

СИНДРОМ ГИЙЕНА–БАРРЕ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Чайковская А.Д.¹, Иванова А.Д.¹, Терновых И.К.¹, Исабекова П.Ш.¹, Веселов А.М.¹,
Топузова М.П.¹, Яруш И.В.¹, Алексеева Т.М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: mumu6394@gmail.com

Синдром Гийена–Барре (синонимы: синдром Ландри–Гийена–Барре, острый полирадикулоневрит, восходящий паралич Ландри, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия) представляет собой острую воспалительную полирадикулоневропатию аутоиммунной природы, в большинстве случаев характеризующуюся демиелинизацией корешков спинномозговых, черепных и периферических нервов. Этиология этого заболевания полиморфна. Предполагается, что в основе развития данного синдрома лежит токсический или нейровоспалительный процесс, запускающийся различными патогенными факторами. Неврологическим расстройствам могут предшествовать симптомы инфекции верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, однако инфекционный агент не всегда удается достоверно установить. В типичных случаях синдром Гийена–Барре (СГБ) клинически проявляется развитием восходящего вялого тетрапареза и снижением сухожильных рефлексов; нарушения чувствительности могут отсутствовать или быть незначительными. Нейровизуализационные и электрофизиологические признаки СГБ, как и иммунологические диагностические тесты, не являются абсолютно специфичными и могут наблюдаться при других заболеваниях нервной системы. Кроме того, в условиях пандемии COVID-19 имеются затруднения проведения инструментальной диагностики. В статье представлено описание клинического случая СГБ на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 у пациента, находившегося на лечении в инфекционном отделении Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) имени В.А. Алмазова.

Ключевые слова: клинический случай, синдром Гийена–Барре, Covid-19, SARS-CoV-2, демиелинизация, пневмония.

GUILLAIN-BARRE SYNDROME DURING THE COVID-19 INFECTION

Chaykovskaya A.D.¹, Ivanova A.D.¹, Ternovykh I.K.¹, Isabekova P.Sh.¹, Veselov A.M.¹,
Topuzova M.P.¹, Yarush I.V.¹, Alekseeva T.M.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, e-mail: mumu6394@gmail.com

Guillain-Barre syndrome (synonyms: Landri-Guillain-Barre syndrome, acute polyradiculoneuritis, Landri ascending paralysis, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis) is an acute inflammatory polyradiculoneuritis of autoimmune kind, that is most commonly presenting in demyelination of cranial, spinal and peripheral nerves. The cause of this disease may vary. It is assumed to be a toxic or neuroinflammatory process triggered by various pathogenic factors. Neurological disorders may occur after upper respiratory tract or gastrointestinal infection symptoms, though the infectious agent cannot always be specified credibly. Typical clinical manifestations of Guillain-Barre syndrome (GBS) are ascending flaccid paralysis and loss of tendon reflexes; sensory dysfunction may be absent or insignificant. The neurovisual signs of GBS as well as immunological diagnostic tests are not specific and may be observed in others nervous system diseases. In this article a case report of GBS in patient infected with SARS-CoV-2 virus and treated in infectious unit of Almazov National Medical Research Centre (NMRC) is presented.

Keywords: case report, Guillain–Barre syndrome, Covid-19, SARS-CoV-2, demyelination, pneumonia.

Заболеемость синдромом Гийена–Барре (СГБ) в Российской Федерации соответствует общемировым данным и варьирует от 0,34 до 1,9 на 100 000, составляя в среднем 1,8 на 100 000 населения в год [1]. Большинство исследований, описывающих уровень заболеваемости СГБ, проведенных в Европе и Северной Америке, демонстрируют схожий уровень заболеваемости – 0,8–1,9 случая на 100 000 человек в год [2].

