



# Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы)

А.Е. Хрулев<sup>1</sup>, Н.А. Шиянова<sup>2</sup>, С.Н. Сорокоумова<sup>3,4</sup>, Д.С. Касаткин<sup>5</sup>, В.Н. Григорьева<sup>1</sup>,  
К.М. Беляков<sup>1,6</sup>, Е.С. Романова<sup>1</sup>, Д.С. Янкевич<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Павловская центральная районная больница»; Россия, 606103 Нижегородская обл., Павлово, ул. Советская, 24;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; Россия, 129226 Москва, ул. Лосиноостровская, 24;

<sup>4</sup>ФГКВУ ВО «Новосибирский военный институт им. генерала армии И.К. Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации»; Россия, 630114 Новосибирск, ул. Ключ-Камышенское плато, 6/2;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190;

<sup>7</sup>ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

**Контакты:** Алексей Евгеньевич Хрулев [alexey\\_khrulev@mail.ru](mailto:alexey_khrulev@mail.ru)

Дизиммунные полиневропатии представляют собой этиологически гетерогенную группу заболеваний с аутоиммунным поражением периферической нервной системы. Редкость данных заболеваний не исключает возможности их развития или обострения у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, что, в свою очередь, потребует проведения своевременной дифференциальной диагностики и неотложной интенсивной и специфической терапии. В статье обобщены актуальные на данный момент сведения, касающиеся механизмов развития, особенностей клинической картины, диагностики и тактики ведения острых и хронических дизиммунных полиневропатий в условиях пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, синдром Гийена–Барре, дизиммунные полиневропатии

**Для цитирования:** Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Сорокоумова С.Н. и др. Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):17–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.

## Acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (literature review)

A.E. Khrulev<sup>1</sup>, N.A. Shiyanova<sup>2</sup>, S.N. Sorokoumova<sup>3,4</sup>, D.S. Kasatkin<sup>5</sup>, V.N. Grigoryeva<sup>1</sup>, K.M. Belyakov<sup>1,6</sup>,  
E.S. Romanova<sup>1</sup>, D.S. Yankevich<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603950, Russia;

<sup>2</sup>Pavlovsk Central District Hospital; 24 Sovetskaya St., Pavlovo, Nizhny Novgorod Region 606103, Russia;

<sup>3</sup>Russian State Social University; 24 Losinoostrovskaya St., Moscow 129226, Russia;

<sup>4</sup>Novosibirsk Military Institute named after General of the Army I.K. Yakovlev of National Guard Troops of the Russian Federation; 6/2 Klyuch-Kamyshenskoe Plato St., Novosibirsk 630114, Russia;

<sup>5</sup>Yaroslavl State Medical University; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

<sup>6</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

<sup>7</sup>Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; Build. 2, 25 Petrovka St., Moscow 107031, Russia

**Contacts:** Aleksey Evgenyevich Khrulev [alexey\\_khrulev@mail.ru](mailto:alexey_khrulev@mail.ru)

Dysimmune polyneuropathies are the etiologically heterogeneous group of diseases with autoimmune damage to the peripheral nervous system. The rarity of these diseases doesn't exclude the possibility of their development or exacerbation in patients infected with SARS-CoV-2, which will require timely differential diagnosis and urgent specific therapy. The article summarizes current information on the mechanisms of development, clinical features, diagnosis and management of acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic.

**Key words:** COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, Guillain-Barré syndrome, disimmune polyneuropathies

**For citation:** Khrulev A. E., Shiyanova N. A., Sorokoumova S. N. et al. Acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):17–27. (In Russ). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.

## Введение

В настоящее время усилия мирового медицинского сообщества направлены на борьбу с инфекцией, вызванной представителем семейства коронавирусов SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Corona Virus 2), разработку универсальных схем этиотропной и патогенетической терапии, профилактику COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) и ее возможных осложнений. Несмотря на то что SARS-CoV-2 не является вирусом, первично тропным к клеткам нервной системы, доказана высокая вероятность развития при данной инфекционной патологии различных неврологических расстройств, в том числе дизиммунных полиневропатий (ПНП).

Дизиммунные полиневропатии представляют собой этиологически гетерогенную группу заболеваний с аутоиммунным поражением периферической нервной системы (ПНС). К острым дизиммунным ПНП относится синдром Гийена–Барре (СГБ) и его варианты в виде острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП), острой моторно-сенсорной аксональной невропатии (ОМСАН), острой моторной аксональной невропатии, синдрома Миллера Фишера (СМФ). Кроме того, СГБ включает редкие атипичные клинические варианты: фаринго-цервико-брахиальную форму, парапаретическую форму с избирательным вовлечением ног, лицевою диплегию или парез отводящих нервов в сочетании с парестезиями, сенсорный атактический вариант, вариант с пандизавтономией [1]. Спектр хронических дизиммунных ПНП включает хроническую воспалительную демиелинизирующую поли (радикуло) невропатию (ХВДП), мультифокальную моторную невропатию (ММН) и парапротеинемические ПНП [2].

Дизиммунные ПНП формально относятся к редкой патологии [3]. Так, СГБ встречается с частотой 0,89–1,89 случая на 100 тыс. населения в мире в год, СМФ описывается примерно в 1 % всех случаев СГБ [4]. Заболеваемость ХВДП составляет 0,7–1,6 случая на 100 тыс. в год, распространенность – 4,8–8,9 случая на 100 тыс. населения [3]. В условиях пандемии COVID-19 ожидается рост заболеваемости дизиммунными ПНП. Патогенетическим обоснованием для такого предпо-

ложения служит средство вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), имеющимся не только в дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системах, но и на поверхности клеток ПНС.

Помимо особенностей патогенеза и клинических проявлений дизиммунных ПНП, ассоциированных с COVID-19, отдельный интерес представляет тактика ведения пациентов с ранее установленным диагнозом хронических дизиммунных ПНП, проводимой иммуносупрессивной терапией и развившейся COVID-19.

