



Чернуха Т.Н.✉, Лихачев С.А., Ким И.Е., Ващилин В.В.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Клинический случай иммуноопосредованной аксональной полиневропатии после перенесенной COVID-19-инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Чернуха Т.Н. – концепция и дизайн исследования; Лихачев С.А. – редактирование; Ким И.Е. – обзор литературы; Ващилин В.В. – редактирование.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 13.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: tatkach@tut.by

Резюме

Механизмы развития и клинического течения полиневропатий в настоящее время широко изучены, однако остаются вопросы, требующие дополнительного внимания. В то же время новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, вызвавшая пандемию, представляет собой достаточно опасное заболевание с крайне вариательной клинической картиной, тяжесть симптомов может варьировать от легких до крайне тяжелых форм. Коронавирусная инфекция и ее роль в развитии поражения периферической нервной системы являются крайне актуальным направлением современной медицинской науки, однако на данный момент зафиксировано относительно мало доказанных случаев поражения периферических нервов у пациентов с COVID-19. В статье представлено описание клинического случая пациентки 71 года, у которой на фоне реконвалесценции двусторонней вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, развилось поражение периферической нервной системы в виде аксональной полиневропатии, моторно-сенсорная форма, с легким нижним дистальным парапарезом, сенсорными нарушениями.

Ключевые слова: аксональная полиневропатия, коронавирусная инфекция, моторно-сенсорная полиневропатия, иммуноопосредованная полиневропатия



Charnukha T.✉, Likhachev S., Kim I., Vashchilin V.

Republic Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Clinical Case of Immune-Mediated Axonal Polyneuropathy after COVID-19 Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Charnukha T. – study concept and design; Likhachev S. – editing; Kim I. – literature review; Vashchilin V. – editing.

Funding: the study was not sponsored.

Submitted: 13.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: tatkach@tut.by

Abstract

The mechanisms of development and clinical course of polyneuropathies are currently widely studied, however, there are issues that require additional attention. At the same time, the new coronavirus infection SARS-CoV-2, which has become a pandemic, is a rather dangerous disease, with an extremely variable clinical picture, the severity of symptoms can vary from mild to extremely severe forms of the course. The coronavirus infection and its role in the development of lesions of the peripheral nervous system is an extremely relevant area of modern medical science, but now there are relatively few proven cases of peripheral nerve damage in patients with COVID-19. A description of a 71-year-old patient who, against the background of convalescence of bilateral viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, developed damage to the peripheral nervous system in the form of axonal polyneuropathy, a motor-sensory form, with mild lower distal paraparesis, and sensory impairments, is presented.

Keywords: axonal polyneuropathy, coronavirus infection, motor-sensory polyneuropathy, immune-mediated polyneuropathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Полинейропатия (ПНП) – заболевание периферической нервной системы, развивающееся в результате диффузного поражения периферических нервов – их аксонов либо миелиновой оболочки [1]. В основе патогенеза ПНП аксонального типа лежит генерализованное повреждение осевых цилиндров периферических нервов. Согласно полученным данным, аксональная дегенерация – результат нарушения метаболизма нейрона вследствие недостаточной выработки энергии в митохондриях и/или нарушения аксонального транспорта [1, 2]. По результатам исследований доказано, что ПНП поражает от 1 до 3% населения вне зависимости от возраста, при этом значительно чаще отмечается наличие доказанных признаков ПНП у пациентов старше 50 лет (частота развития – 5–7%) [2]. Несмотря на то что аксональные сенсорно-моторные ПНП уже давно хорошо описаны, в ряде случаев сохраняются диагностические сложности, в частности это касается иммуноопосредованных форм аксональных ПНП [1–3]. В значительном числе клинических наблюдений данная форма ПНП

манифестирует с перенесенного инфекционного заболевания, что подтверждают многочисленные исследования [1–6].

