

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ НА ФОНЕ COVID-19. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.В. Карпова, Ю.Д. Удалов, А.С. Самойлов, Р.А. Кудрявцев

Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»,
Москва, Российская Федерация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, ставшая пандемией, представляет собой весьма опасное заболевание, клиническая картина которого может варьировать от легких до крайне тяжелых форм течения. В настоящее время нет достоверных сведений о патогенезе SARS-CoV-2, однако предлагается множество вероятных факторов риска развития крайне тяжелых форм COVID-19. Изучение данных механизмов становится наиболее актуальным в аспекте профилактики развития и влияния на течение заболевания у пациентов с нарушениями иммунной системы и нервно-мышечной передачи. В статье описаны два клинических случая крайне тяжелого течения COVID-19 у пациентов на фоне нарушения нервно-мышечной передачи. На основе анализа течения заболеваний сделаны выводы о возможном усугублении и взаимной активации иммунопатологического процесса с запуском каскадного механизма цитокинового шторма. Выдвинуто предположение о влиянии человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) на тяжесть течения COVID-19, подтверждаемое положительной динамикой на фоне введения внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикостероидов, патогенредуцированной антиковидной плазмы, проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

Ключевые слова: вирусная пневмония, коронавирус, COVID-19, тяжелое течение, нарушение нервно-мышечной передачи, миастения, полиневропатия критических состояний.

(Для цитирования): Карпова О.В., Удалов Ю.Д., Самойлов А.С., Кудрявцев Р.А. Особенности ведения пациентов с нарушением нервно-мышечной передачи на фоне COVID-19. Клиническое наблюдение. *Клиническая практика*. 2020;11(2):107–117. doi: 10.17816/clinpract34580

FEATURES OF CASE MANAGEMENT WITH NEUROMUSCULAR DISEASE DURING COVID-19. CLINICAL IMPRESSION

O.V. Karpova, Yu.D. Udalov, A.S. Samoylov, R.A. Kudryavtsev

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
Moscow, Russian Federation

The new COVID-19 coronavirus infection, which has become a pandemic, is a very dangerous disease, the clinical picture of which can vary from mild to extremely severe forms of the course. Currently, there are no complete data on the pathogenetic mechanism of SARS-CoV-2, but there are extensive data on the probable risk factors for the development of extremely severe forms of COVID-19. The study of such factors becomes most suitable in terms of preventing their development and influence on the course of the disease in individuals with compromised immune systems and patients with impaired neuromuscular transmission. The article describes two clinical cases of extremely severe COVID-19 in patients with impaired neuromuscular transmission. Based on the analysis of the course of diseases, the conclusions are made about the possible aggravation and mutual activation of the immunopathological process with the launch of the cascade mechanism of the “cytokine storm”. An assumption has been made about the influence of human leukocyte antigen (HLA) on the severity of COVID-19, which is confirmed by a positive dynamics against the background of administration of IVIG, glucocorticosteroids (GCS), virusinactivated plasma and extracorporeal detoxification methods.

Keywords: viral pneumonia, coronavirus, Covid-19, severe disease, impaired neuromuscular transmission, myasthenia, critical illness polyneuropathy.

(For citation): Karpova OV, Udalov YuD, Samoylov AS, Kudryavtsev RA. Features of Case Management with Neuromuscular Disease During COVID-19. Clinical Impression. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):107–117. doi: 10.17816/clinpract34580

АКТУАЛЬНОСТЬ

2019-й год внес коррективы в отлаженную работу всех систем здравоохранения развитых стран мира. Повсюду зарегистрированы случаи заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19, а 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения признала эпидемию пандемией [1].

Клиническая картина поражения новым коронавирусом SARS-CoV-2 характеризуется в первую очередь нарушениями работы дыхательной системы (91,1% случаев [2] с развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома как ведущего осложнения), лихорадочным синдромом (83–99% случаев [3]), патологией со стороны кожных покровов [4], желудочно-кишечного тракта (до 15% случаев [5]), мочевыделительной и нервной систем [6].

Тяжесть заболевания варьирует от легкой до тяжелой [6–8], при этом соматически отягощенные пациенты с врожденными патологиями иммунной системы имеют, вероятно, более высокий риск инфицирования и развития тяжелых форм COVID-19 [9, 10], а также обусловленных ими тяжелой степени дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Летальность у данной категории больных может составлять от 50 до 85% [10].