В обзоре сознательно не затрагивалась обширная проблема эффективности, показаний, противопоказаний и переносимости иммунизации против SARS-CoV-2 у пациентов с острыми и хроническими дизиммунными ПНП ввиду недостаточной достоверности и противоречивости имеющихся в литературе данных, недостаточной изученности особенностей патогенеза поствакцинальных осложнений после применения различных имеющихся и появляющихся в употреблении новых вакцин как в целом в популяции, так и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

**Целью** данного **систематического обзора** явилось обобщение актуальной информации, касающейся развития и особенностей течения острых и хронических дизиммунных ПНП в условиях пандемии COVID-19. Проанализированы полнотекстовые и реферативные электронные базы данных Scopus и Web of Science и следующие поисково-информационные источники: научная поисковая система PubMed по базам Medline; издательские продукты Elsevier & Springer; поисковые системы PubMed Central; BioMed Central; Free Medical Journals; SSRN; библиографическая база данных Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «COVID-19», «coronavirus infection/коронавирусная инфекция», «SARS-CoV-2», «Guillain-Barré syndrome/синдром Гийена–Барре», «disimmune neuropathy/дизиммунная невропатия».

## Патогенетические аспекты поражения ПНС при инфицировании SARS-CoV-2

Точные патогенетические аспекты поражения ПНС при инфицировании SARS-CoV-2 до конца

не изучены. Обсуждаются 2 наиболее вероятных основных механизма развития клинической картины ПНП при COVID-19: прямое вирусное влияние на клетки ПНС или *vasa nervorum* и их вторичное повреждение активированными аутоиммунными клетками.

Первым был описан механизм прямого вирусного поражения с последующим ретроградным аксональным проникновением в ПНС. Данный механизм реализуется через сходство SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ-2, которые представлены во многих органах и тканях организма человека, в том числе и в клетках ПНС [5]. Наибольшая плотность рецепторов АПФ-2 регистрируется на поверхности клеток эндотелия мелких сосудов, в том числе *vasa nervorum*. Поражение эндотелия, опосредованное SARS-CoV-2, позволило отдельным авторам сделать вывод о ведущей роли гематогенного пути поражения ПНС при COVID-19 и его участии в развитии дизиммунных ПНП [6–8]. Вирус также может взаимодействовать с ганглиозидами мембран аксонов и дендритов при помощи сиаловых кислот [9, 10], что приводит к прямому повреждению нервного волокна и попаданию аутоантигенов в системный кровоток. Ряд антигенов SARS-CoV-2 могут иметь строение, близкое к белкам нервной системы, например, к молекуле клеточной адгезии NCAM1. Подобная мимикрия антигенов SARS-CoV-2 может служить основой перекрестных аутоиммунных реакций с аутоагрессией в отношении клеток ПНС [11].

Другим важным механизмом возникновения острых дизиммунных ПНП является вторичное аутоиммунное повреждение, в том числе на фоне развития «цитокинового шторма». SARS-CoV-2 способен инфицировать антигенпрезентирующие клетки [12], а также лимфоциты, что способствует выделению большого количества ряда цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 2, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.) [13]. Повышенное выделение цитокинов может усиливать прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на клетки ПНС и приводить к развитию вторичного дизиммунного поражения [14–16]. M. Azis и соавт. (2020) обнаружили, что при поражении ПНС на фоне COVID-19 наиболее значительно повышался уровень ИЛ-6, что может свидетельствовать о ведущей роли именно этого цитокина в развитии острых дизиммунных ПНП. Данный факт позволяет не только рассматривать указанный медиатор в качестве биомаркера тяжести течения COVID-19, но и использовать его для прогнозирования развития острых дизиммунных ПНП при тяжелом клиническом течении COVID-19 [17, 18]. Учитывая значительную роль ИЛ-6 в патогенезе дизиммунной ПНП на фоне COVID-19, обсуждается возможность применения тоцилизумаба, препарата рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, при развитии данного состояния. Тоцилизумаб в настоящее время применяют в качестве патогенетической терапии таких

аутоиммунных состояний, как ревматоидный артрит и АНЦА-ассоциированные васкулиты. При COVID-19 тоцилизумаб может назначаться при ухудшении течения заболевания в фазу начала «цитокинового шторма» (3–14-е сутки) до развития бактериальных инфекционных осложнений с учетом клинических и лабораторных данных [2, 19]. Предполагается, что препарат может быть рассмотрен в качестве компонента иммуносупрессивной терапии в случае тяжелого течения COVID-19, ассоциированной с развитием острых дизиммунных ПНП [17].

Таким образом, поражение ПНС при инфицировании SARS-CoV-2 возможно как в результате прямого вирусного воздействия на нервное волокно и эндотелий сосудов нервов, так и за счет не прямой активации дизиммунных реакций, что, в свою очередь, является вероятной причиной развития у пациентов с COVID-19 острых дизиммунных ПНП, а также обострения у них уже ранее имевшихся заболеваний при хронических дизиммунных ПНП.

### Острые дизиммунные ПНП как осложнение COVID-19

Синдром Гийена–Барре – синдром остро возникшей поли (радикуло) невротии, в патогенезе которого определяющую роль играют аутоиммунные механизмы [20]. Клиническая, инструментальная и лабораторная характеристики подтипов СГБ хорошо описаны в учебных пособиях и руководствах [20–22] и здесь не приводятся.

Важным звеном патогенеза острой дизиммунной ПНП считается феномен молекулярной мимикрии, способствующий формированию аутоагрессивных клеток в ответ на попадание в организм инфекционного агента. Манифестацию СГБ при COVID-19 связывают с обнаруженными перекрестными реакциями между S-белком SARS-CoV-2 и NCAM1, а также, возможно, с ганглиозидами ПНС [11].

К настоящему времени у больных COVID-19 описаны все варианты СГБ; преобладают публикации с описанием клинических случаев развития ОВДП, ОМСАН и СМФ. Точных сведений о частоте встречаемости различных вариантов СГБ на фоне COVID-19 не приводится [23–25]. В большинстве публикаций авторы указывают срок 8–14 сут от момента установления диагноза COVID-19 как наиболее вероятный период развития описанных подтипов острых дизиммунных ПНП [26–29]. Возможны как более ранние, так и более поздние сроки манифестации СГБ; описаны случаи развития СГБ на фоне длительно текущей (более 3 нед) тяжелой COVID-19. Указывается на вероятность развития СГБ на фоне бессимптомного течения COVID-19 [26, 30].