Новая коронавирусная инфекция, распространившаяся из города Ухань в декабре 2019 года по всему миру, в итоге получила статус пандемии. На сегодняшний день известно, что данное заболевание вызывается одноцепочечным РНК-вирусом, который относится к группе коронавирусов [7, 8]. Доминирующими симптомами при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, являются повышение температуры тела, сухой кашель и утомляемость, однако при более подробном изучении всех клинических проявлений необходимо отметить выраженный полиморфизм симптомов и отсроченных последствий этого заболевания [7–9]. Так, одними из возможных нетипичных проявлений и последствий инфекции являются нервно-мышечные проявления заболевания – от полинейропатии Гийена – Барре до острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии [7, 9–12]. Анализ данных, посвященных исследованию взаимосвязи новой коронавирусной инфекции с неврологическими нарушениями, показал, что основные причины возникновения неврологических симптомов при инфекции могут быть обусловлены нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 или «цитокиновым штормом» [7–12]. В настоящее время проведено недостаточно исследований, посвященных изучению ассоциации новой коронавирусной инфекции с признаками поражения периферической нервной системы, также в научной литературе приведено крайне мало клинических наблюдений пациентов с аксональной ПНП, развившейся на фоне течения SARS-CoV-2 [7, 11].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., 71 год, была госпитализирована с жалобами на слабость в ногах, нарушение походки, чувство онемения, боли, покалывание в кистях, стопах и голени.

Анамнез заболевания

Заболела постепенно в течение 3 недель, когда почувствовала онемение в стопах, постепенно онемение распространилось до уровня колен, присоединилась слабость в ногах, стало тяжело ходить. Выполнены исследования амбулаторно: ЭМГ-признаки выраженного поражения сенсорных, в меньшей степени моторных, волокон нижних конечностей аксонального характера. На МРТ поясничного отдела позвоночника выявлены признаки дегенеративных изменений позвоночника: остеохондроз, спондилез, спондилоартроз, диффузная протрузия межпозвонкового диска L5–S1 до 3 мм. S-образный сколиоз. Начало заболевания связывает с перенесенной за 3 недели до начала первых симптомов коронавирусной инфекцией; стационарное лечение в инфекционной больнице: коронавирусная инфекция, двусторонняя внебольничная интерстициальная пневмония с 30% поражения легких. Бронхиальная астма, неаллергическая форма, средней степени тяжести, неконтролируемое течение. Эозинофилия. Очаговый пневмофиброз в обоих легких ДН 0-1. Синдром гиперкоагуляции, ассоциированный с COVID-19.

Соматический статус

Общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Кожные покровы, видимые слизистые без изменений. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная и суставная система без отклонений от нормы, движения в суставах



в полном объеме, безболезненны. Температура тела 36,6 °С. Пульс 70 уд/мин – ритмичный. АД 120/80 мм рт. ст. ИМТ 30,5, вес 86 кг. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные. Шумов нет. Число дыханий 16 в минуту. Дыхание везикулярное. Перкуторно звук ясный легочный. Хрипов нет. Язык влажный, не обложен. Зев не гиперемирован. Печень не увеличена. Желчный пузырь не определяется. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации, во всех отделах безболезненный. Перистальтика кишечника обычная. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул ежедневный. Мочеиспускание свободное.

Неврологический статус при поступлении

В сознании, ориентирована, адекватна. ЧН: зрачки D=S, нистагма нет, движения глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Рефлексов орального автоматизма нет. Сила в верхних конечностях 5 баллов. Сила в нижних конечностях проксимально 5 баллов, дистально снижена до 4 баллов. Мышечный тонус в руках не изменен, в нижних конечностях гипотония. Сухожильно-периостальные рефлексы на руках D=S, средней живости, коленные низкие, ахилловы рефлексы отсутствуют. Подошвенные низкие, брюшные рефлексы отсутствуют. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую, коленопяточную пробу выполняет удовлетворительно. Гипестезия в области пальцев кистей. Гипестезия на нижних конечностях с уровня нижней трети голени. Болезненность при пальпации нервных стволов верхних и в большей степени нижних конечностей. Суставно-мышечная чувствительность не нарушена. Менингеальных знаков нет. Походка в норме. Ограничение объема движения и болезненность при отведении правого плеча. Уплотнен шейный лордоз, напряжение паравертебральных мышц. Легкое ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника.