Среди иммунокомпрометированных состояний можно выделить миастению, в основе патогенеза которой лежит аутоиммунное нарушение нервно-мышечной передачи, в частности механизмов, направленных против ацетилхолинового рецептора постсинаптической мембраны поперечнополосатой мускулатуры (80–90% случаев), специфической мышечной тирозинкиназы (40% случаев) или липопротеинового рецептора низкой плотности (9% случаев) [11].

Однако необходимо отметить, что не только аутоиммунный механизм обуславливает тяжесть течения миастении. Среди таких причин описано воздействие целого ряда лекарственных препаратов, влияющих на нервно-мышечную передачу. Так, симптоматическое назначение магния сульфата пациентам с верифицированной миастенией с целью коррекции гипомагниемии, возникающей в рамках дисэлектролитемии при развитии цитокинового шторма, может привести у них к миастеническому кризу с выраженным усугублением дыхательной недостаточности.

В настоящее время нет объективных данных о влиянии COVID-19 на течение миастении и миастенического синдрома Ламберта–Итона или на паци-

ентов с другими заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию, тем не менее логично предположить, что у данной категории пациентов (в том числе со слабостью дыхательной мускулатуры) существует повышенный риск инфицирования и более тяжелого течения COVID-19. В качестве иллюстрации приводим описание двух клинических случаев пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне имеющихся нарушений нервно-мышечной передачи, госпитализированных в перепрофилированный инфекционный стационар ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Цель — проанализировать особенности течения заболеваний, сопровождающихся нарушением нервно-мышечной передачи, выявить возможные предикторы тяжелого течения COVID-19 для данной категории пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

О пациенте

Пациент П., возраст 58 лет (1962 года рождения), поступил в инфекционное отделение 14.05.2020 г.

Из анамнеза: болен с 10.05.2020, когда появились фебрильная лихорадка (39°C), сухой кашель, выраженная общая слабость, потеря аппетита. Осмотрен участковым терапевтом на дому, рекомендован прием Арбидола, азитромицина.

11.05.2020 взят назофарингеальный мазок на SARS-CoV-2. Амбулаторно выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: картина соответствует вирусному поражению легких (высокая вероятность COVID-19), оценка тяжести пневмонии — КТ2.

14.05.2020 после положительного результата на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован с диагнозом: «COVID-19, вирус подтвержден, средняя тяжесть: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ2. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени».

Дополнительно к анамнезу известно, что с 2006 г. наблюдается участковым неврологом по поводу генерализованной формы миастении (с анамнестическим указанием на слабость жевательной мускулатуры), в связи с чем принимал пиридостигмина бромид по 60 мг (1/2 таблетки 3 раза в день). Иммуномодулирующей, иммуносупрессивной терапии ранее не получал.

При поступлении состояние расценено как средней степени тяжести, обусловленное наличием дыхательной недостаточности 2-й степени: сатурация на фоне дыхания атмосферным воздухом 91%, частота дыхательных движений 30/мин, частота сердечных сокращений 100 уд./мин. Клинически в неврологическом статусе признаков декомпенсации миастении не выявлено.

Исследования при поступлении

По данным лабораторного контроля отмечено повышение уровня азотистых оснований: креатинина до 133 мкмоль/л, мочевины до 19 ммоль/л; трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 152 Ед/л, аспартатаминотрансфераза до 78 Ед/л); маркеров воспаления (С-реактивный белок 163 мг/л) на фоне нормолейкоцитемии ($8,9 \times 10^9$ /л, из них нейтрофилов 83,7%: сегментоядерных 69%; лимфоцитов 12,9%); нормокоагуляции.

Учитывая стационарную форму миастении, фазу компенсации на фоне приема антихолинэстеразных препаратов, отсутствие нарастания неврологического дефицита и верифицированное заболевание новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, врачебной комиссией в соответствии с нормативными документами, сопоставлением пользы и риска принято решение о назначении стандартной схемы терапии в виду опасности развития тяжелого течения COVID-19: патогенетическая терапия мефлохином, антибактериальная терапия цефалоспорином [12], иммуностимулирующая терапия тилороном, антикоагулянтная терапия эноксапарином, антипиретическая терапия парацетамолом (по требованию), низкопоточная масочная оксигенотерапия. На фоне проводимой терапии состояние пациента сохранялось относительно стабильным, средней степени тяжести. Сатурация поддерживалась на уровне 94–95%.