Первое сообщение о сочетании СГБ и инфицирования SARS-CoV-2 опубликовали H. Zhao и соавт. 1 апреля 2020 г. Они представили клинический случай

(от 23 января 2020 г.) развития ОВДП у женщины 61 года, вернувшейся из Уханя (очага инфекции) в январе 2020 г. Интересно, что клиника собственно COVID-19 манифестировала через 7 дней после развития ОВДП. Данные о генезе инфекционного заболевания были подтверждены наличием РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Подобный случай сочетания СГБ и COVID-19 на момент публикации был зарегистрирован впервые, и авторы поставили под сомнение наличие причинно-следственной связи между этими диагнозами [31]. 11 и 24 апреля 2020 г. Z. Sedaghat и соавт. опубликовали описание 2 случаев развития ОМСАН: у мужчины 65 лет (на 14-й день COVID-19) и женщины 70 лет (за 3 дня до развития респираторного синдрома и развернутой клинической картины вирусной инфекции). Авторы впервые высказали мнение о взаимосвязи событий и дизиммунном характере ПНП при COVID-19 [28, 29].

J.B. Caress и соавт. (2020) проанализировали 37 описаний случаев СГБ, ассоциированных с COVID-19, и пришли к выводу о том, что клиническая симптоматика, а также тяжесть течения этой дизиммунной ПНП у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов и у пациентов без COVID-19 существенно не различаются [32]. По данным другого анализа 42 описаний СГБ у пациентов с COVID-19, все пациенты имели достаточно типичную картину заболевания: симметричность поражения отмечалась в 71,0 % случаев, тетрапарез — в 64,3 %, нижний парапарез — в 11,9 %, арефлексия — в 80,9 %, сенсорные нарушения — в 66,7 %, поражение лицевого нерва — в 38,1 % (у 4 из 5 имелась *diplegia facialis*). Острая пандизавтономия была выявлена у 19,5 % пациентов [33].

Белково-клеточная диссоциация в цереброспинальной жидкости отмечалась в 76 % случаев, а демиелинизация по данным электронейромиографии (ЭНМГ) — в половине случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19. Тесты на SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости во всех случаях оказывались отрицательными [32].

Синдром Миллера Фишера является одним из клинических вариантов СГБ и характеризуется наличием офтальмоплегии, мозжечковой атаксии и арефлексии [34]. В настоящее время в литературе имеется несколько сообщений о развитии СМФ на фоне COVID-19 [35–38]. Первая публикация принадлежит С. Gutiérrez-Ortiz и соавт., описавшим 17 апреля 2020 г. 2 случая СМФ у пациентов 39 и 50 лет. Данные были подтверждены положительными результатами определения РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистых оболочек методом ПЦР при отрицательных результатах ПЦР ликвора. В своей статье авторы предположили наличие аберрантного иммунного ответа у пациентов с COVID-19 и дизиммунный характер описанной неврологической симптоматики. Выводы основывались на клинических

данных и подтверждены лабораторными: в сыворотке крови пациентов были обнаружены IgG к ганглиозиду GQ1b [25]. Позднее, 28 мая 2020 г., J.E. Lantos и соавт. описали случай развития клинических проявлений СМФ на 5-й день течения COVID-19. Факт инфицирования SARS-CoV-2 был также подтвержден положительными тестами на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом ПЦР, однако анти-GQ1b-антитела не были обнаружены, диагноз СМФ был установлен клинически. Авторы предположили, что клиническая картина и патогенез описанных неврологических расстройств были обусловлены не аутоиммунными реакциями, а нейротропизмом SARS-CoV-2 и его взаимодействием с рецептором АПФ-2 клеток ПНС [37]. Ряд авторов указывают на то, что вывод J.E. Lantos и соавт. (2020) может быть ошибочен, так как известно, что при СМФ антитела к ганглиозидам выявляются в 80–95 % случаев, и отрицательный результат не исключает иммунной природы данного синдрома [34, 38].

Вопрос выбора терапии СМФ до начала пандемии COVID-19 не был окончательно решен, поскольку низкая частота встречаемости СМФ не позволяла провести контролируемые исследования. В соответствии с современными принципами терапии СГБ принято назначать иммуноглобулины не позднее 2–4 нед от начала заболевания, что нашло отражение и в клинической практике ведения пациентов с СМФ и COVID-19 [39].

В подавляющем большинстве случаев (87,5 %) в качестве патогенетической терапии СГБ на фоне COVID-19 использовались иммуноглобулины, существенно реже (в 5 % случаев) — плазмаферез. Восстановление наблюдалось в первые 8 нед после манифестации СГБ [32]. Был отмечен 1 летальный исход вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности [40].

Существенным фактором, осложняющим своевременность диагностики СГБ у пациентов с COVID-19, является схожесть клинических симптомов самого вирусного заболевания и острой дизиммунной ПНП как его осложнения. В частности, тяжелое течение COVID-19 сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью и генерализованной мышечной слабостью, что может в равной мере отражать как увеличение объема поражения легких, так и появление клинической картины СГБ. С целью своевременной дифференциальной диагностики СГБ рекомендовано обращать внимание на следующие признаки: СГБ начинается преимущественно остро и нарастает во времени; для большинства форм характерно вовлечение черепных нервов.

Еще одним фактором, затрудняющим своевременность диагностики СГБ, является дифференциальная диагностика ассоциированной с COVID-19 дизиммунной ПНП как с полиневропатиями/миопатиями

критических состояний, так и с поражением мышц, вероятно, вызванным самим SARS-CoV-2 [41]. Обращается внимание на то, что клинически при ПНП критических состояний (в отличие от дизиммунных ПНП) крайне редко отмечается вовлечение черепных нервов [42]. В сложных диагностических случаях показана люмбальная пункция (для СГБ характерна белково-клеточная диссоциация в цереброспинальной жидкости), а также проведение ЭНМГ для уточнения уровня поражения и паттерна повреждения нервов [43]. При ПНП критических состояний ЭНМГ выявляет аксональное повреждение при отсутствии признаков миелопатии, что важно учитывать при дифференциальной диагностике с СГБ [42]. Дифференциальной диагностике помогают и лабораторные исследования. Так, во всех доступных в литературе случаях поражения мышц на фоне COVID-19 отмечено значительное повышение активности ферментов креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы [41], что также может быть использовано при дифференциальной диагностике данных состояний.

