

## ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПОЛИРАДИКУЛОНЕЙРОПАТИЕЙ В УСЛОВИЯХ КОВИДНОГО ГОСПИТАЛЯ

Д.Н. Проценко, Л.Е. Пикус\*, А.Ю. Лебедева, Р.С. Мусин, З.Р. Бекоева

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

## MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE INFLAMMATORY POLYRADICULONEUROPATHY IN A COVID HOSPITAL

D.N. Procenko, L.E. Pikus\*, A.Yu. Lebedeva, R.S. Musin, Z.R. Bekoeva

Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

\* E-mail: [Pikus.L@inbox.ru](mailto:Pikus.L@inbox.ru)

### Аннотация

Коронавирусная болезнь (COVID-19) получила распространение по всему миру с декабря 2019 г. COVID-19 обычно проявляется лихорадкой, дыхательной недостаточностью, общими симптомами воспаления, а также системными полиорганными осложнениями, в том числе неврологическими. Поражение нервной системы обусловлено первичным воздействием на нее, прямой нейроинвазией вируса и вторичными последствиями из-за системного гипервоспаления. Неврологические проявления COVID-19 разнообразны, они включают в себя головную боль, бессонницу и расстройства обоняния/вкуса, симптомы энцефалопатии, инсульты. В данной статье рассматриваются случаи воспалительной полирадикулоневропатии (синдрома Гийена – Барре (СГБ)) у больных с коронавирусной инфекцией, получавших лечение в нашей клинике в 2021 г. У пациентов наблюдались респираторные и/или системные симптомы COVID-19, подтвержденные лабораторно и инструментально в виде признаков вирусной пневмонии, по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Развитие полиневропатии отмечалось в среднем через 11 дней после начала коронавирусной инфекции. Наиболее часто была представлена классическая сенсомоторная форма СГБ, электрофизиологически – демиелинизирующей полиневропатией. Белково-клеточная диссоциация цереброспинальной жидкости присутствовала в 70% случаев. У большинства пролеченных пациентов прогноз был благоприятным после внутривенного введения иммуноглобулина или процедур плазмообмена. Менее благоприятные исходы наблюдались у пациентов в более старшем возрасте с сопутствующей соматической патологией (сахарным диабетом, заболеванием почек, ожирением).

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, воспалительная полирадикулоневропатия, синдром Гийена – Барре.

### Abstract

Coronavirus disease (COVID-19) has been spreading around the world since December 2019. COVID-19 is typically manifested with fever, respiratory failure, general inflammatory symptoms and systemic multi-organ complications, including neurological ones. The nervous system is damaged by the direct virus neuroinvasion and by the secondary complications caused by the systemic hyperinflammation. Neurological symptoms of COVID-19 attack are various: fatigue, headache, insomnia, smell/taste disorders, encephalopathies and acute cerebrovascular accidents. The article discusses cases of inflammatory polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome – GBS) in patients with coronavirus infection who were treated in the Clinic in 2021. Patients had respiratory and/or systemic COVID-19 symptoms. Their diagnosis was confirmed at laboratory and MSCT examinations when signs of viral pneumonia were revealed in chest organs. Polyneuropathy was registered, on average, in 11 days after coronavirus infection onset. A classical GBS sensomotor form was registered most often electrophysiologically – demyelinating polyneuropathy. Protein-cell dissociation of cerebrospinal fluid (CSF) was seen in 70% of cases. The majority of treated patients had favorable outcome, mostly after intravenous immunoglobulin therapy or plasma exchange procedures. In much older patients and in patients with comorbid somatic pathologies (diabetes mellitus, kidney disease, obesity) outcomes were less favorable.

**Key words:** coronavirus infection, inflammatory polyradiculoneuropathy, Guillain-Barré syndrome.

**Ссылка для цитирования:** Проценко Д.Н., Пикус Л.Е., Лебедева А.Ю., Мусин Р.С., Бекоева З.Р. Опыт ведения пациентов с острой воспалительной полирадикулоневропатией в условиях ковидного госпиталя. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 4: 77–80.