На 8-й день заболевания при выполнении контрольной МСКТ органов грудной клетки выявлены отрицательная динамика во всех сегментах обоих легких в виде увеличения объема поражения паренхимы легких до 45%; увеличение размеров и количества участков уплотнения по типу «матового стекла»; множественные дисателектазы. Неврологический статус без существенной динамики. Продолжено динамическое наблюдение.

На 9-й день заболевания в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (десатурация до 88–91%, тахипное до 30/мин, тахисистолия

до 112 уд./мин) пациент переведен в реанимационное отделение. Лабораторно отмечено нарастание маркеров воспаления: С-реактивный белок 198 мг/л; лейкоцитоз $16,9 \times 10^9$ /л (из них нейтрофилов 90,2%: сегментоядерных 85%, лимфоцитов 12%); прокальцитониновый тест отрицательный. По данным контроля МСКТ органов грудной клетки от 19.05.2020: «Объем поражения паренхимы легких немногим более 50%. Во всех долях обоих легких имеются множественные дисателектазы. КТЗ (тяжелая)».

Лечение

Решением врачебной комиссии, учитывая сочетанный генез нарастания дыхательной недостаточности, обусловленный как тяжелым вирусным поражением, так и первичным нарушением нервно-мышечной передачи, проведена коррекция терапии: доза пиридостигмина бромида увеличена до 360 мг/сут, дополнительно к терапии (в рамках клинического исследования) назначен в качестве репаранта и регенеранта препарат Даларгин по схеме 1,0 мл 1 раз/сут внутримышечно в течение 5 дней.

Общее состояние пациента сохранялось тяжелым. На фоне высокопоточной оксигенации (55 л/мин) сатурация составляла 85–87%. Гемодинамически был стабилен. В ясном сознании. Лабораторно сохранялся высокий лейкоцитоз до $16,7 \times 10^9$ /л (из них нейтрофилов 91,3%, лимфоцитов 6,5%), прокальцитониновый тест отрицательный.

22.05.2020 с учетом высокого риска крайне тяжелого течения COVID-19 консилиумом принято решение о проведении пульс-терапии Метипредом в дозе 1000 мг внутривенно капельно, № 3; начата иммунокорректирующая терапия: пациенту введена 1 доза патогенредуцированной антиковидной плазмы объемом 320 мл (в рамках клинического исследования).

На 13-й день болезни с дезинтоксикационной целью проведен сеанс селективной плазмифльтрации (объем замещения 400,0 мл).

С 24.05 по 28.05.2020 пациенту вводился внутривенный иммуноглобулин Имбиоглобулин в дозе 1000 мг/сут.

26.05.2020 (16-й день болезни) пациенту повторно введена патогенредуцированная антиковидная плазма объемом 300 мл.

Проводимая комплексная терапия, направленная на купирование сочетанной тяжелой дыхательной недостаточности, с применением

экстракорпоральных методов, введением патогенредуцированной антиковидной плазмы, использованием высокопоточной оксигенации, введением внутривенного иммуноглобулина позволила стабилизировать состояние пациента с компрометированным состоянием иммунной системы, и на 18-й день от момента заболевания (14-й день госпитализации, 6-й день пребывания в реанимационном отделении) в состоянии средней степени тяжести он был переведен на долечивание из реанимационного в профильное коечное отделение. На момент перевода: дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 20–22/мин, сатурация 94% на фоне низкопоточной масочной оксигенации со скоростью 4–5 л/мин. Гемодинамически стабилен. Неврологический статус: в ясном сознании. Феномены генерализации мышечной слабости и утомляемости отрицательные. Тест задержки дыхания — 30 сек. Доза пиридоستيрина бромида снижена до 240 мг/сут.

Исходы и прогноз

Спустя 15 дней (33-й день госпитализации) на фоне продолжающейся терапии и введенного восстановительного лечения в качестве реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, дыхательная гимнастика) пациент выписан на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе: без признаков декомпенсации миастении.