Предполагается, что ведущую роль в патогенезе развития СГБ играют аутоиммунные

процессы, которые запускаются различными патогенами. Заболеванию могут предшествовать различные инфекции, включая инфекционный мононуклеоз, микоплазменную инфекцию, клещевой боррелиоз, диарею с лихорадкой, вызванную *Campylobacter jejuni*, и др. У трети больных определяется повышение титра антител к цитомегаловирусу. Случаи СГБ были также описаны вскоре после вакцинации от вируса простого бешенства и от гриппа типа А. Инфекция запускает в организме выработку циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител к ганглиозидам и вызывает разные формы СГБ. Так, антитела к *Campylobacter jejuni* играют роль в образовании антител к ганглиозиду CQ1b, локализуемому в перехватах Ранвье глазодвигательных нервов. Таким клиническим фенотипом данного варианта поражения являются синдром Миллера–Фишера и СГБ с глазодвигательными нарушениями. Антитела к ганглиозиду GD1a (аксоны передних корешков) провоцируют развитие аксональных форм СГБ. Клиническим фенотипом аутоагрессии к ганглиозиду GM1, локализуемому в передних корешках спинного мозга, является острая моторная аксональная невропатия [3].

Наиболее типичным клиническим проявлением СГБ является развитие восходящего вялого тетрапареза. Слабость, как правило, появляется сначала в дистальных отделах конечностей, однако может дебютировать в проксимальных отделах рук или ног. В последнем случае у клинициста может возникнуть ложное представление о поражении пирамидной системы (на уровне спинного мозга или выше), однако легко объясняется фокальным блоком проведения на люмбальном или цервикальном корешковом уровне. В иных случаях болезнь проявляется поражением лицевого, глазодвигательного нервов, нервов бульбарной группы. Такая разновидность СГБ описана как синдром Миллера–Фишера, который также может перейти в генерализованную форму. Помимо вялого пареза, пациент может иметь расстройства в чувствительной сфере, сенситивную атаксию, дисфункцию вегетативной нервной системы. Мышечные или корешковые боли являются частым ранним симптомом, который способен усложнить постановку диагноза, поскольку боль предшествует слабости примерно у трети пациентов [4]. Большинство больных имеют снижение сухожильных рефлексов (СХР) в пораженных конечностях. В начале заболевания СХР могут быть не изменены, особенно в случае чисто моторных или аксональных форм болезни, а иногда может выявляться и гиперрефлексия [5].

Тяжесть и течение заболевания различны и могут выражаться как в незначительной слабости (в этом случае характерно спонтанное выздоровление), так и в выраженной тетраплегии и потребности в респираторной поддержке в течение нескольких месяцев.

СГБ – прежде всего клинический диагноз, однако вспомогательные методы обследования могут быть полезны или даже необходимы для подтверждения диагноза. В

анализе ликвора характерно обнаружение белково-клеточной диссоциации, однако нормальный уровень белка (в особенности на первой неделе заболевания) не опровергает диагноз [6]. Электронейромиография помогает в подтверждении диагноза и дифференцировании форм СГБ, позволяя отличить острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, аксональную моторную нейропатию и моторно-сенсорную аксональную полиневропатию, а также является ценной для определения прогноза заболевания. Выявляемые при проведении электронейромиографии нарушения нервной проводимости наиболее характерны на второй неделе от дебюта заболевания. Диагностически ценным является определение уровня аутоантител к ганглиозидам периферических нервов. Согласно данным литературы при исследовании корреляции между антиганглиозидными аутоантителами и клиническими проявлениями СГБ было установлено, что анти-GM1 и анти-GD1b-антитела были чаще ассоциированы с предшествующей диареей, а IgG-антиGQ1b – с офтальмоплегией [7, 8]. При этом анти-LM1 IgG-антитела выявляются у 5–58% больных с СГБ [9, 10], антитела к SGPG класса IgG – у 9% пациентов с СГБ, класса IgM – в 15–29% случаев [10]. Одним из возможных патогенов, являющихся триггером аутоиммунной атаки при СГБ, признан цитомегаловирус (ЦМВ), с которым ассоциированы антитела класса IgM к ганглиозиду GM2 [11].

Пандемия COVID-19 («Coronavirus disease 2019») поставила перед специалистами здравоохранения непростые задачи, связанные с необходимостью быстрой диагностики и оказания медицинской помощи [12] в условиях затруднения проведения многих инструментальных методов. На конец июня 2020 г. в литературе описано более 50 случаев СГБ на фоне инфицирования SARS-CoV-2, среди них наиболее часто встречались варианты острой воспалительной демиелинизирующей радикулопатии и острой моторной и моторно-сенсорной аксональной невропатии, реже – случаи развития синдрома Миллера–Фишера [13].