## Введение

Основной мишенью, поражаемой при заболевании COVID-19, является респираторная система. Но болезнь затрагивает не только органы дыхания. У многих пациентов с COVID-19 наблюдаются неврологические осложнения, такие как головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нарушения обоняния и вкуса и др. [1]. Наше внимание привлекли случаи поражения периферической нервной системы на фоне текущей коронавирусной инфекции, соответствующие клиническим и лабораторно-инструментальным критериям острой воспалительной полирадикулоневропатии (синдром Гийена – Барре, СГБ) [2–7]. СГБ является наиболее частой причиной острого вялого паралича. В классической форме это иммуноопосредованная демиелинизирующая полирадикулоневропатия с острым началом (острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия), обычно проявляющаяся восходящей слабостью, утратой сухожильных рефлексов и сенсорным дефицитом. Диагноз СГБ основывается на клинических, электрофизиологических данных и результатах исследования цереброспинальной жидкости в виде белково-клеточной диссоциации. Клинический спектр СГБ включает классическую сенсомоторную форму, синдром Миллера – Фишера, двусторонний паралич лицевого нерва с парестезией, чисто моторный, чисто сенсорный, парапаретический, глоточно-шейно-плечевой варианты. Различают три основных подтипа электрофизиологических характеристик: острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, острая моторная аксональная невропатия (ОМАН) и острая моторная сенсорная аксональная невропатия [8]. Считается, что повреждение периферических нервов обусловлено иммунным ответом на инфекцию, вызванным выработкой аутореактивных антител (антиганглиозидных антител). К возможным возбудителям СГБ относят как вирусы (например, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус гриппа, вирус гепатита Е и вирус Зика), так и бактерии (например, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*). Также описана взаимосвязь с вакцинацией, хирургическим вмешательством, злокачественными новообразованиями [8–10].

## Клинический случай

Проведен анализ историй болезни 10 пациентов с СГБ, получавших лечение в ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ с новой коронавирусной инфекцией в 2021 г. Течение COVID-19 сопровождалось развитием синдрома, удовлетворяющего клиническим и лабораторно-инструментальным критериям острой воспалительной полирадикулоневропатии (СГБ). Средний возраст анализируемых пациентов составил  $60 \pm 3$  года (самый ранний возраст начала – 44 года, поздний – 73 года), при этом пациенты женского пола составили основную часть – 7 (70%) человек, мужского – 3 (30%).

Все зарегистрированные случаи СГБ ( $n = 10$ ), за исключением одного, имели симптомы COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Наиболее частые проявления COVID-19 включали слабость (70%), лихорадку (60%), реже пациенты жаловались на сухой кашель (30%), одышку и чувство нехватки воздуха

(20%), ломоту в теле (20%), отсутствие аппетита (20%), боль в горле (10%). У одной пациентки COVID-19 протекал в виде тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У большинства пациентов (80%), по данным КТ органов грудной клетки, выявлялись характерные изменения в легких по типу «матового стекла», расцененные как двусторонняя вирусная пневмония с площадью поражения менее 25% (КТ-1). У ранее упомянутой пациентки с тяжелым течением COVID-19, развитием ОРДС, находившейся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), кроме того, имело место присоединение бактериальной инфекции в виде двусторонней нижнедолевой бактериальной пневмонии. В одном случае при обнаружении РНК SARS-CoV-2 с последующим развитием СГБ поражения легких выявлено не было. У всех пациентов, кроме двоих, ПЦР-диагностика на SARS-CoV-2 из носоглотки или ротоглотки дала положительный результат при первом или последующих тестах. Тем не менее у этих двух пациентов серологический анализ на SARS-CoV-2 дал положительный результат.