Таким образом, в клинической картине были выявлены следующие ведущие неврологические синдромы:

- синдром двигательных нарушений: периферический симметричный парепарез в ногах, преимущественно в дистальных отделах;
- синдром чувствительных нарушений по полиневритическому типу в ногах.

Дополнительные исследования

Общий анализ крови: $5,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 19%, моноциты – 12%, эозинофилы – 6%, п/я – 2%, с/я – 61%, эритроциты – $5,66 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 160 г/л, гематокрит – 47,8%, тромбоциты – $255 \times 10^{12}/\text{л}$, СОЭ – 8 мм/ч.

В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение РФ до 577 МЕ/мл, небольшое повышение холестерина до 6,72 ммоль/л, остальные показатели были в пределах нормальных значений: общий белок – 62,9 г/л, прямой билирубин – 1,5 ммоль/л, связанный билирубин – 9,1 ммоль/л, АСТ – 17,3 Е/л, АЛТ – 11,2 Е/л, мочевины – 7,9 ммоль/л, креатинин – 61,4 мкмоль/л, глюкоза – 4,51 ммоль/л, КФК – 38,9 Е/л, антистрептолизин – 60,7 МЕ/мл, СРБ – 0,41 мг/л, железо – 18,2 мкмоль/л, гаптоглобин – 1,48 г/л, ЛПВП – 1,62 ммоль/л, триглицериды – 2,14 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2.

В коагулограмме имелось повышение D-Dimer до 2056 ng/ml (норма до 250 ng/ml), АРТТ, PT-RecombiPlasTin-8, Thrombin Time, Fibrinogen в пределах нормальных значений. Из анамнеза известно, что повышение D-Dimer в остром периоде заболевания

COVID-19 достигало 4521 ng/ml, пациентка продолжала прием препарата ривароксабан в дозе 15 мг в сутки.

Выполнены УЗИ вен верхних и нижних конечностей – без особенностей. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения в области поджелудочной железы; УЗИ малого таза, УЗИ сердца – без патологии.

Рентгенография плечевого сустава в 1-й проекции: начальные дистрофические изменения в левом акромиально-ключичном сочленении.

Осмотрена ревматологом, диагноз: синдром гиперкоагуляции, ассоциированный с COVID-19. Симптом повышенного РФ.

Консультирована инфекционистом: аксональная полинейропатия, иммуноопосредованная после перенесенной COVID-19-инфекции.

При электронейромиографическом исследовании (ЭНМГ) верхних и нижних конечностей выявлены следующие изменения. Правый срединный нерв: двигательные волокна – амплитуда М-ответа запястье – 14,1 мВ, локоть – 12,8 мВ – норма ($N > 3,5$ мВ). Резидуальная латенция 3,2 мс – выше нормы ($N < 2,5$ м/с). Скорость на отрезке запястье – локоть – 52 м/с – норма ($N > 50$ м/с). Снижение скорости проведения импульса по двигательным волокнам большеберцового и малоберцового нервов (СПИ < 45 м/с). Значительное снижение амплитуды М-ответа с нижних конечностей. Таким образом, согласно результатам ЭНМГ имеется заинтересованность моторных волокон n. tibialis et peronealis аксонального характера. При оценке чувствительных волокон верхних конечностей амплитуда сенсорного ответа ulnaris r. 5 мкВ – ниже нормы, ulnaris l. – 7 мкВ – ниже нормы ($N > 7,5$ мкВ). Скорость распространения возбуждения 45 м/с – ниже нормы ($N > 50$ м/с). Таким образом, согласно результатам ЭНМГ имеется заинтересованность сенсорных волокон n. ulnaris dex et sin аксонального характера.