С целью обратить внимание клиницистов на возможность развития СГБ на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 приводим описание собственного клинического наблюдения.

Описание клинического случая

В мае 2020 г. пациент 42 лет с неотягощенным эпидемиологическим анамнезом поступил в тяжелом состоянии в отделение анестезиологии-реанимации для инфекционных больных НМИЦ им. В.А. Алмазова, временно перепрофилированного в инфекционную больницу для пациентов с COVID-19.

Из анамнеза, собранного со слов пациента, и из данных предоставленной медицинской документации было известно, что за месяц до поступления он участвовал в уличной драке.

На следующий день после травмы обратился за медицинской помощью по поводу перелома правой орбиты и был госпитализирован в офтальмологическое отделение, где проходил лечение в течение недели. После выписки, ориентировочно на десятый день после травмы, стал отмечать субфебрильную лихорадку до 37,5°C. Через 2 недели появилась слабость в конечностях, еще через 2 дня пациент не смог встать с постели из-за мышечной слабости. Прибывший на вызов участковый врач, помимо мышечной слабости, отметил наличие одышки и речевых нарушений в виде дизартрии, ввиду чего экстренно госпитализировал пациента с представлением о возможной коронавирусной инфекции.

При поступлении были отмечены явления острой респираторной инфекции: сухой кашель со скудной мокротой, одышка до 26 дыхательных движений в минуту, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) <95%. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки в нижних долях обоих легких были выявлены зоны интерстициальных изменений по типу «матового стекла», в верхних долях – многочисленные перибронхиальные очаги и единичные фокусы интерстициальных изменений, правосторонний пневмоторакс, тяжесть клетчатки центрального и верхнего средостения.

В связи с нарастанием гипоксемии (раО₂ 54,8 mmHg) пациент был интубирован. Были выполнены бронхоскопия, по результатам которой у пациента диагностировали слизистогнойный эндотрахеобронхит с обтурацией левого нижнедолевого бронха, и экстренное дренирование правой плевральной полости по поводу правостороннего гемопневмоторакса. Проводилась вазопрессорная поддержка.

В лабораторных анализах на момент поступления были выявлены незначительная гипоальбуминемия (34 г/л), гипотеинемия (59 г/л), тромбоцитоз (521x10⁹/л), нейтрофильный лейкоцитоз (28,8x10⁹/л) с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов (23,04x10⁹/л), моноцитозом (1,73x10⁹/л). В венозной крови sO₂ составило 94,5%, отмечалось снижение уровня кальция в крови до 0,83 ммоль/л, респираторный ацидоз – уровень pH 7,22. Обращало на себя внимание повышение уровня С-реактивного белка до 27,15 мг/л, Д-димера – 2,650 мкг/мл. Прокальцитотининовый тест был отрицательный.

В неврологическом статусе при поступлении сознание, ориентация в месте, времени и собственной личности были сохранены, однако отмечалась заторможенность, отчего продуктивному речевому контакту пациент был практически недоступен. Со стороны черепных нервов были выявлены некоторая асимметрия глазных щелей (D≥S), установочный горизонтальный нистагм в крайних отведениях, а также значительное снижение конвергенции с обеих сторон. Отмечались правосторонний легкий прозопарез до 4 баллов, асимметрия корнеального (S>D) и глоточного (D>S) рефлексов при сохранности

чувствительности на лице. Оценка фонации была затруднена ввиду выраженной деформации носовой перегородки, отмечалась дизартрия тяжелой степени, дисфагии выявлено не было. В конечностях выявлялись диффузное снижение мышечного тонуса, а также вялый тетрапарез, более выраженный в дистальных отделах нижних конечностей (до 2 баллов в стопах) и проксимальных отделах верхних конечностей (до 2 баллов в мышцах плеча, до 3 баллов в кистях). Брюшные рефлексы были симметрично снижены, СХР с нижних конечностей не вызывались, с верхних – были симметрично низкие. Определялся непостоянный симптом Бабинского слева. Выявлялись нарушения поверхностной чувствительности по полиневритическому типу, выпадение суставно-мышечного чувства до уровня коленных суставов на ногах и в пальцах кистей. Координаторные пробы ввиду парезов не выполнял. Функции тазовых органов были нарушены по типу задержки. Менингеальные симптомы были отрицательными. Симптомов натяжения нервных стволов выявлено не было.