У всех пациентов ( $n = 10$ ) проявления СГБ развились после появления симптомов COVID-19 (от 4 до 20 дней, в среднем 11 дней). У 3 (30%) пациентов развитие СГБ отмечалось после появления симптомов COVID-19 на фоне вакцинации. Общие клинические проявления включали сенсорные симптомы (80%), поражение черепных нервов (например, лицевых, глазодвигательных нервов, бульбарной группы) отмечено у 8 (80%) пациентов. Во всех случаях отмечались двигательные нарушения в виде гипо- или арефлексии, у 9 (90%) пациентов – вялый восходящий тетрапарез, у одной пациентки – нижний вялый парапарез. У 4 (40%) пациентов развились респираторные симптомы с явлениями дыхательной недостаточности. Вегетативные нарушения регистрировались часто, в 8 (80%) случаях они были представлены тазовыми нарушениями (задержка мочеиспускания, нарушение дефекации), в 2 (20%) случаях сочетались с тахикардией и артериальной гипертензией. Среднее время достижения надира составило восемь дней. С клинической точки зрения у большинства обследованных пациентов (80%) был выявлен классический сенсомоторный вариант. Обратили на себя внимание два случая с быстрым регрессом неврологической симптоматики на фоне лечения коронавирусной инфекции и восстановлением движений к моменту выписки.

Электронейромиографические данные получены в 6 (60%) случаях. В частности, в 5 (50%) случаях наблюдалась картина, характерная для демиелинизирующей полиневропатии. Повреждение аксонов было отмечено у 1 (10%) пациента.

По результатам анализа спинномозговой жидкости классическая белково-клеточная диссоциация (количество клеток  $< 5$  в 1 мкл с повышенным содержанием белка ликвора) была обнаружена в 7 (70%) случаях со средним значением белка ликвора 1.3 г/л (мин. – 0.3, макс. – 2.91 г/л). При исследовании уровня белка в ликворе и сопоставлении его значения с исходом (сроки госпитализации, степень восстановления) обращает на себя внимание то, что у пациентов с низким значением уровня белка (менее 0.45 г/л) было более

легкое течение заболевания с быстрым регрессом двигательных нарушений и выпиской не позднее 19-го дня. Подробные гематологические и биохимические исследования крови выявили лейкоцитоз ( $n = 4$ ), тромбоцитоз ( $n = 4$ ), тромбоцитопению ( $n = 2$ ) и повышение уровня С-реактивного белка ( $n = 7$ ), D-димера ( $n = 5$ ), фибриногена ( $n = 6$ ), ферритина ( $n = 4$ ), лактатдегидрогеназы ( $n = 8$ ), интерлейкина-6 ( $n = 1$ ). Исследование крови на анти-GD1b- и анти-GM1-антитела не проводилось.

МРТ головного мозга и/или позвоночника была выполнена у всех пациентов, патологии центральной нервной системы не выявлено.

Большинству (80%) пациентов проведена патогенетическая терапия: внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) в дозе 2 г на курс в течение пяти дней в 3 (30%) случаях и плазмообмен от трех до пяти сеансов в 5 (50%) случаях. У двоих пациентов патогенетическая терапия СГБ не проводилась из-за особенностей течения заболевания с регрессом неврологической симптоматики за время стационарного наблюдения. ИВЛ потребовалось одной пациентке с тяжелым течением COVID-19, развитием ОРДС тяжелой степени, присоединением бактериальной инфекции. При дальнейшем наблюдении все пациенты продемонстрировали клиническое улучшение с частичной или полной ремиссией. Средняя продолжительность госпитализации составила 27 дней. Максимальная продолжительность госпитализации составила 78 дней и была обусловлена развитием у пациентки осложнений в виде ректовагинального свища и илеофemorального тромбоза с флотацией, по поводу чего проводилось хирургическое и консервативное лечение; была выписана на амбулаторный этап реабилитации в удовлетворительном состоянии, с частичным регрессом неврологической симптоматики. Остальные пациенты были выписаны на 10–39-й дни госпитализации, из них с возможностью самостоятельно стоять и передвигаться с поддержкой – 5 (50%) пациентов, 3 (30%) пациента могли самостоятельно садиться и стоять с поддержкой, 2 (20%) пациента – самостоятельно ходить. Летальных исходов не было.