Большое значение у больных COVID-19 имеет также дифференциальный диагноз дизиммунной ПНП и лекарственно-индуцированной ПНП. За время пандемии для лечения COVID-19 использовалось множество вариантов экспериментальной терапии и препаратов с потенциально нейротоксическим эффектом. Оценить в полном объеме все предложенные схемы лечения и их вероятное нейротоксическое действие не представляется возможным, поэтому будут рассмотрены только наиболее часто применявшиеся лекарственные средства. Так, систематическое использование гидроксихлорохина, в том числе у пациентов с COVID-19, может приводить к формированию проксимальных миопатий вследствие длительного блокирования калиевых каналов [44]. Факторами риска в этом случае выступают пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии почек. Важным диагностическим моментом является обратимость клинической картины после отмены препарата [44]. В доступной литературе у больных COVID-19 не было описано случаев лекарственной токсичности в виде острой мышечной слабости на фоне применения фавипиравира, лопинавира, ритонавира, умифеновира [45]. В то же время результаты наблюдения за пациентами с другими вирусными инфекциями показывают, что лопинавир и ритонавир (в отличие от рибавирина) способны вызвать ПНП [46].

В целом в настоящее время недостаточно информации для того, чтобы сделать окончательные выводы о механизмах, частоте встречаемости и сроках развития СГБ у пациентов с COVID-19. Необходимо сохранять настороженность в отношении возможного развития различных подтипов острых дизиммунных ПНП у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, особенно при высоких уровнях ИЛ-6 и тяжелом течении COVID-19 [22, 47–49].

### Особенности ведения пациентов с впервые диагностированными хроническими дизиммунными ПНП в условиях пандемии COVID-19

Клинические и электронейрофизиологические характеристики типичной и атипичных (преимущественно дистальная демиелинизирующая симметричная невропатия; асимметричная мультифокальная демиелинизирующая сенсорная и моторная невропатия (синдром Льюиса–Самнера); изолированная моторная форма; изолированная дистальная сенсорная форма; изолированная сенсорная форма с вовлечением только чувствительных корешков спинномозговых нервов) форм ХВДП хорошо описаны в статьях, учебниках и руководствах [2, 20, 50] и здесь приводиться не будут. Следует также отметить, что в настоящее время ряд авторов причисляют к ХВДП и такую патологию, как хроническая атаксическая сенсорная невропатия с офтальмоплегией, IgM парапротеином, холодowymi агглютинами и антителами к дисиалосилу (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, M-protein, Agglutination Disialosyl antibodies syndrome, CANOMAD) [2].

14 апреля 2020 г. Американская ассоциация нервно-мышечной и электродиагностической медицины (The American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, AANEM) опубликовала единственные на момент написания обзора рекомендации по диагностике и ведению пациентов с хроническими дизиммунными ПНП в условиях пандемии COVID-19 [3]. Согласно рекомендациям AANEM 2020 г., диагностировать ХВДП необходимо в максимально ранние сроки, так как в связи с вероятным прогрессированием аксонального повреждения задержка терапии может привести к ухудшению прогноза. Отдельно подчеркивается, что у пациентов с медленным прогрессированием клинической картины и умеренным неврологическим дефицитом своевременная диагностика может быть затруднена [3]. В условиях пандемии COVID-19 необходимо оценить соотношение риска посещения медицинского учреждения пациентом и срочности проведения диагностических мероприятий. Согласно рекомендациям, всем пациентам с впервые выявленной хронической дизиммунной ПНП в настоящее время предлагается срочная оценка неврологического статуса в амбулаторных условиях. В зависимости от эпидемиологической ситуации для проведения консультации и оценки состояния пациента могут быть использованы телемедицинские технологии [3]. В качестве важного инструмента удаленного обследования предлагается использовать такие шкалы, как INCAT (шкала инвалидизации при воспалительных невропатиях; Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) [51], ONLS (шкала общих ограничений при невропатии; Overall Neuropathy Limitation Scale) [52], I-RODS (шкала инвалидизации при воспалительной невропатии, построенная с помощью Раш-анализа; Inflammatory

Rasch-built Overall Disability Scale) [53], эквивалент для ММН – MMN-RODS (шкала инвалидизации, построенная с помощью Раш-анализа; Rasch-built Overall Disability Scale) [54]. Представленные шкалы по своей сути являются опросниками и удобны для самостоятельного заполнения пациентами или заполнения при помощи медицинского работника с привлечением телемедицинских технологий. Дополнительная оценка силы проксимальной мускулатуры рук, проприоцепции и баланса также может быть осуществлена в дистанционном формате с использованием видеосвязи путем определения способности пациента поднимать руки над головой, располагать их на задней поверхности шеи, стоять на стуле, ходить на небольшое расстояние, выполнять координаторные пробы.

В условиях пандемии для подтверждения впервые выявленной хронической дизиммунной ПНП (ХВДП, ММН и анти-MAG невропатии) в случае тяжелого течения заболевания достаточно использовать рутинные анализы и данные ЭНМГ. Отдельно указывается на отсутствие необходимости в дополнительных обследованиях, если предшествовавшие результаты достаточны для постановки диагноза. В случае развития типичной клинической картины ХВДП рекомендуется начинать лечение без проведения ЭНМГ. При легком и умеренном течении заболевания решение вопроса о необходимости проведения дополнительных исследований должно приниматься исходя из эпидемиологической обстановки [55]. Атипичные формы ХВДП с быстрым прогрессированием, напротив, являются показанием для неотложного проведения ЭНМГ, особенно при мультифокальном поражении, как при синдроме Льюиса–Самнера [55, 56].

В условиях пандемии COVID-19 при первичном обращении пациента с ХВДП и ММН авторами рекомендован максимально быстрый подбор схемы высокодозной внутривенной иммунотерапии иммуноглобулином класса G (ВВИТ) в стационарных условиях с последующей ранней выпиской пациента и продолжением иммуноглобулинотерапии в домашних условиях. Для анти-MAG невропатии позиция AANEM с назначением лечения остается неопределенной. Для пациентов с ХВДП в качестве терапии 2-й линии может также использоваться плазмаферез (при его наличии) или глюкокортикостероиды (ГКС). Для всех рассмотренных типов хронических дизиммунных ПНП рекомендуется избегать назначения цитостатиков [55]. У пациентов с впервые установленным диагнозом решение о тактике лечения должно приниматься исключительно на основе тяжести клинических проявлений. Необходимы соблюдение мер профилактики COVID-19, организация амбулаторных инфузионных центров или введение иммуноглобулинов в домашних условиях, соблюдение рекомендаций по социальному дистанцированию и использованию средств индивидуальной защиты.

Данные о необходимости другой специфической терапии впервые диагностированных хронических дизиммунных ПНП в условиях пандемии COVID-19, в том числе ритуксимаба, в настоящее время в литературе отсутствуют.