В то же время был получен положительный результат ПЦР мазка на SARs-CoV-2, взятого при поступлении, что подтверждало коронавирусную инфекцию.

Проводилась антибактериальная (амоксциллин с клавулановой кислотой 1,2 г 2 раза в сутки 7 дней), противовоспалительная (дексаметазон 12 мг 1 раз в сутки 1 день, затем 8 мг 1 раз в сутки 8 дней), антикоагулянтная (эноксапарин натрия 4000 МЕ 2 раза в сутки 8 дней, затем 2000 МЕ 2 раза в сутки 30 дней), муколитическая терапия (флуимуцил 300 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем амброксол 30 мг 3 раза в сутки 10 дней). Был назначен гидроксихлорохин (400 мг 1 раз в сутки в первый день, далее 200 мг 1 раз в сутки на 7 дней). На третьи сутки от начала терапии наблюдалось клиническое улучшение: переведен с искусственной вентиляции легких на инсуффляцию кислорода через носовые канюли. Пациент стал контактен, ориентирован во времени, пространстве, собственной личности. Однако сохранялся вялый тетрапарез.

На шестые сутки госпитализации пациент был переведен из отделения анестезиологии-реанимации для инфекционных больных в инфекционное отделение.

Проводился дифференциальный диагноз между энцефалополинейропатией смешанного генеза, черепно-мозговой травмой, спинальной травмой и СГБ. С диагностической целью пациенту в типичном месте в асептических условиях была проведена люмбальная пункция, получено 4,0 мл бесцветного прозрачного ликвора, вытекающего под давлением 120 мм вод. ст. В цереброспинальной жидкости была выявлена белково-клеточная диссоциация: цитоз в пределах нормы ($3,0 \times 10^6$ /л), значительно повышен уровень белка (до 3,91 г/л).

С учетом анамнеза с целью исключения черепно-мозговой и спинальной травмы была проведена МСКТ головного мозга и шейного отдела позвоночника, по результатам которой был выявлен перелом костей носа с девиацией носовой перегородки, данных за травматическое поражение нервной системы получено не было, очаговых изменений и патологических образований не обнаружено. Была описана умеренная внутренняя неокклюзионная гидроцефалия.

Таким образом, учитывая совокупность клинических, лабораторных и инструментальных данных, был установлен диагноз:

Основной: Коронавирусная инфекция, подтвержденная, тяжелое течение.

Осложнение: Полисегментарная двухсторонняя внебольничная вирусная пневмония. Правосторонний гемопневмоторакс. Слизисто-гнойный эндотрахеобронхит с обтурацией левого нижнедолевого бронха.

Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, вариант СГБ. Вялый глубокий тетрапарез, сенситивная атаксия в нижних конечностях, расстройство поверхностной чувствительности по полиневритическому типу в верхних и нижних конечностях. Транзиторное нарушение функции тазовых органов по типу задержки.

В связи с определением у пациента СГБ к терапии на восьмой день госпитализации были добавлены внутривенный иммуноглобулин (интратект) из расчета 0,4 г на 1 кг веса курсом 5 дней, нейропротекторная терапия (цитиколин 500 мг 1 раз в сутки 10 дней) и ипидакрин (по 15 мг 1 раз в сутки 14 дней), отменены глюкокортикостероиды.

На фоне проводимого лечения на 12-й день после начала терапии внутривенным иммуноглобулином были отмечены регресс чувствительных расстройств, нарушений функций тазовых органов, дисфагии, уменьшение выраженности дизартрии, уверенное нарастание тонуса и силы мышц в конечностях и появление живых симметричных СХР. Лабораторные данные свидетельствовали о прекращении воспалительного процесса. Пациент отмечал улучшение общего состояния и постепенное восстановление двигательной активности и коммуникативных возможностей.

К концу первого месяца лечения получено два отрицательных результата мазка на SARS-CoV-2, после чего пациент был переведен в реабилитационный стационар.

Обсуждение

Ввиду ограниченности диагностических ресурсов в рамках экстренной реформации медицинских учреждений в контексте пандемии COVID-19 не представлялось возможным обеспечить полный спектр лабораторных (антитела к ганглиозидам) и инструментальных обследований (электронейромиография, магнитно-резонансная томография сплетений) для подтверждения диагноза СГБ. Был очевидным приоритет неотложной диагностики и

лечения жизнеугрожающего состояния – тяжелой полисегментарной внебольничной пневмонии с правосторонним пневмогемотораксом, осложнившей течение верифицированной коронавирусной инфекции.