Была проведена терапия против коронавирусной инфекции, включавшей противовирусные препараты (фавипиравир), антибактериальные препараты были назначены 4 (40%) пациентам, двое из которых получали терапию в начале коронавирусной инфекции на амбулаторном этапе, двое – в ОРИТ в связи с присоединением бактериальной инфекции, гормональную терапию (дексаметазон) получали 3 (30%) пациента. Гормональная терапия не оказала отрицательного влияния на исход СГБ, все трое пациентов были выписаны не позднее 26-х суток, вертикализованы, двое ходили с поддержкой, один пациент передвигался самостоятельно. Двоим пациентам по показаниям проведена биологическая активная терапия с однократным подкожным введением блокатора рецепторов интерлейкина-6 левилимаба 324 мг. При этом отрицательного влияния на течение СГБ не отмечено, наблюдалось продолжение регресса неврологической симптоматики, и пациенты были выписаны с полным восстановлением самостоятельной функции ходьбы через 10 дней после поступления (на 18-е и 14-е сутки от появле-

ния первых симптомов СГБ). Наиболее медленный регресс неврологической симптоматики был отмечен у 3 (30%) пациентов старшей возрастной группы (старше 64 лет) при наличии таких сопутствующих патологий, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек и ожирение. У одной пациентки молодого возраста (48 лет) с тяжелым течением COVID-19, развитием ОРДС, присоединением бактериальной пневмонии, применением ИВЛ был впервые выявлен сахарный диабет второго типа с кетоацидозом. В последующем на фоне проведения терапии (ВВИГ, антибактериальная терапия, коррекция гипергликемии, реабилитационные мероприятия) получены хорошие результаты лечения – самостоятельно садилась, могла стоять и передвигаться с поддержкой, была выписана на 39-й день госпитализации. Обращает на себя внимание случай тяжелого течения СГБ (электрофизиологически – вариант ОМАН) с развитием соматических осложнений у пациентки 51 года, что привело к более медленному регрессу неврологической симптоматики и увеличению сроков госпитализации, несмотря на отсутствие сопутствующей патологии в анамнезе.

### Обсуждение

Неврологические осложнения при COVID-19 встречаются часто. Повреждение периферической и центральной нервной системы при COVID-19 является следствием двух различных механизмов: 1) гематогенного (инфицирование эндотелиальных клеток или лейкоцитов) или транснейронального (через обонятельный тракт или другие черепные нервы) распространения в центральную нервную систему в связи с вирусным нейротропизмом; 2) аномальный иммуноопосредованный ответ, вызывающий вторичное неврологическое поражение [11, 12]. Предполагается, что первый механизм отвечает за наиболее распространенные неврологические симптомы, развивающиеся у пациентов с COVID-19 (например, гипогевзию, гипосмию, головную боль, головокружение). Второе может привести к серьезным осложнениям после болезни, дизиммунным (например, миелит, энцефалит, СГБ) либо вызванным перепроизводством цитокинов (состояние гиперкоагуляции и цереброваскулярные явления) [11, 12]. Проанализировав 10 случаев синдрома Гийена – Барре на фоне коронавирусной инфекции, мы обратили внимание на особенности течения заболевания у наших пациентов. Для развития СГБ не имеет значения тяжесть течения COVID-19, у большинства пациентов развитие СГБ произошло при легком течении коронавирусной инфекции с поражением легких в рамках КТ-1 (менее 25%). Развитие острой полирадикулоневропатии возможно как после инфицирования коронавирусной инфекцией с развитием симптомов COVID-19, так и после вакцинации. У 3 (30%) пациентов развитие СГБ отмечалось после появления симптомов COVID-19 после вакцинации. Для тяжести течения и скорости восстановления при СГБ у пациентов с COVID-19 имели значение возраст и наличие сопутствующей патологии. Во всех рассмотренных случаях имел место классический клинический вариант острой полирадикулоневропатии, при этом у всех пациентов отмечались вегетативные нарушения, среди которых