Таким образом, в случае подозрения на дебют ассоциированной с COVID-19 хронической дизиммунной ПНП необходимо провести тщательный клинический осмотр больного и дифференциальную диагностику с ПНП/миопатиями критических состояний и лекарственно-индуцированными ПНП. Желательным является тестирование пациентов с применением валидизированных опросников, в том числе с возможным использованием дистанционных технологий, для уточнения характеристик симптомов заболевания. В сложных диагностических случаях необходимо проведение дополнительных лабораторных анализов и ЭНМГ, при этом при наличии явных признаков ХВДП рекомендовано максимально быстрое назначение терапии иммуноглобулинами или ГКС, по возможности в амбулаторном режиме. Использование цитостатиков не рекомендовано.

#### **Особенности ведения пациентов с ранее установленным диагнозом ХВДП при их заболевании COVID-19**

Хроническая демиелинизирующая поли (радикуло) невропатия чаще встречается у людей среднего и пожилого возраста, т. е. в группе, наиболее подверженной риску тяжелого течения COVID-19. Для всех пациентов с ХВДП рекомендовано динамическое наблюдение на предмет инфицирования SARS-CoV-2. Мониторинг и оценка тяжести состояния должны проводиться с использованием дистанционных технологий. В случае предшествовавшей терапии иммуносупрессантами пациенту должна быть дана рекомендация соблюдать самоизоляцию [55]. При появлении новых симптомов или ухудшении состояния, в том числе из-за инфицирования SARS-CoV-2, рекомендовано оценить их тяжесть и, при необходимости, пересмотреть схему терапии. При необходимости очного осмотра или стационарного лечения – соблюдать меры первичной профилактики.

В случае стабильного течения заболевания без поддерживающей терапии или на фоне терапии иммуноглобулинами наиболее оптимальным рекомендованным вариантом патогенетической терапии при ХВДП в условиях пандемии COVID-19 служит начало или продолжение ВВИТ в домашних условиях [55]. Считается, что подкожное введение иммуноглобулинов при ХВДП является не менее эффективным, чем внутривенное [57], но подкожное введение иммуноглобулинов при ХВДП/ММН практически не используется в Российской Федерации. Всем пациентам с клинически стабильной формой течения ХВДП (6 мес и более) рекомендуется решение вопроса о целесообразности продолжения иммуноглобулинотерапии. При развитии

ремиссии, согласно рекомендациям AANEM, предлагается снижение дозы иммуноглобулина при условии наличия возможности и проведения регулярного мониторинга состояния пациента с использованием телемедицинских технологий, обучения пациентов и лиц, осуществляющих уход, и немедленного обращения к лечащему врачу в случае любого ухудшения клинического статуса [55]. В случае приема пациентом ГКС в дозе свыше 10 мг/сут (из расчета преднизолона) существенно повышается риск госпитализаций и неблагоприятных исходов в случае заражения SARS-CoV-2 [58], в связи с чем может быть рекомендовано снижение дозы ГКС до указанных значений с последующим динамическим наблюдением [55]. Применение пациентом инфузий ритуксимаба или прием цитостатиков на период пандемии должны быть приостановлены, особенно при отсутствии явного эффекта от терапии или при параллельном приеме препаратов 1-й линии [55]. Использование иммуносупрессивной терапии вне контекста пандемии является спорным из-за отсутствия доказательной базы при ХВДП.

При нарастании (ухудшении) симптоматики ХВДП необходимо пересмотреть терапию; рассмотреть вопрос о повышении дозы ГКС или возобновлении введения иммуноглобулинов. В случае рефрактерности к препаратам 1-й линии у пациентов с установленным наличием антител к ганглиозидам и отсутствием инфицирования SARS-CoV-2 возможно принятие решения об использовании ритуксимаба с учетом противопоказаний и явном преобладании потенциальной пользы над рисками проводимой терапии [59].

При подозрении на развитие COVID-19 у пациента с ранее установленным диагнозом ХВДП, находящегося на поддерживающей терапии иммуноглобулинами, следует отложить иммуноглобулинотерапию в случае технической невозможности ее проведения. Данные ограничения согласуются со стандартной клинической практикой, когда гриппоподобные симптомы являются противопоказаниями для начала и продолжения введения иммуноглобулинов. Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют рекомендации по определению оптимального временного интервала возобновления патогенетической терапии ХВДП после COVID-19 [55]. Использование плазмафереза в случае инфицирования пациента SARS-CoV-2 не является оправданным [55].

### Особенности ведения пациентов с ММН в условиях пандемии COVID-19

Мультифокальная моторная невропатия является множественной моторной нодопатией, протекающей с изолированным асимметричным поражением только двигательных волокон периферических нервов. Типичны следующие характеристики: медленно или «ступенчато» прогрессирующая на протяжении не менее 1 мес фокальная асимметричная слабость мышц конечностей

за счет вовлечения по крайней мере 2 разных периферических нервов; преимущественное вовлечение верхних конечностей; частое (более чем у 50 % пациентов) наличие фасцикуляций и крампи; отсутствие чувствительных расстройств; отсутствие поражения черепных нервов; наличие достоверных блоков проведения в нетипичных для компрессии участках нервов при электрофизиологических исследованиях; отсутствие белково-клеточной диссоциации в ликворе. Характерно повышение уровня IgM к ганглиозиду GM1 в сыворотке крови. Дифференциальная диагностика ММН и ХВДП крайне важна, так как применяемый при лечении ХВДП преднизолон не только неэффективен при ММН, но и может ухудшить состояние пациента [60].

Вопрос о тактике ведения пациентов с ММН во время пандемии остается малоизученным, однако рекомендованные подходы к наблюдению пациентов соответствуют таковым при ХВДП [56]. ВВИТ никоим образом не должна прерываться, откладываться или отменяться, так как является существенной для прогноза течения основного заболевания. В условиях пандемии COVID-19 пациентам с ММН целесообразны максимально ранний переход от внутривенного к подкожному введению иммуноглобулинов и тщательный мониторинг клинического статуса пациента. В случае недоступности подкожного введения иммуноглобулина необходимо продолжить внутривенное его введение с соблюдением всех мер предосторожности во время пребывания пациента в лечебном учреждении. При запланированной терапии ММН ритуксимабом или циклофосфамидом в условиях стационара рекомендуется оценить соотношение риска и пользы отсроченного лечения. Также рекомендуется оценить уровни CD19- и CD20-лимфоцитов перед введением ритуксимаба, поскольку среди побочных эффектов последнего отмечаются истощение пула В-клеток у 70–80 % больных и снижение уровней иммуноглобулинов в сыворотке [59].

