$), М-ответ n. Tibialis ($r = 0,358, p = 0,048$) и потенциал действия чувствительного нерва n. Suralis ($r = 0,473, p = 0,007$)) (таблица 3). Данные результаты коррелируют с публикациями, посвященными диабетической ПНП и ХВДП.

Анализ электрофизиологической картины продемонстрировал более частое наличие у пациентов ОГ редких аксональных форм СГБ, таких как ОМАН/ОМСАН. В ОГ ОМАН/ОМСАН — 6 человек (17,6 %), в

ГК — 2 человека (8,7 %), что и является некоторой особенностью в развитии СГБ, ассоциированного с COVID-19 (рисунок 3). Данное явление также описывается в ряде международных публикаций, посвященных данной проблеме.

Анализ скоростных ЭНМГ-показателей пациентов ОГ и ГК (форма ОВДП) не выявил статистически значимых различий скоростных ЭНМГ-показателей (СПИ, латентность F-волны) у пациентов ОГ и ГК (таблица 4). Данный факт свидетельствует о схожести структурных патологических изменений в периферических нервах конечностей (демиелинизирующий характер) у пациентов с типичной формой СГБ в виде ОВДП как ОГ, так и ГК.

Таблица 3 — Корреляционный анализ степени интенсивности болевого синдрома и нейрофизиологических показателей у пациентов основной группы

Исследуемая корреляция	Пациенты основной группы с НБ (n = 28)		
	Коэффициент Спирмена, r	t(N-2)	Статистическая значимость различия (Mann – Whitney test, p)
VAS-НБ & М-ответ n. Ulnaris	0,158	0,715	0,483
VAS-НБ & М-ответ n. Medianus	0,234	1,075	0,295
VAS-НБ & М-ответ n. Peroneus	0,371	2,152	0,039
VAS-НБ & М-ответ n. Tibialis	0,358	2,062	0,048
VAS-НБ & ПДЧН n. Ulnaris	0,144	0,782	0,441
VAS-НБ & ПДЧН n. Medianus	0,242	1,343	0,189
VAS-НБ & ПДЧН n. Suralis	0,473	2,891	0,007



Рисунок 3 — Распределение пациентов основной и контрольной групп по клиническим формам СГБ

Таблица 5 — Сравнительный анализ скоростных ЭНМГ-показателей у пациентов основной и контрольной групп

ЭНМГ-показатель	Основная группа (n = 28)	Группа контроля (n = 21)	Статистическая значимость различия (Mann – Whitney test, p)
СПИ n. Ulnaris, м/с	38,6 [35,2; 45,1]	37,4 [33,2; 44,3]	p > 0,05
СПИ n. Medianus, м/с	37,4 [35,7; 47,5]	35,1 [32,7; 44,3]	p > 0,05
СПИ n. Peroneus, м/с	34,5 [31,6; 36,6]	33,3 [30,6; 35,2]	p > 0,05
СПИ n. Tibialis, м/с	33,1 [28,6; 35,8]	31,7 [28,1; 34,0]	p > 0,05
Лат. F-волны n. Ulnaris, мс	32,8 [28,0; 38,2]	30,9 [27,4; 36,5]	p > 0,05
Лат. F-волны n. Medianus, мс	32,9 [27,3; 36,0]	34,2 [28,4; 36,5]	p > 0,05
Лат. F-волны n. Tibialis, мс	69,5 [66,0; 75,2]	67,8 [64,8; 74,9]	p > 0,05

В свою очередь, мы обратили внимание, что у пациентов ОГ с ОМАН/ОМСАН на фоне патогенетического лечения ВВИГ отмечен достаточно быстрый регресс клинических симптомов (в течение месяца), а также нормализация амплитудных ЭНМГ-показателей, что является не характерным для аксональных форм СГБ. Анализ ЭНМГ пациентов с формой ОВДП также продемонстрировал более быстрое восстановление амплитуд М-ответов в ОГ по сравнению с ГК. Данное явление может быть рассмотрено не как истинное поражение аксона, а как

явление так называемой нодо-паранодопатии, при которой происходит нарушение иммунной регуляции с активацией компонента и образованием мембрано-атакующего комплекса, что приводит к обратимому нарушению активности натриевых каналов, снижению нервной проводимости и возбудимости, которая клинически проявляется мышечной слабостью.

Учитывая иммунопатологический характер, наличие микроваскулопатии в ряде неврологических осложнений, ассоциированных с влиянием COVID-19, было принято

решение об исследовании лабораторных показателей васкулитного профиля, а также иммунных биомаркеров (интерлейкин-2 и 6).

Среди показателей васкулитного профиля были исследованы: Anti-PR3, Anti-MPO, ANA-Screen как маркеры, отражающие по-

ражение артерий мелкого и среднего калибра. Установлено, что у пациентов ОГ и ГК не выявлено статистически значимых различий уровней этих показателей и значимого их повышения, что указывает на отсутствие васкулопатии в патогенезе пациентов с СГБ обеих групп (рисунок 4).

