

ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19 НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ

Безбородова А.П.¹, Усанова Т.А.¹, Усанова А.А.¹, Карасев Н.В.¹, Герасимова В.А.¹, Овтина А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: apbezbor@gmail.com

В декабре 2019 года в г. Ухань возникла эпидемия COVID-19, вызванная новым вирусом SARS-CoV-2. Изначально предполагалось, что данный вирус поражает исключительно респираторную систему, однако позже появились данные о поражении центральной и периферической нервной системы. Считается, что синдром Гийена-Барре (СГБ) является неврологическим осложнением COVID-19, поскольку основной путь заражения инфекцией воздушно-капельный и большинство пациентов первично описывают симптомы острой респираторной вирусной инфекции, а неврологическая симптоматика присоединяется вторично. В данной статье нами был рассмотрен способ проникновения нового вируса в клетки-мишени. SARS-CoV-2 обладает тропизмом к клеткам, несущим на своей поверхности рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту. С целью более подробного изучения особенностей развития данного осложнения мы описали классический аутоиммунный механизм развития СГБ, при котором на фоне перенесённой инфекции, вызванной вирусами Эпштейна-Барр, Коксаки гриппа А и т. д., выявляются аутоантитела к ганглиозидам. После этого мы провели сравнение «классического механизма» с механизмом развития СГБ, ассоциированного с COVID-19, и сделали ряд выводов. Примечательным оказался тот факт, что при новой коронавирусной инфекции аутоантитела к ганглиозидам выявляются крайне редко. Относительно самого патогенеза на данный момент нет единой точки зрения у зарубежных авторов, но наиболее распространёнными теориями являются: паранфекционный механизм, механизм развития перекрёстной мимикрии между белками SARS-CoV-2 и ганглиозидами нервной ткани, механизм активации Т-лимфоцитов и высвобождения медиаторов воспаления макрофагами.

Ключевые слова: COVID-19, синдром Гийена-Барре, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, поражение периферической нервной системы, аутоантитела, ганглиозиды.

PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN COVID-19 ON THE EXAMPLE OF GUILLAIN-BARRE SYNDROME

Bezborodova A.P.¹, Usanova T.A.¹, Usanova A.A.¹, Karasev N.V.¹, Gerasimova V.A.¹, Ovtina A.V.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», Saransk, e-mail: apbezbor@gmail.com

In December 2019, an epidemic of COVID-19 occurred in Wuhan, caused by the new SARS-CoV-2 virus. Initially, it was assumed that this virus affects exclusively the respiratory system, but later there was evidence of damage to the central and peripheral nervous system. It is believed that Guillain-Barre syndrome (GBS) is a neurological complication of COVID-19, since the main route of infection is airborne, and most patients primarily describe the symptoms of acute respiratory viral infection, and neurological symptoms are joined secondarily. In this article, we have considered the method of penetration of a new virus into target cells. SARS-CoV-2 has a tropism to cells that carry receptors for angiotensin-converting enzyme on their surface. In order to study in more detail the features of the development of this complication, we have described the classic autoimmune mechanism of the development of GBS, in which autoantibodies to gangliosides are detected against the background of an infection caused by Epstein-Barr viruses, Coxsackie influenza A, etc. After that, we compared the "classical mechanism" with the mechanism of development of GBS associated with COVID-19, and made a number of conclusions. Noteworthy was the fact that with a new coronavirus infection, autoantibodies to gangliosides are detected extremely rarely. Regarding the pathogenesis itself, there is currently no single point of view among foreign authors, but the most common theories are: the parainfective mechanism, the mechanism of cross-mimicry between SARS-CoV-2 proteins and gangliosides of nervous tissue, the mechanism of activation of T-lymphocytes and the release of inflammatory mediators by macrophages.

Keywords: COVID-19, Guillain-Barre syndrome, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, peripheral nervous system involvement, autoantibodies, gangliosides.

В конце декабря 2019 года в городе Ухань была выявлена вспышка заболеваемости пневмонией неясной этиологии, которая быстро распространилась по Китаю, а затем и по всему миру. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии этого заболевания уже в марте 2020 года [1]. Оказалось, заболевание связано с новым вирусом из группы коронавирусов, который получил название SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). В феврале 2020 года ВОЗ дала официальное название этой инфекции – Coronavirus disease 2019, или сокращённо COVID-19 [1].