преобладали тазовые расстройства. По данным ЭНМГ, преобладал вариант демиелинизирующей полиневропатии. При варианте ОМАН, как прогностически наиболее неблагоприятном, следует особенно тщательно подходить к профилактике осложнений длительной иммобилизации, которые повышают риск тяжелых последствий для здоровья пациента и увеличивают сроки госпитализации. У большинства пациентов при исследовании спинномозговой жидкости была выявлена белково-клеточная диссоциация, при этом было замечено, что выраженность белково-клеточной диссоциации, а именно степень повышения уровня белка, соответствовала тяжести неврологического дефицита и скорости регресса симптоматики. Так, при исследовании уровня белка в ликворе и сопоставлении его значения с исходом (сроки госпитализации, степень восстановления) обращает на себя внимание то, что у пациентов с низким уровнем белка (менее 0,45 г/л) заболевание протекало в более легкой форме с быстрым регрессом двигательных нарушений и выпиской не позднее 19-го дня. Лечение СГБ на фоне коронавирусной инфекции проводили с использованием ВВИГ в стандартных дозах или плазмообмена (три – пять сеансов) с достижением положительных результатов в исходе в виде регресса неврологических симптомов. Терапию коронавирусной инфекции у пациентов с СГБ проводили по принятым протоколам. В результате гормональной терапии не было отмечено ухудшения неврологических исходов. Биологическая терапия, выполненная по показаниям, обусловила регресс воспалительного процесса без отрицательной динамики со стороны неврологического статуса.

### Заключение

Полученные данные указывают на то, что клиническая картина СГБ, связанного с COVID-19, напоминает таковую при классическом СГБ. В основе СГБ лежат дизиммунные механизмы, и это заболевание может развиваться как на фоне коронавирусной инфекции с поражением легких (в разгаре болезни или ее исходе), так и при отсутствии клинико-инструментальных проявлений, а также после вакцинации. Наиболее распространенный клинический вариант – острая воспалительная полирадикулонейропатия, по данным ЭНМГ – демиелинизирующая полиневропатия. Белково-клеточная диссоциация не являлась постоянным признаком. Исход заболевания зависел от возраста пациента и наличия сопутствующей патологии. В лечении использовали общепринятые протоколы терапии СГБ и коронавирусной инфекции с положительной динамикой без побочных явлений.

### Литература

1. Mao L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* – 2020. – V. 77. – № 6. – P. 683–690.
2. Agosti E. et al. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review // *Neurol Sci.* – 2021. – V. 42. – № 2. – P. 607–612.
3. Alberti P. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 // *Neurol Neuroimmunol.* – 2020. – V. 7. – P. e741.
4. Arnaud S. et al. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome // *Clin Neurophysiol.* – 2020. – V. 131. – № 7. – P. 1652–1654.
5. Assini A. et al. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases // *Neurol Sci.* – 2020. – V. 41. – № 7. – P. 1657–1658.
6. Bigaut K. et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2020. – V. 7. – № 5.
7. Bracaglia M. et al. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in association with an asymptomatic infection by SARS-CoV-2 // *J Neurol.* – 2020. – V. 267. – № 11. – P. 3166–3168.
8. Leonhard S.E. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps // *Nat Rev Neurol.* – 2019. – V. 15. – № 11. – P. 671–683.
9. Abu-Rumeileh S. et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases // *J Neurol.* – 2021. – V. 268. – № 4. – P. 1133–1170.
10. Willison H.J. et al. Guillain-Barre syndrome // *Lancet.* – 2016. – V. 388. – № 10045. – P. 717–727.
11. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2020. – V. 7. – № 5.
12. Wang L. et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* – 2020. – V. 267. – № 10. – P. 2777–2789.