Диагноз СГБ был установлен согласно международным критериям диагностики СГБ Всемирной организации здравоохранения от 1993 г. [14] с учетом наличия прогрессирующей мышечной слабости в ногах и руках, отсутствия или угасания СХР в первые дни заболевания, симптомов прогрессирования в течение не более 4 недель. Наблюдались относительная симметричность поражения, нарушение чувствительности по полиневритическому типу, вовлечение черепных нервов – лицевого, языкоглоточного, блуждающего и подъязычного, нестойкое нарушение тазовых функций, белково-клеточная диссоциация в ликворе от второй недели заболевания.

Также по критериям Брайтона [15] были подтверждены 6 из 7 пунктов: 1) билатеральный вялый парез в конечностях; 2) снижение СХР на первой неделе заболевания; 3) повышение уровня белка в ликворе; 4) нормальный уровень цитоза в ликворе; 5) монофазное течение заболевания от манифестации до регресса симптоматики 12 часов – 28 дней; 6) исключены иные возможные причины развития пареза. Не была проведена электронейромиография ввиду недоступности метода в описанных условиях функционирования стационара. Верно поставленный диагноз СГБ позволил провести своевременный курс патогенетической терапии внутривенным иммуноглобулином с выраженным положительным эффектом.

Дискутабельным остается вопрос об этиологическом факторе развития СГБ у данного пациента. Наиболее вероятным для данного больного триггером, запустившим развитие аутоиммунного процесса, является верифицированный вирус SARS-CoV-2, учитывая, что симптомы острой респираторной вирусной инфекции появились ориентировочно за две недели до развития СГБ.

Список литературы

1. Пирадов М.А., Шнайдер Н.А., Супонева Н.А., Спиринов Н.Н., Гришина Д.А. Синдром Гийена-Барре у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Горячая линия-Телеком, 2016. 32 с.
2. Willison H.J., Jacobs B.C., Van Doorn A.P. Guillain-Barré syndrome. The Lancet. 2016. vol. 388. no. 10045. P. 717-727.
3. Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные // Нервно-мышечные

болезни. 2013. № 1. С. 26-34.

4. Ruts L., Drenthen J., Jongen J.L. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2010. vol. 75. no. 16. P. 1439-1447.
5. Yuki N., Kokubun N., Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *Journal of Neurology*. 2012. vol. 259. no. 6. P. 1181-1190.
6. Wong A.H., Umapathi T., Nishimoto Y., Wang Y.Z., Chan Y.C., Yuki N. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *The Journal of the Peripheral Nervous System*. 2015. vol. 20. no. 1. P. 47-51.
7. Irie S., Saito T., Kanazawa N. Relationship between anti-ganglioside antibodies and clinical characteristics of Guillain-Barre syndrome. *Internal Medicine*. 1997. vol. 36. no. 9. P. 607-612.
8. Kanzaki M., Kaida K., Ueda M. Ganglioside complex containing GQ1b as targets in Miller Fisher and Guillain-Barre syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2008. vol. 79. no. 10. P. 1148-1152.
9. Yuki N., Tagawa Y., Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SLPG, and SGPG in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neuroimmunology*. 1996. vol. 70. P. 1-6.
10. Fredman P., Vedeler C.A., Nyland H. Antibodies in sera from patients with inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy react with ganglioside LM1 and sulfatide of peripheral nerve myelin. *Journal of Neurology*. 1991. vol. 238. P. 75-79.
11. Jacobs B.C., van Doorn P.A., Groeneveld J.H. Cytomegalovirus infection and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1997. vol. 62. no. 6. P. 641-643.
12. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Москва, 2020. Версия 7 (03.06.2020). URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 29.06.2020)
13. Gupta A., Paliwal V.K., Garg R.K. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain, behavior, and immunity*. 2020. vol. 87. P. 177–178.
14. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с.
15. Fokke C., van den Berg B., Drenthen J., Walgaard C., van Doorn P.A., Jacobs B.C. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014. vol. 137. P. 33-43.