Коронавирусы – РНК-содержащие вирусы, которые поражают различные виды животных, в особенности птиц и летучих мышей. На данный момент существует 7 штаммов коронавирусов, патогенных для человека (табл.). У коронавирусов, циркулирующих в природе, есть особенность: они могут преодолевать межвидовые различия, тем самым становясь патогенными для человека. Именно это произошло со штаммами SARS-CoV и MERS-CoV [2] (таблица).

Штаммы коронавируса, патогенные для человека

| Штамм | Год выявления | Рецепторы для адгезии | Путь передачи | Клинические проявления |
|------------|---------------|-----------------------|---|---|
| HCoV-229E | 1960-е | ANP | Воздушно-капельный, контактный через слизистые | Бронхит, реже бронхиолит, пневмония. Возможно поражение ЦНС |
| HCoV-OC43 | 1967 | | Воздушно-капельный, контактный через слизистые | Бронхит, реже бронхиолит, пневмония. Возможно поражение ЦНС |
| HCoV-NL63 | 2004 | ACE2 | Воздушно-капельный, контактный, фекально-оральный | Бронхит, бронхиолит, круп, пневмония. Возможен энтерит |
| HCoV-NKU1 | 2005 | | Воздушно-капельный, контактный, фекально-оральный | Бронхит, реже пневмония. Возможен энтерит |
| SARS-CoV-1 | 2002 | ACE2 | Воздушно-капельный, контактный через слизистые | Бронхит и бронхиолит, пневмония, ТОРС* |
| SARS-CoV-2 | 2019 | ACE2 | Воздушно-капельный, контактный, фекально-оральный | Бронхит и бронхиолит, пневмония, ТОРС*, энтерит. Поражение ЦНС? |
| MERS-HCoV | 2015 | CD-25 | Воздушно-капельный, | Бронхит и бронхиолит, пневмония, ближневосточный |

| | | | | | |
|--|--|--|-------------------------|-------|--------------------------|
| | | | контактный слизистые | через | респираторный синдром |
|--|--|--|-------------------------|-------|--------------------------|

Примечание. * – тяжёлый острый респираторный синдром.

ANP – аминопептидаза N; ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2.

Типичная картина COVID-19 характеризуется тремя симптомами: одышка, кашель, лихорадка. Изначально считалось, что этот вирус поражает только лёгочную ткань, вызывая тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС). Однако, помимо системных и респираторных заболеваний, вирус обладает и нейротропностью, вследствие чего поражает и нервную систему [3].

Вирус проникает в клетки посредством адгезии на рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme (ACE2)). ACE2 находится на мембранах: клеток дыхательных путей и паренхимы лёгких (пневмоциты II типа), эндотелиальных клеток артерий и вен, энтероцитов тонкого кишечника, почек [4; 5]. Рассматривается существование генетической предрасположенности неврологических осложнений COVID-19, которая, вероятно, связана с полиморфизмом ACE2 [6; 7].

Наличие рецепторов к ACE2 не всегда свидетельствует об успешном проникновении SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Например, энтероциты продемонстрировали свою устойчивость к возбудителю инфекции. В то же время клетки печени (гепатоциты), не имеющие на своей поверхности данные рецепторы, в большой степени подвержены проникновению вируса [8].

Последнее время всё чаще описываются неврологические осложнения COVID-19, к которым относятся: острое нарушение мозгового кровообращения, тяжёлый вирусный геморрагический энцефалит, острые демиелинизирующие поражения, в том числе и синдром Гийена-Барре (СГБ).

Цель исследования: изучить, каким образом вирус SARS-CoV-2 поражает нервную систему на примере синдрома Гийена-Барре.