### Пациенты с парапротеинемическими ПНП: особенности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19

Парапротеинемические ПНП – гетерогенная группа хронических дизиммунных ПНП, ассоциированных с секрецией парапротеина (парапротеинемией), которая, в свою очередь, характеризуется бесконтрольной пролиферацией определенного клона плазматических клеток (клеток В-лимфоидного ряда) с выработкой ими моноклонального гамма-глобулина (парапротеина). Моноклональная гаммапатия может быть сопряжена с относительно доброкачественным состоянием, и в таком случае она обозначается как моноклональная гаммапатия неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS). В других случаях моноклональная гаммапатия ассоциирована со злокачественными лимфопролиферативными

заболеваниями, такими как множественная миелома, солитарная плазмоцитома, макроглобулинемия Вальденстрема, криоглобулинемия, первичный амилоидоз, а также с POEMS-синдромом (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, Skin Changes, POEMS). В настоящее время выделяют также хроническую ПНП, сопряженную с моноклональной IgM-гаммапатией с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (анти-MAG невропатия, anti-Myelin Associated Glycoprotein). Отдельное место в ряду парапротеинемических ПНП занимает POEMS-синдром.

К настоящему времени опубликованы немногочисленные работы отдельных авторов по тактике ведения пациентов с MGUS и POEMS-синдромом в условиях пандемии COVID-19 [61]. Особенности ведения остальных форм парапротеинемических ПНП при COVID-19 остаются практически неизученными.

На момент написания обзора считается, что COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями и пациентов с MGUS увеличивает показатели летальности [62]. К настоящему времени опубликовано единственное исследование, посвященное течению COVID-19 у пациентов с установленным диагнозом MGUS. MGUS как вариант моноклональной гаммапатии связана с накоплением в сыворотке крови парапротеинов, поэтому, несмотря на свою «доброкачественность», способна приводить к сопутствующим иммунологическим и коагуляционным нарушениям [63, 64]. Тем не менее J.D. Gonzalez-Lugo и соавт. (2020), описав 7 случаев COVID-19 у пациентов с данной патологией, сделали вывод о том, что MGUS не является фактором, приводящим к тяжелому течению COVID-19. В данном исследовании единственный летальный исход был связан с наличием множественных факторов риска [65]. При подозрении на MGUS проведение ЭНМГ целесообразно для первичной постановки диагноза, в случае наличия явной клинической картины исследование следует отложить до улучшения эпидемиологической ситуации, так как метод не позволяет дифференцировать парапротеинемические ПНП между собой и не влияет на тактику ведения больного [55].

IgM-анти-MAG невропатия является демиелинизирующей симметричной дистальной ПНП преимущественно с расстройствами глубокой чувствительности и сенсорной атаксией. Парез в дистальных отделах конечностей выражен незначительно. Замедление проведения по нервам выражено слабо, однако дистальная латентность моторного ответа увеличена значительно. Следует отметить, что у пациентов с такой формой ХВДП, как дистальная приобретенная демие-

линизирующая симметричная невропатия, также нередко обнаруживается парапротеин IgM в сыворотке крови и отмечается повышение дистальной латентности двигательного ответа. Однако IgM-анти-MAG невропатия в настоящее время отграничивается от этой формы ХВДП во многом в связи с иным ответом на иммунотерапию [2].

В настоящее время нет убедительных данных о тактике ведения пациентов с анти-MAG невропатией в условиях пандемии COVID-19. При установленном диагнозе в качестве лечения 1-й линии рекомендуется проведение иммуноглобулинотерапии. При редко встречающихся ХВДП-подобных фенотипах анти-MAG невропатии рекомендуется применение иммуноглобулинов и плазмафереза [55].

POEMS-синдром характеризуется прогрессирующей хронической демиелинизирующей сенсорно-моторной поли(радикуло)невропатией, и его часто ошибочно принимают за ХВДП. Основными клиническими проявлениями данного синдрома являются ПНП, органо-мегалия, эндокринопатия, наличие моноклонального протеина и кожных изменений. Данная форма парапротеинемической ПНП встречается редко, однако каждый пациент с диагнозом ХВДП и недостаточным ответом на патогенетическую терапию должен рассматриваться как возможный пациент с POEMS-синдромом. По мнению A. Dispenzieri (2019), оптимальной схемой терапии пациентов с POEMS-синдромом является назначение ГКС, цитостатиков и бортезомиба [66, 67]. При необходимости назначения ГКС стоит отдавать предпочтение пульс-терапии, так как это уменьшает сроки лечения и снижает риск возможного инфицирования SARS-CoV-2 в условиях стационара. При необходимости увеличения суточной дозы ГКС следует учитывать рост риска тяжелой коинфекции SARS-CoV-2. Выбор тактики должен зависеть от тяжести заболевания и фактических рисков ухудшения функционального состояния при их отмене [68, 69].