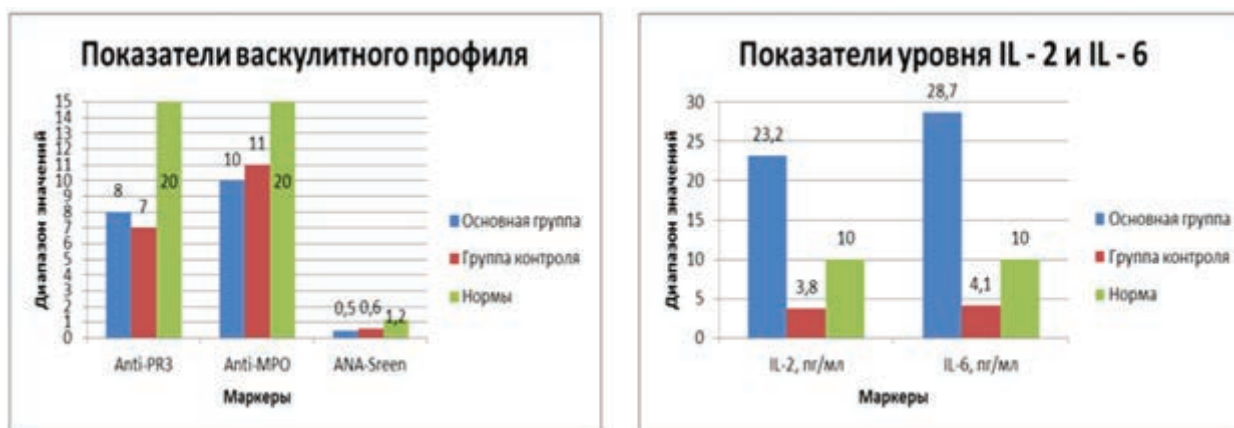


Рисунок 4 — Показатели васкулитного профиля и уровней IL-2, IL-6 у пациентов основной и контрольной групп

Учитывая специфическое влияние вируса SARS-CoV-2 на индукцию аутоиммунного процесса, нами выбраны основные иммунные биомаркеры, участвующие в иммуновоспалительном ответе и провоцирующие мононуклеарную активность (Т-клеточную и макрофагальную) в патогенезе СГБ. Проведенный анализ продемонстрировал статистически значимое повышение уровней IL-2 ($p < 0,01$) и IL-6 ($p < 0,01$) в сыворотке крови у пациентов ОГ по сравнению с ГК. Вероятно, данный факт отражает текущий острый инфекционный процесс (COVID-19) у пациентов ОГ (рисунок 4).

Заключение. С одной стороны, СГБ, ассоциированный с COVID-19, имеет много схожего с СГБ в доковидный период (иммуноопосредованный механизм развития, классическая клиническая картина ОВДП, электрофизиологические маркеры демиелинизации).

Данный факт подтверждает необходимость придерживаться общепринятой патогенетической терапии СГБ в доковидный период (ВВИГ, плазмаферез).

Но, с другой стороны, изучение этих пациентов позволило установить некоторые клинические (менее интенсивный болевой синдром, быстрый регресс при аксональных формах), электрофизиологические (более существенное обратимое снижение амплитудных показателей, наличие взаимосвязи интенсивности болевого синдрома и аксонопатии и/или снижения возбудимости нервов) и лабораторные (повышение IL2 и IL6, нормальные уровни показателей васкулитного профиля (Anti-PR3, Anti-MPO, ANA-Screen) особенности, которые позволяют практикующим врачам лучше проводить дифференциальную диагностику среди широкого спектра полинейропатий.

Список цитированных источников

1. Левин, О. С. Полиневропатии : Клиническое руководство / О. С. Левин. — 3-е изд. — М. : Медицинское информационное агентство, 2016. — 480 с.
2. Камчатнов, П. Р. Поражение периферической нервной системы при COVID-19 / П. Р. Камчатнов, М. А. Евзельман, А. В. Чугунов // РМЖ. — 2021. — № 5 — С. 30–34.
3. Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы) / А. Е. Хрулев

[и др.] // Нервно-мышечные болезни. — 2021. — № 11 (2). — С. 17–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.

4. Молекулярные механизмы инициации и модуляции аутоиммунного процесса микроорганизмами / Е. П. Киселева [и др.] // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2021. — № 20 (1). — С. 99–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113.

5. COVID-19 Associated Guillain — Barre Syndrome: A report of nine new cases and a review of the literature / A. P. Ivan [et al.] // Medicina. — 2022. — № 58. — P. 977. DOI:10.3390/medicina58080977.

6. HLA and immunological features of SARS-CoV-2 induced Guillain — Barre syndrome / Gian Liigi Gigli [et al.] // Neurological Sciences. — 2020. — № 41. — P. 3391–3394. DOI:10.1007/s10072-020-04787-7.

7. Barre syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic / A. Uncini [et al.] // J. Neurol Neurosurg Psych. — 2020. — № 91 (10). — P. 1105–10. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324491.

COVID-19-associated guillain — barré syndrome: features of diagnosis and treatment

Selitsky M. M.¹, Vist E. V.¹, Ponomarev V. V.¹, Marchenko S. V.²

¹ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;*

² *Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus*

In the context of the current coronavirus pandemic, the study of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the nervous system is of great importance. Emphasis is being put on the study of the effect of the virus on damage to the peripheral nervous system due to its most frequent involvement in the pathological process (33.7 %). Much attention is paid to immunopathogenetic models of the formation of Guillain — Barre syndrome, the features of the clinical picture and the tactics of treating patients. This review presents possible mechanisms of immunopathogenetic influence of SARS-CoV-2 betacoronavirus in the development of Guillain — Barre syndrome. The clinical picture of the syndrome, diagnostic methods, and treatment tactics for patients with Guillain — Barre syndrome associated with COVID-19 are described. Literature and own experimental data with electroneuromyographic parameters and laboratory data are presented.

Keywords: Guillain — Barré syndrome, COVID-19, electroneuromyography, laboratory research.

Поступила 01.06.2023