В стационаре проведено лечение: на фоне 3 сеансов плазмафереза эффекта не отмечалось, на 12-е сутки пребывания в стационаре состояние пациентки стало ухудшаться – присоединилось онемение кистей, которое нарастало. На 14-е сутки развился легкий дистальный парез в руках, степень пареза в дистальных отделах нижних конечностей выросла до умеренной. Выполнена ЭНМГ верхних и нижних конечностей: имеется отрицательная динамика, выросла степень поражения моторных и сенсорных волокон нижних конечностей. Был проведен курс внутривенного иммуноглобулина человека нормального (ВВИГ), лекарственный препарат – октагам из расчета 0,4 г на кг массы тела в сутки в течение 5 дней. На 5-е сутки на фоне терапии ВВИГ отмечена положительная динамика в неврологическом статусе в виде увеличения силы в кистях до 5 баллов, уменьшения степени выраженности чувствительных нарушений в конечностях. В течение 2 недель наблюдался регресс пареза в нижних конечностях. Пациентке наряду с патогенетической терапией назначались препараты тиоктовой кислоты внутривенно капельно, препараты – ингибиторы холинэстеразы – ипидакрин внутримышечно, прегабалин внутрь.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая развитие симптомов ПНП у пациентки после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, подострое развитие симптомов заболевания, синдрома двигательных нарушений в виде периферического пареза в ногах, чувствительных нарушений по полиневритическому типу в ногах, данные объективного обследования и инструментальных, лабораторных исследований, топический диагноз выглядит следующим



образом: поражение периферических нервов ног и рук. Отсутствие иных диагностических причин развития ПНП, таких как сахарный диабет, интоксикации, онкологические заболевания, наследственность и проч., позволяет предположить следующий клинический диагноз: аксональная полинейропатия, иммуноопосредованная после перенесенной COVID-19-инфекции, моторно-сенсорная форма, с тетрапарезом – легким верхним дистальным парапарезом, умеренным нижним дистальным парапарезом, сенсорными нарушениями. Реконвалесцент двусторонней вирусной пневмонии (COVID+) среднетяжелого течения. Бронхиальная астма, неаллергическая форма, средней степени тяжести, неконтролируемое течение. Очаговый пневмофиброз в обоих легких ДН 0-1. Синдром гиперкоагуляции, ассоциированный с COVID-19. Симптом повышенного РФ.

Ранее в других клинических исследованиях было доказано, что SARS-CoV-2 имеет тропизм к нервной ткани и, как и другие разновидности коронавируса, может запускать аутоиммунные демиелинизирующие процессы [13–18]. Врачам необходимо обратить внимание на то, что выраженная утомляемость наряду со снижением мышечной силы у пациентов с SARS-CoV-2 может быть симптомом неврологического осложнения новой коронавирусной инфекции [13, 14]. Кроме того, в литературе описано развитие синдрома Миллера Фишера и Гийена – Барре, ассоциированного с коронавирусной инфекцией [15, 16]. В основе ПНП лежит, как предполагается, аутоиммунный процесс, возникающий вследствие перенесенной инфекции [19]. На ранних этапах исследования клинических проявлений SARS-CoV-2 указывалось, что новый коронавирус поражает преимущественно престарелых и пожилых лиц, значительно реже – молодых взрослых, и лишь казуистические случаи отмечались у детей. Однако на фоне распространения пандемии стало встречаться все больше педиатрических случаев, включая тяжелые и летальные исходы [19]. В ранних исследованиях предполагалось, что SARS-CoV-2 не относится к вирусам, первично тропным к клеткам нервной системы, однако в настоящее время доказана высокая вероятность развития при данной инфекционной патологии различных неврологических расстройств, в том числе дизиммунных ПНП [20]. Данное предположение подтверждает приведенный клинический случай, когда у пациентки на фоне отягощенного иммунологического статуса (наличие бронхиальной астмы) и инфекции SARS-CoV-2 развилась аксональная сенсорно-моторная ПНП.