### Заключение

В обзоре обобщены имеющиеся данные об особенностях течения и ведения пациентов с различными формами острых и хронических дизиммунных ПНП в условиях пандемии COVID-19. В целом тактика диагностики и ведения пациентов с острыми и хроническими дизиммунными невропатиями в эпоху COVID-19 не должна отличаться от той, что использовалась до пандемии. В лечении следует отдавать предпочтение высокодозной внутривенной иммунотерапии. При хронических дизиммунных ПНП не следует отменять или изменять подобранную схему патогенетической терапии, поддерживающую ремиссию.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ризванова А.С., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики. Альманах клинической медицины 2020;(48):56–64. [Rizvanova A.S., Grishina D.A., Suponeva N.A. Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: difficulties. Almanakh klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine 2020;(48):56–64. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-007.
2. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90(9):981–7. PMID: 30992333. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314.
3. Ryan M., Ryan S.J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: considerations for diagnosis, management, and population health. Am J Manag Care 2018;24(17 Suppl):S371–9.
4. Ситкали И.В., Колоколов О.В. Синдром Гийена–Барре. Медицинский научно-практический журнал 2019;(11):49. [Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Guillain–Barré syndrome. Medicinskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal = Medical Scientific and Practical Journal 2019;(11):49. (In Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2019.59.53.012.
5. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20<sup>th</sup> anniversary of the discovery of ACE2. Circulation Res 2020;126(10):1456–74. PMID: 32264791. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
6. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS corona virus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004;203(2):631–7. PMID: 15141377. DOI: 10.1002/path.1570.
7. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). J Med Virol 2020;92(7):699–702. PMID: 32314810. DOI: 10.1002/jmv.25915.
8. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci 2020;11(7):995–8. PMID: 32167747. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
9. Cutillo G., Saariaho A.H., Meri S. Physiology of gangliosides and the role of antiganglioside antibodies in human diseases. Cell Mol Immunol 2020;17(4):313–22. PMID: 32152553. DOI: 10.1038/s41423-020-0388-9.
10. Tortorici M.A., Walls A.C., Lang Y. et al. Structural basis for human corona virus attachment to sialic acid receptors. Nat Struct Mol Biol 2019;26(6):481–9. PMID: 31160783. DOI: 10.1038/s41594-019-0233-y.
11. Morsy S. NCAM protein and SARS-CoV-2 surface proteins: In-silico hypothetical evidence for the immunopathogenesis of Guillain–Barré syndrome. Med Hypotheses 2020;145:110342. PMID: 33069093. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110342.
12. Park M.D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? Nat Rev Immunol 2020;20(6):351. PMID: 32303696. DOI: 10.1038/s41577-020-0317-2.
13. Zhang B., Zhou X., Zhu C. et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. Front Mol Biosci 2020;7:157. PMID: 32719810. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157.
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;28:395(10229):1033–4. PMID: 32192578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
15. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. Virologica Sinica 2020;35(3):266–71. PMID: 32125642. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
16. Bohmwald K., Gálvez N., Ríos M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Front Cell Neurosci 2018;12:386. PMID: 30416428. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
17. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol 2020;92(11):2283–5. PMID: 32343429. DOI: 10.1002/jmv.25948.
18. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor Persp Biol 2014;6(10):a016295. PMID 25190079. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
19. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 28 с. [Clinical protocol for the treatment of patients with the new corona virus infection COVID-19 who are inpatient treatment in medical organizations of the state health care system of the city of Moscow. Ed. by A.I. Khripun. Moscow: GBU NIIOZMM DZM, 2020. 28 p. (In Russ.)].
20. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – Телеком, 2019. 248 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2019. 248 p. (In Russ.)].
21. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013;7(1):4–11. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S. et al. Pathogenetic and prognostic role of autoantibodies to peripheral nerve gangliosides in Guillain–Barré syndrome. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2013;7(1):4–11. (In Russ.)].
22. Van den Berg B., van der Eijk A.A., Pas S.D. et al. Guillain–Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. Neurology 2014;82(6):491–7. PMID: 24415572. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000111.
23. Cappello F. COVID-19 and molecular mimicry: The Columbus’ egg? J Clin Neurosci 2020;77:246. PMID: 32389543. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.015.
24. Chew F.T., Ong S.Y., Hew C.L. Severe acute respiratory syndrome corona virus and viral mimicry. Lancet 2003;361(9374):2081. PMID: 32081636. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13652-5.
25. Hahn A.F. Guillain–Barré syndrome. Lancet 1998;352(9128):635–41. PMID: 9746040 DOI: 10.1016/S0140-6736(97)12308-X.
26. Camdessanche J.P., Morel J., Pozzetto B. et al. COVID-19 may induce Guillain–Barré syndrome. Rev Neurol 2020;176(6):516–8. PMID: 32334841. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.003.
27. Alberti P., Beretta S., Piatti M. et al. Guillain–Barré syndrome related to COVID-19 infection. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(4):e741. PMID: 32350026. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741.
28. El Otmani H., El Moutawakil B., Rafai M.A. et al. Covid-19 and Guillain–Barré syndrome: More than a coincidence! Rev Neurol 2020;176(6):518–9. PMID: 32359804. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.007.
29. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain–Barré syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. J Clin Neurosci 2020;76:233–35. PMID: 32312628. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.