Заключительный клинический диагноз: 1) COVID-19, вирус подтвержден, тяжелого течения: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония, КТЗ. Дыхательная недостаточность 3-й степени; 2) миастения, генерализованная среднетяжелая стационарная форма с нарушением функции бульбарной мускулатуры, компенсация на фоне приема антихолинэстеразных препаратов.

Клинический пример 2

О пациенте

Пациент А., возраст 56 лет (1964 года рождения), поступил в инфекционное отделение 13.04.2020.

Из анамнеза: ухудшение состояния остро 06.04.2020, когда появилась фебрильная лихорадка (38°C). Лечился самостоятельно, за медицинской помощью не обращался. 10.04.2020 присоединились сухой кашель, одышка. Осмотрен на дому участковым терапевтом: учитывая наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких,

пациенту были рекомендованы антибактериальная терапия фторхинолонами — левофлоксацин (Таваник) в дозе 1000 мг/сут; нестероидные противовоспалительные препараты (с антипиретической целью), небулайзерные ингаляции с Беродуалом и Пульмикортом.

11.04.2020 назофарингеальный мазок на SARS-CoV-2 изучен методом полимеразной цепной реакции.

Несмотря на выполнение рекомендаций, у пациента сохранялась лихорадка и отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания одышки, в связи с чем в экстренном порядке, не дожидаясь результатов назофарингеального мазка, бригадой скорой медицинской помощи он был госпитализирован в инфекционный стационар.

Дополнительно известно, что пациент в течение длительного времени страдает пароксизмальной формой мерцательной аритмии, постоянно принимает β-адреноблокаторы (бисопролол по 5 мг/сут).

При поступлении общее состояние пациента расценено как средней степени тяжести, обусловленное дыхательной недостаточностью 2-й степени: сатурация на фоне дыхания атмосферным воздухом 93%, тахипное до 26/мин, тахикардия 112/мин. В неврологическом статусе: сознание ясное; парезов, параличей нет.

В срочном порядке выполнена МСКТ органов грудной клетки: признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19, КТЗ. Лабораторно выявлены лейкопения до $3,5 \times 10^9/\text{л}$; некротическое повышение уровня азотистых оснований (креатинин 168 мкмоль/л, мочевины 11,91 ммоль/л), трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 67 Ед/л) на фоне нормокоагуляции.

Установлен клинический диагноз: «COVID-19, вирус не подтвержден, среднетяжелая форма: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 2-й степени».

Лечение

Учитывая высокий риск крайне тяжелого течения COVID-19, врачебной комиссией в соответствии с нормативными документами принято решение о назначении комплексного лечения с использованием индукторов интерферона (тилорон по схеме), противовирусных препаратов (мифлохин по схеме); комбинированной антибактери-

альной респираторной терапии (цефалоспорины + макролиды) [12].

16.04.2020 получен подтвержденный методом полимеразной цепной реакции результат назофарингеального мазка на SARS-CoV-2.

Несмотря на проводимую комбинированную терапию, в контроле МСКТ органов грудной клетки на 4-й день госпитализации (11-й день заболевания) выявлена отрицательная динамика: увеличение распространенности и интенсивности патологических участков в легких, появление множественных новых участков уплотнения по типу «матового стекла». КТЗ.

В клинической картине пациента сохранялись состояние средней степени тяжести с нарастанием интоксикационного синдрома, лихорадочный синдром, дыхательная недостаточность 2-й степени с субъективным нарастанием одышки. Сатурация на фоне низкочастотной оксигенации со скоростью 5–6 л/мин составляла 91–92%.

Решением врачебной комиссии в соответствии с регламентированными на тот момент клиническими рекомендациями проведена смена противовирусной терапии на лопиновир + ритоновир (Калетра) 200/50 по схеме. К терапии добавлены препарат комплексного иммуномодулирующего и широкого противовирусного действия умифеновир (Арбидол) по схеме и интерферон бета-1b (Инфибета) по 9,6 млн МЕ (1 мл); с целью протекции дыхательной функции и уменьшения выраженности цитокинового шторма — метилпреднизолон по 125 мг/сут, № 3.