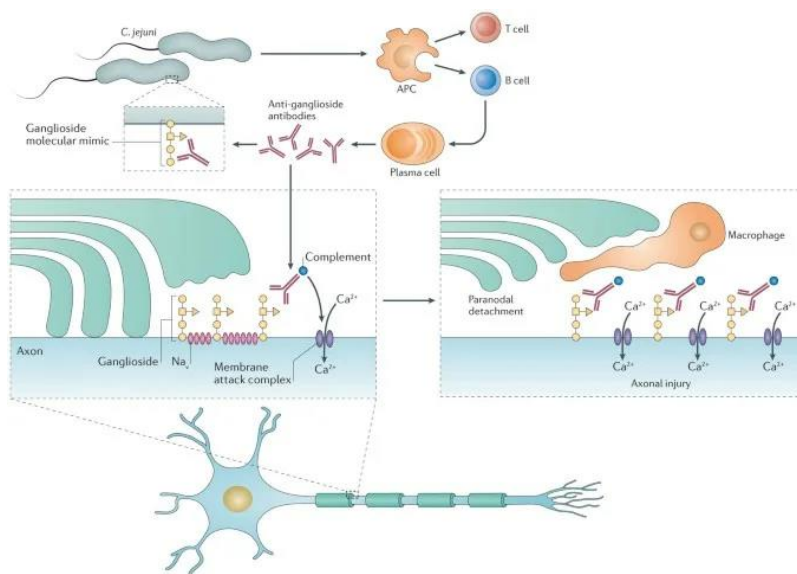
Материалы и методы исследования: был проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, на основании чего нами были выделены основные пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки нервной системы. Мы описали этиопатогенез классического синдрома Гийена-Барре, сущность которого заключается в аутоиммунном поражении периферической нервной системы (ПНС). Для того чтобы описать этиопатогенез синдрома Гийена-Барре, ассоциированного с COVID-19, мы разобрали несколько клинических случаев, описанных российскими и зарубежными авторами, а также описали основные теории поражения нервной системы.

Этиопатогенез синдрома Гийена-Барре

СГБ – острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ОВДП) аутоиммунной природы. Данное заболевание впервые было описано О. Landry в 1859 году, когда он опубликовал 10 случаев «острого восходящего паралича», сопровождающегося бульбарным синдромом и дыхательной недостаточностью [9]. Однако этот синдром стал известен позднее, в 1916 году, после работ G. Cilliaин и J.A. Varre [9].

Этиология и патогенез СГБ на данный момент до конца не изучены. Известно, что 2/3 пациентов за 2-3 недели до развития неврологической симптоматики перенесли инфекционные заболевания (желудочно-кишечные или респираторные инфекции), вызванные *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна-Барр, гриппа А, ЕСНО, Коксаки и т. д. [9].

СГБ проявляется аутоиммунным поражением ПНС, приводящим к деструкции миелиновой оболочки со вторичной аксональной деструкцией нервных волокон (рис.). Инфекция запускает выработку в организме аутоантиген-специфических Т-лимфоцитов, стимулирует выработку аутоантител В-клетками против ганглиозидов [10]. Учитывая обширный спектр ганглиозидов, каждый из которых локализуется в строго специфическом участке ПНС, определены паттерны заболевания (рис.).



Nature Reviews | Neurology

Патогенез синдрома Гийена-Барре

Установлено, что при инфекции, вызванной цитомегаловирусом, вырабатываются аутоантитела к ганглиозиду GM2 и развивается острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП) [11]. Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН) развивается после перенесённой инфекции, вызванной *Campylobacter jejuni*, и ассоциирована с аутоантителами к ганглиозидам GM1, GM1b и GD1a [11]. Синдром Миллера-Фишера (СМФ), являющийся одной из форм СГБ, характеризуется триадой признаков:

офтальмоплегия, атаксия и арефлексия. Диагностическим критерием для постановки диагноза СМФ является выявление антител к ганглиозидам GQ1b, GT1a [11].

При поражении ПНС, ассоциированном с SARS-CoV-2 или с вирусом Зика, аутоантитела к ганглиозидам определяются редко [12].

СГБ, ассоциированный с COVID-19

Существует ряд путей проникновения SARS-CoV-2 в клетки нервной ткани: интраназальная инокуляция (т. е. через обонятельные нервы), трансинаптическая передача посредством периферических нервов, эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера и клеточная инвазия [13]. Так как ни у одного больного с СГБ в цереброспинальной жидкости не было выявлено SARS-CoV-2, можно исключить прямое повреждающее действие вируса на ПНС [8].

Считается, что СГБ является неврологическим осложнением COVID-19, поскольку основной путь заражения инфекцией воздушно-капельный и большинство пациентов первично описывают симптомы острой респираторной вирусной инфекции, а неврологическая симптоматика присоединяется вторично [14].