30. Abdelnour L., Eltahir Abdalla M., Babiker S. COVID-19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *J Formosan Med Assoc* 2020;119(6):1119–20. PMID: 32354690. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.04.024.
31. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19(5):383–4. PMID: 32246917. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
32. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z. et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020;62(4):485–91. PMID: 32678460. DOI: 10.1002/mus.27024.
33. Uncini A., Vallat J.M., Jacobs B.C. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psych* 2020;91(10):1105–10. PMID: 32855289. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324491.
34. Cabrero F.R., Morrison E.H. Miller Fisher Syndrome. *StatPearls*, 2020. PMID: 29939539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507717/>.
35. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S. et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95(5):e601–5. PMID: 32303650. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619.
36. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020;95(5):221–3. PMID: 32358218. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009700.
37. Lantos J.E., Strauss S.B., Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. *Am J Neuroradiol* 2020;41(7):1184–6. PMID: 32467190. DOI: 10.3174/ajnr.A6609.
38. Fernández-Domínguez J., Ameijide-Sanluis E., García-Cabo C. et al. Miller-Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Neurol* 2020;267(9):2495–6. PMID: 32458195. DOI: 10.1007/s00415-020-09912-2.
39. Ахмадеева Л.Р., Мусакаева К.Р., Липатова Е.Е. Демиелинизирующее заболевание нервной системы – синдром Миллера Фишера с летальным исходом. *Пульс* 2018;20(7):49–52. [Akhmadeeva L.R., Musakaeva K.R., Lipatova E.E. Demyelinating disease of the nervous system – Miller Fisher syndrome with fatal exposure. *Puls = Pulse* 2018;20(7):49–52. (In Russ.)]. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-7-49-52.
40. Alberti P., Beretta S., Piatti M. et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(4):e741. PMID: 32350026. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741.
41. Keyhanian K., Umeton R.P., Mohit B. et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2020;577436. PMID: 33212316. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
42. McClafferty B., Umer I., Fye G. et al. Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients. *J Clin Neurosci* 2020;79:241–5. PMID: 33070904. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.058.
43. Galassi G., Marchioni A. Facing acute neuromuscular diseases during COVID-19 pandemic: focus on Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Belgica* 2020;120(5):1067–75. PMID: 32696312. DOI: 10.1007/s13760-020-01421-3.
44. Stein M., Bell M.J., Ang L.C. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000;27(12):2927–31. PMID: 11128688.
45. Ghasemiyeh P., Borhani-Haghighi A., Karimzadeh I. et al. Major neurologic adverse drug reactions, potential drug-drug interactions and pharmacokinetic aspects of drugs used in COVID-19 patients with stroke: a narrative review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:595–605. PMID: 32669846. DOI: 10.2147/TCRM.S259152.
46. Kim J.E., Heo J.H., Kim H.O. et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13(3):227–33. PMID: 28748673. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
47. Yuki N., Hartung H.P. Guillain-Barré syndrome. *New Engl J Med* 2012;366(24):2294–304. PMID: 22694000. DOI: 10.1056/NEJMra1114525.
48. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Mech F.G. et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: A case-control study. *Neurology* 1998;51(4):1110–5. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1110.
49. Hadden R.D., Karch H., Hartung H.P. et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;56(6):758–65. DOI: 10.1212/wnl.56.6.758.
50. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Periph Nerv Sys* 2010;15(1):1–9. PMID: 20433600. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x.
51. Breiner A., Barnett C., Bril V. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve* 2014;50(2):164–9. PMID: 24723454. DOI: 10.1002/mus.24207.
52. Graham R.C., Hughes R.A. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psych* 2006;77(8):973–6. PMID: 16574730. DOI: 10.1136/jnnp.2005.081547.
53. Van Nes S.I., Vanhoutte E.K., Van Doorn P.A. et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011;76(4):337–45. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318208824b.
54. Vanhoutte E.K., Faber C.G., van Nes S.I. et al. Rasch-built Overall Disability Scale for multifocal motor neuropathy (MMN-RODS©). *J Perif Nerv Sys* 2015;20(3):296–305. PMID: 26329270. DOI: 10.1111/jns.12141.
55. Rajabally Y.A., Goedee H.S., Attarian S., Hartung H.P. Management challenges for chronic dysimmune neuropathies during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve* 2020;62(1):34–40. PMID: 32311114. DOI: 10.1002/mus.26896.
56. Kassardjian C.D., Desai U., Narayanaswami P. et al. Practical guidance for managing electromyography requests and testing during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve* 2020;62(1):30–3. PMID: 32277763. DOI: 10.1002/mus.26891.
57. Van Schaik I.N., Bril V., van Geloven N. et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018;17(1):35–46. PMID: 29122523. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2.
58. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79(7):859–66. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
59. Dubbioso R., Nobile-Orazio E., Manganelli F. et al. Dealing with immune-mediated neuropathies during COVID-19 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurology (SIN), the Italian Society of Clinical Neurophysiology (SINC) and the Italian Peripheral Nervous System Association (ASNP). *Neurological Sci* 2020;41(6):1345–48. PMID: 32363507. DOI: 10.1007/s10072-020-04448-9.
60. Гончарова З.А., Ковалева Н.С. Мультифокальная моторная нейропатия. *Сибирское медицинское обозрение* 2017;(1):103. [Goncharova Z.A., Kovaleva N.S. Multifocal motor neuropathy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2017;(1):89–92. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-89-92.

61. Яковлев А.А., Тарабанова Е.С., Смочилин А.Г. и др. Парпротеинемическая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии: описание клинического случая и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2017;24(3):71–81. [Yakovlev A.A., Tarabanova E.S., Smochilin A.G. и др. Paraproteinemic polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: case description and literature review. Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova = The Scientific Notes of IPP-SPSMU 2017;24(3):71–81. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-71-81.
62. Mehta V., Goel S., Kabarriti R. et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York Hospital System. Cancer Discov 2020;10(7): 935–41. PMID: 32357994. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
63. Kristinsson S.Y., Tang M., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. Haematol 2012;97(6):854–8. PMID: 22180421. DOI: 10.3324/haematol.2011.054015.
64. Kristinsson S.Y., Fears T.R., Gridley G. et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Blood 2008;112(9):3582–6. PMID: 18559977. DOI: 10.1182/blood-2008-04-151076.
65. Gonzalez-Lugo J.D., Bachier-Rodriguez L., Goldfinger M. et al. A case series of monoclonal gammopathy of undetermined significance and COVID-19. Brit J Haematol 2020;190(3):e130–3. PMID: 32479664. DOI: 10.1111/bjh.16906.
66. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2019;94(7):812–27. PMID: 31012139. DOI: 10.1002/ajh.25495.
67. He H., Fu W., Du J. et al. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. Brit J Haematol 2018;181(1):126–8. PMID: 28146276. DOI: 10.1111/bjh.14497
68. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Resp Med 2020;8(4):420–2. PMID: 32085846. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
69. Jacob S., Muppidi S., Guidon A. et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert–Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci 2020;412:116803. PMID: 32247193. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116803.

#### Вклад авторов

А.Е. Хрулев, Н.А. Шиянова: планирование рукописи и структуры, сбор данных, анализ литературы, обсуждение, написание и редактирование текста рукописи;

С.Н. Сорокоумова, Д.С. Янкевич: обсуждение, редактирование текста рукописи;

Д.С. Касаткин, В.Н. Григорьева: анализ литературы, обсуждение, написание и редактирование текста рукописи;

К.М. Беляков, Е.С. Романова: написание и редактирование текста рукописи.

#### Authors' contributions

A.E. Khrulev, N.A. Shiyanova: article and structure planning, data collection, analysis of literature, discussion, article writing and editing;

S.N. Sorokoumova, D.S. Yankevich: discussion, article editing;

D.S. Kasatkin, V.N. Grigoryeva: analysis of literature, discussion, article writing and editing;

K.M. Belyakov, E.S. Romanova: article writing and editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Хрулев / A.E. Khrulev: <https://orcid.org/0000-0003-0169-3956>

Н.А. Шиянова / N.A. Shiyanova: <https://orcid.org/0000-0001-8346-9354>

С.Н. Сорокоумова / S.N. Sorokoumova: <https://orcid.org/0000-0001-8339-6597>

Д.С. Касаткин / D.S. Kasatkin: <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

В.Н. Григорьева / V.N. Grigoryeva: <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

К.М. Беляков / K.M. Belyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4768-1355>

Е.С. Романова / E.S. Romanova: <https://orcid.org/0000-0003-3724-1652>

Д.С. Янкевич / D.S. Yankevich: <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.12.2020. Принята к публикации: 29.03.2021.

Article received: 01.12.2020. Accepted for publication: 29.03.2021.