На фоне коррекции терапии в течение 3 дней состояние пациента сохранялось относительно стабильным.

Тем не менее на 14-й день заболевания при лабораторно-инструментальном контроле наблюдалась разнонаправленная динамика: по МСКТ органов грудной клетки отмечался «характер поражения легких множественно-диффузный, поражено около 2/3 объема легких»; лабораторно — нормализация количества лейкоцитов ($5,3 \times 10^9/\text{л}$), снижение уровня азотистых оснований (креатинин 87 мкмоль/л, мочевины 9,0 ммоль/л), незначительное снижение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 65 Ед/л). В рамках клинического исследования с протективной целью к терапии добавлен Далаггин по схеме.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, на 18-й день заболевания пациент А. был переведен в реанимационное отделение в связи с выра-

женной отрицательной динамикой: десатурация до 82–84%, тахипное до 36/мин, тахикардия до 120/мин; лабораторно отмечено нарастание маркеров воспаления (лейкоцитоз $9,2 \times 10^9/\text{л}$; прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл) на фоне легкой гиперкоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время 24,2 сек; международное нормализованное отношение 1,01) и умеренной белковой недостаточности (альбумин 30 г/л, общий белок 55 г/л).

Начата высокопоточная оксигенотерапия со скоростью 50 л/мин с увеличением сатурации до 89%. Продолжена терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон по 125 мг/сут).

Учитывая высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, повышенный уровень прокальцитонина ($> 0,5$ нг/мл), в терапию с целью иммуномодуляции введен внутривенный иммуноглобулин (Имбиоглобулин 0,4 г/кг, по схеме). Проведена замена антибактериальной терапии на резервную группу — карбапенемы (меропенем 3 г/сут); продолжена противовирусная терапия в полном объеме.

Однако в клинической картине прогрессивно нарастала дыхательная недостаточность (десатурация до 75–80%, тахипное до 35/мин), сопровождающаяся психомоторным возбуждением. Пациент был седирован, интубирован с последующим переводом на ИВЛ и восстановлением сатурации до 94–96%. Состояние пациента расценивалось как тяжелое. Тяжесть была обусловлена прогрессированием полиорганной недостаточности: дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии тяжелого течения, явлениями почечной недостаточности с гиперазотемией, печеночной недостаточностью с коагулопатией и тромбоцитопенией (в рамках синдрома системно-воспалительного ответа — сепсиса). По электрокардиомонитору был зафиксирован пароксизм мерцания предсердий с частотой сердечных сокращений 140/мин, купированный медикаментозно.

Учитывая необходимость длительной протекции функции дыхания с помощью ИВЛ, выполнена чрезкожная дилатационно-пункционная трахеостомия.

По данным МСКТ органов грудной клетки: КТ-картина соответствовала 4-й степени тяжести. Лабораторно отмечалось нарастание уровней ферритина до 3826 нг/мл, С-реактивного белка до 25 мг/л, лейкоцитоза до $11,2 \times 10^9/\text{л}$, что косвенно свидетельствовало о высоком уровне активации

иммунной системы. С целью подавления явлений цитокинового шторма и повреждающих иммунных реакций продолжена терапия средними дозами глюкокортикостероидов (метилпреднизолон 125 мг/сут), начаты сеансы гемодиализа (коррекция почечной недостаточности) с последующей гемосорбцией с помощью системы CytoSorb (США) для удаления избытка цитокинов (в рамках лечения бактериального сепсиса).

Решением врачебной комиссии (в рамках клинического исследования) пациенту вводились патогенредуцированная антиковидная плазма и Протромплекс в дозе 1200 Ед с целью восполнения факторов свертывания.

Через 8 дней пребывания в состоянии медикаментозной седации с целью синхронизации с аппаратом ИВЛ при попытке отлучения отмечалась десинхронизация. В неврологическом статусе (на фоне стоп-седации): оценка по шкале возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) 2 балла (кратковременно пробуждался, открывал глаза на обращение); по шкале комы Глазго — 9–11 баллов (сопор — глубокое оглушение).