Zhao Н. и соавт. [15] описали сочетание СГБ и COVID-19 у женщины в возрасте 61 года. Пациентка поступила в стационар с жалобами на острую слабость в обеих руках и ногах. Из анамнеза известно, что она вернулась из г. Ухань в конце января 2020 года, однако симптомов инфекционного процесса выявлено не было. В анализе крови лимфоцитопения ($0,52 \cdot 10^9$ /л, $n=1,1 - 3,2 \cdot 10^9$ /л). Во время проведения неврологического обследования была выявлена симметричная слабость и арефлексия в обеих руках и ногах. Сила мышц составляла 4/5 на верхних конечностях, 3/5 – на нижних. Чувствительность к прикосновениям и уколам снижена дистально. На основании клинических данных, результатов электронейромиографии (ЭНМГ) был поставлен диагноз «синдром Гийена-Барре» и начата терапия внутривенным введением иммуноглобулина. Во время пребывания в стационаре с больными новой коронавирусной инфекцией не контактировала, однако на 8-е сутки у неё повысилась температура тела до 38,2 °С, появился сухой кашель. На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлены затемнения по типу «матовых» стёкол, в мазке из ротоглотки выявлен SARS-CoV-2. После этого был поставлен диагноз COVID-19 и назначена противовирусная терапия, состоящая из препаратов: арбидол, лопинавир и ритонавир. При выписке на 30-й день респираторные симптомы исчезли вместе с неврологической симптоматикой. Zhao Н. и соавт. [15] не исключают, что пациентка заразилась вирусом SARS-CoV-2 во время пребывания в г. Ухань, и COVID-19 способствовал развитию СГБ.

Приведённый в качестве примера клинический случай не является единичным. В Российской Федерации Е.В. Ширшова и соавт. [16] описывают пациента 72 лет, поступившего

на лечение в ФНКЦ ФМБА России в конце февраля 2021 года. Больной обратился с жалобами на онемение и слабость в руках и ногах, жалоб на симптомы инфекционного процесса не предъявлял. Со слов пациента, с больными COVID-19 не контактировал, коронавирусной инфекцией не болел. При поступлении ПЦР-тест на SARS-CoV-2 отрицательный. Во время проведения неврологического обследования выявлено снижение мышечной силы верхней конечности до 2/5 баллов, нижней конечности – до 1,5/5. Тонус мышц был снижен диффузно на верхних и нижних конечностях, арефлексия. Вялый тетрапарез. На основании клинических данных и результатов ЭНМГ был диагностирован синдром Гийена-Барре и начата терапия внутривенным вливанием иммуноглобулина человека Октагам. На 18-й день состояние пациента ухудшилось в связи с появлением кашля и снижением сатурации SpO₂ до 74%. В анализе крови лимфоцитоз ($17,16 \times 10^9$ /л, $n=1,1 - 3,2 \cdot 10^9$ /л). После этого была проведена КТ ОГК, по результатам которой выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, выявлены Ig M и G к S-белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа. На основании проведённых исследований был выставлен диагноз COVID-19. Е.В. Ширшова и соавт. [16] не исключают, что описанный клинический случай также является примером СГБ, ассоциированного с COVID-19.

Патогенез ОВДП, возникшей на фоне новой коронавирусной инфекции, до конца не ясен. Однако на сегодняшний день в зарубежной литературе можно найти несколько предположений, способных объяснить этот феномен.

По мнению многих авторов, СГБ, ассоциированный с COVID-19, в отличие от классической ОВДП представляет собой «острую параинфекцию». Это предположение основывается на том, что у значительного количества больных разгар аутоиммунной полирадикулопатии отмечался через несколько дней после начала острой респираторной вирусной инфекции [17; 18].

Кроме того, значительное количество авторов высказывают мнение о том, что параинфекционный механизм развития СГБ может опосредоваться генерализованным гипериммунным ответом, который возникает на новый вирус SARS-CoV-2 [17; 18]. Это может объяснить отсутствие аутоантител к ганглиозидам в случаях, когда проявление симптоматики СГБ возникает в первые дни развития симптомов новой коронавирусной инфекции [19].