С клинической точки зрения дизиммунные ПНП представляют собой этиологически гетерогенную группу заболеваний с аутоиммунным поражением периферической нервной системы [20]. Дизиммунные ПНП формально относятся к редкой патологии. Так, синдром Гийена – Барре встречается с частотой 0,89–1,89 случая на 100 тыс. населения в мире в год, синдром Миллера Фишера описывается примерно в 1% всех случаев синдрома Гийена – Барре [21–23]. Заболеваемость хронической демиелинизирующей ПНП составляет 0,7–1,6 случая на 100 тыс. в год, распространенность – 4,8–8,9 случая на 100 тыс. населения [21]. Точные патогенетические аспекты поражения ПНС при инфицировании SARS-CoV-2 до конца не изучены. В настоящее время рассматриваются два наиболее вероятных механизма повреждения нервных клеток у пациентов с SARS-CoV-2: прямое вирусное влияние на клетки ПНС или *vasa nervorum* и их вторичное повреждение активированными аутоиммунными клетками [24–38]. Первым был описан механизм прямого вирусного поражения с последующим ретроградным аксональным проникновением в ПНС. Реализация данного

механизма, вероятнее всего, связана со сродством SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента, которые представлены во многих органах и тканях организма человека, в том числе и в клетках периферической нервной системы [24]. 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 [25–27]. Вирус также может взаимодействовать с ганглиозидами мембран аксонов и дендритов при помощи сиаловых кислот [28, 29], 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. Подобная мимикрия антигенов SARS-CoV-2 может служить основой перекрестных аутоиммунных реакций с аутоагрессией в отношении клеток ПНС, что в целом характерно для дизиммунных ПНП, связанных с другими инфекционными агентами [30]. Вторым значимым механизмом развития дизиммунных ПНП является вторичное аутоиммунное повреждение, в том числе на фоне развития «цитокинового шторма». SARS-CoV-2 способен инфицировать антигенпрезентирующие клетки [31], а также лимфоциты, что способствует выделению большого количества цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 2, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.) [32]. Повышенное выделение цитокинов может усиливать прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на клетки ПНС и приводить к развитию вторичного дизиммунного поражения [33–35]. Следовательно, можно сделать вывод о возможности поражения ПНС при инфицировании SARS-CoV-2 как в результате непосредственного 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.

Американская ассоциация нервно-мышечной и электродиагностической медицины (The American Association of Neuromuscular Electrodagnostic Medicine – AANEM) опубликовала рекомендации по диагностике и ведению пациентов с хроническими дизиммунными ПНП в условиях пандемии SARS-CoV-2 [21]. Согласно данным рекомендациям диагностировать ПНП необходимо в максимально ранние сроки, поскольку в связи с вероятным прогрессированием аксонального повреждения задержка терапии может привести к ухудшению прогноза. Следует также отметить, что у пациентов с медленным прогрессированием клинической картины и умеренным неврологическим дефицитом своевременная диагностика может быть затруднена [21]. В случае подозрения на дебют ассоциированной с COVID-19 хронической дизиммунной ПНП необходимо провести тщательный клинический осмотр пациента и дифференциальную диагностику с другими ПНП и миопатиями. 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 хронической демиелинизирующей ПНП рекомендовано максимально быстрое назначение терапии иммуноглобулинами или ГКС,