Мнение о параинфекционном механизме развития СГБ, ассоциированного с COVID-19, подкрепляется тем, что стандартная терапия ОВДП, заключающаяся во внутривенном введении иммуноглобулина человеческого и плазмаферезе, оказалась терапевтически несостоятельной [17].

Saress J.B. и соавт. высказали предположение о том, что развитие СГБ, ассоциированного с COVID-19, связано с развитием перекрёстной реактивности между

ганглиозидами нервной ткани и вирусными белками, возникшей как результат молекулярной мимикрии [20]. Кроме того, Caress J.V. и соавт. выдвинули и альтернативную точку зрения, согласно которой ключевая роль в поражении клеток ПНС принадлежит активации Т-лимфоцитов и высвобождению медиаторов воспаления макрофагами [20].

Заключение

Таким образом, новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, проявляется не только симптоматикой острой респираторной вирусной инфекции, но и поражением периферической нервной системы. Последнее время синдром Гийена-Барре всё чаще описывается в качестве осложнения COVID-19.

По сравнению с классическим синдромом Гийена-Барре, при котором на фоне инфекционного процесса вырабатываются аутоантитела к ганглиозидам GM2, GM1, GM1b, GD1a, GQ1b, GT1a нервной ткани, при ОВДП, протекающей на фоне COVID-19, аутоантитела выявляются крайне редко.

В результате анализа зарубежной литературы мы определили несколько механизмов развития синдрома Гийена-Барре, ассоциированного с COVID-19:

1. Параинфекционный механизм.
2. Механизм развития перекрёстной мимикрии между белками SARS-CoV-2 и ганглиозидами нервной ткани.
3. Механизм активации Т-лимфоцитов и высвобождения медиаторов воспаления макрофагами.

Список литературы

1. World Health Organization. 11 march 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения: 9.09.2022).
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. № 120 (6). С. 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617.
3. Sriwastava S., Kataria S., Tandon M. et al. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. Journal of the Neurological Sciences. 2021. Vol. 420. P. 117–263.

4. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004. Vol. 203. P. 631–637.
5. Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019. Vol. 11. No 1. P. 59.
6. Nath A., Berger J.R. *Clinical neurovirology.* Second edition. CRC Press. 2020. P. 439–443.
7. Machado C., Gutierrez J., Chinchilla M. et al. Brainstem dysfunction SARSCoV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress. *Neurol India.* 2020. Vol. 68. No 5. P. 989–993.
8. Саковец Т.Г., Богданов Э.И., Хузина Г.Р., Мухаметзянов Р.З. Особенности синдрома Гийена — Барре, ассоциированного с инфекцией COVID-19 // *Практическая медицина.* 2021. Т. 19. № 4. С. 45-49.
9. Величко И. А., Барабанова М. А. Синдром Гийена — Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы) // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019. № 26 (2). С. 150–161. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161.
10. Чайковская А.Д., Иванова А.Д., Терновых И.К., Исабекова П.Ш., Веселов А.М., Топузова М.П., Яруш И.В., Алексеева Т.М. Синдром гийена–барре на фоне инфекции Covid-19 // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29950> (дата обращения: 9.09.2022).
11. 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. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-1-304-312.
12. Gupta A., Paliwal V.K., Garg R.K. Is COVID-19-related GuillainBarré syndrome different? *Brain, behavior, and immunity.* 2020. Vol. 87. P. 177–178.
13. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Гурина О.И. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2020. Т. 30. № 4. С. 76-82.
14. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 76. P. 233–235.
15. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
16. Ширшова Е.В., Кнауб В.В., Баклашев В.П. Клинический случай синдрома гийена - барре, ассоциированного с Covid-19 // *Клиническая практика.* 2021. № 2.
17. Hussaina F.S., Eldeebb M.A., Blackmorea D.Z. *Autoimmunity Reviews.* 2020. № 19. P. 102681.

18. Abolmaali M., Heidari M., Zeinali M. et al. Guillain–Barré syndrome as a parainfectious manifestation of SARS-CoV-2 infection: A case series. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2021. № 83. P. 119–122.
19. Uncini A., Shahrizaila N., Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. Vol. 88. P. 266–271.
20. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z. COVID-19- associated Guillain-Barre Syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020. Vol. 62. № 4. P. 485–491.