по возможности в амбулаторном режиме. Использование цитостатиков не рекомендовано [20]. Таким образом, тактика диагностики и ведения пациентов с дизиммунными невропатиями, ассоциированными с SARS-CoV-2, 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 менять проводимую терапию в случае имеющейся ремиссии [20–37].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай аксональной полиневропатии, иммуноопосредованной после перенесенной инфекции COVID-19, является редким, более часто развивается демиелинизирующий вариант поражения. Особенностью представленного случая было сочетание с синдромом гиперкоагуляции, который требовал дополнительного лечения и мониторинга уровня D-dimer. Аксональные полиневропатии хуже поддаются лечению, в связи с чем важны ранняя диагностика и раннее начало терапии, которые значительно определяют прогноз и исход заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tavee J.O. Immune Axonal Polyneuropathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1394–1410. doi: 10.1212/CON.0000000000000523
2. Li Y. Axonal Sensorimotor Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1378–1393. doi: 10.1212/CON.0000000000000514
3. Zis P, Sarrianiannis P.G., Rao D.G., Hewamadduma C., Hadjivassiliou M. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263(10):1903–10. doi: 10.1007/s00415-016-8082-7
4. Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):5–20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6
5. Hanewinkel R., Drenth J., van Oijen M. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87(18):1892–1898. doi: 10.1212/WNL.0000000000003293
6. Donofrio P.D. Guillain-Barre's syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(5 Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1295–1309.
7. Akhmadeeva L.R., Izhbul'dina E.V., Khairullin A.T. Neuro-muscular manifestations and complications of COVID-19 infection. *Pulse Medico-Pharmaceutical Journal*. 2021;23(7):108–113. Available at: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-7-108-113>. (in Russian)
8. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
9. Baklaushchev V.P., Kulemin S.V., Gorchakov A.A. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):7–20. doi: 10.17816/clinpract26339. (in Russian)
10. Collins A.M. Neurogenic Cough. *Neurologic and Neurodegenerative Diseases of the Larynx*. 2020;253–261.
11. Guidon A.C., Amato A.A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020;94(22):959–969. doi: 10.1212/WNL.0000000000009566
12. Zhao H., Shen D., Zhou H. Guillen-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet*. 2020;19(5):383–384.
13. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z., Scelsa S.N., Lewis R.A., Ahlawat A., Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):485–491.
14. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni G., Franciotta D., Baldanti F., Daturi R., Postorino P., Cavallini A., Miceli G. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(26):2574–6.
15. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Manas R., de Aragon-Gomez, Benito-Leon J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000096195
16. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *The New England Journal of Medicine*. 1956;255(2):57–65.
17. Rodríguez Uranga J.J., Delgado López F., Franco Macías E., Sánchez Arjona M.B., Martínez Quesada C., Palomino García A. Miller-Fisher syndrome: clinical features, associated infections and clinical course in 8 cases. *Medicina Clínica (Barcelona)*. 2004;122(6):223–6.
18. Blanco-Marchite C.I., Buznego-Suárez L., Fagúndez-Vargas M.A., Méndez-Llatas M., Pozo-Martos P. Miller Fisher syndrome, internal and external ophthalmoplegia after flu vaccination. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2008;83(7):433–5.
19. Nesterovskiy Yu.E., Zavadenko N.N., Kholin A.A. Headache and other neurological symptoms in the structure of the clinical picture of a new coronavirus infection (COVID-19). *Nervous Diseases*. 2020;2. doi: 10.24411/2226-0757-2020-12181. (in Russian)
20. Khrulev A.E., Shiyanova N.A., Sorokoumova S.N. Acute and chronic diimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, clinical features, diagnosis and therapy (literature review). *Neuromuscular Diseases*. 2021;11(2):17–27. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27. (in Russian)

21. 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.
22. Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Guillain-Barré syndrome. *Medical Scientific and Practical Journal.* 2019;11:49. doi: 10.26295/OS.2019.59.53.012. (in Russian)
23. Umapathi T. Does COVID-19 cause axonal GBS? *J Clin Neurosci.* 2020;78:448. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.057
24. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the reninangiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation Res.* 2020;126(10):1456–74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
25. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7. doi: 10.1002/path.1570
26. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699–702. doi: 10.1002/jmv.25915
27. 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. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
28. Cuttillo 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. doi: 10.1038/s41423-020-0388-9
29. Tortorici M.A., Walls A.C., Lang Y. Structural basis for human corona virus attachment to sialic acid receptors. *Nat Struct Mol Biol.* 2019;26(6):481–9. doi: 10.1038/s41594-019-0233-y
30. 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. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110342
31. Park M.D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):351. doi: 10.1038/s41577-020-0317-2
32. Zhang B., Zhou X., Zhu C. 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. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157
33. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
34. 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. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4
35. Bohmwald K., Gálvez N., Rios M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386
36. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(11):2283–5. doi: 10.1002/jmv.25948
37. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Persp Biol.* 2014;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295