Всего за время пребывания в реанимационном отделении проведено 3 сеанса заместительной почечной терапии с ультрафильтрацией; последовательно выполнены санационная бронхоскопия и введение в просвет сегментарных бронхов по 20 мл сурфактанта; по показаниям проводилась гемозаместительная терапия (лейкоредуцированной эритро массой, свежзамороженной плазмой); проводилась коррекция антибактериальной терапии с учетом результатов посевов биологических сред.

На 16-й день пребывания в реанимационном отделении (33-й день болезни) удалось достичь референсных показателей лейкоцитемии; нормализовались уровни прокальцитонина ($< 0,5$ нг/мл), азотистых оснований с восстановлением темпа диуреза, трансаминаз. В неврологическом статусе: снижение уровня бодрствования до умеренного оглушения (по шкале комы Глазго 13 баллов).

На 39-й день болезни пациент А. был отлучен от ИВЛ (суммарно 18 дней ИВЛ). В неврологическом статусе: сознание ясное, быстро истощался. Вялый тетрапарез со снижением силы преимущественно в проксимальных отделах конечностей до 2 баллов, с угнетением сухожильных рефлексов.

При контрольной ларингоскопии — парез левой голосовой складки.

С учетом клинко-anamнестических данных, длительного критического состояния пациента, сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности, неврологического дефицита, затруднительным отлучением от ИВЛ проводился дифференциальный диагноз между миастеноподобным синдромом и полиневропатией критических состояний. В ходе дообследования данных за миастению и миастенический синдром не выявлено. В соответствии с критериями диагностики верифицирована полиневропатия критических состояний [13].

С целью стимуляции нервно-мышечной передачи к терапии добавлены ипидакрин 1,5% по 1,0 мл внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием 60 мг/сут, пиридостигмина бромид 180 мг/сут, усилена витаминотерапия.

При дальнейшем наблюдении отмечалась положительная клинко-лабораторная динамика: по данным МСКТ органов грудной клетки — КТ2, лабораторно — восстановлен белковый состав крови. В неврологическом статусе: нарастание мышечного тонуса. Расширена двигательная активность: пациент был активизирован в пределах кровати, с односторонней поддержкой начал присаживаться. С учетом вегетативных проб начато высаживание пациента в кресло со спущенными ногами и упором стоп, введены индивидуальные занятия пассивной и активной лечебной физкультурой, кинезитерапия.

Исходы и прогноз

На 46-й день болезни переведен в коечное отделение, в котором продолжены реабилитационно-восстановительные мероприятия. С целью тренировки и восстановления самостоятельного глотания под дистанционным контролем логопеда-афазиолога начаты индивидуальные занятия, направленные на укрепление мышц глотки. Декаюлирован на 50-й день заболевания.

На 57-й день болезни пациент в состоянии средней степени тяжести, ближе к удовлетворительному, выписан на амбулаторное долечивание. В неврологическом статусе отмечалось нарастание мышечной силы до 3 баллов в проксимальных группах мышц, в дистальных — до 4 баллов; восстановились сухожильные рефлексy. Расширена двигательная активность: пациент был активизирован в пределах палаты, с односторонней поддержкой присаживался, длительное время сидел в кресле. С минимальной поддержкой передвигался до 20 м по коридору отделения.

Заключительный диагноз

Основное заболевание. COVID-19, вирус подтвержден, тяжелая форма: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Дыхательная недостаточность 3-й степени.

Осложнения основного заболевания. Синдром системно-воспалительного ответа. Сепсис. Синдром полиорганной недостаточности (дыхательной, почечной, печеночной). Продленная ИВЛ (18 дней). Нозокомиальная двусторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Чрескожная дилатационно-пункционная трахеостомия от 28.04.2020. Деканюляция от 03.06.2020.

Полиневропатия критических состояний с формированием вялого умеренного тетрапареза, фаза регрессирования.

Сопутствующие заболевания. Хроническая обструктивная болезнь легких (анамнестически). Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (пароксизм от 27.04.2020, купированный медикаментозно Кордароном). Церебральный атеросклероз с максимальным стенозом устья правой внутренней сонной артерии до 50%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи схожи в тяжести проявления крайней дыхательной недостаточности, обусловленной как нарушением нервно-мышечной передачи, так и непосредственным осложнением течения COVID-19, однако различны по своему первичному происхождению.

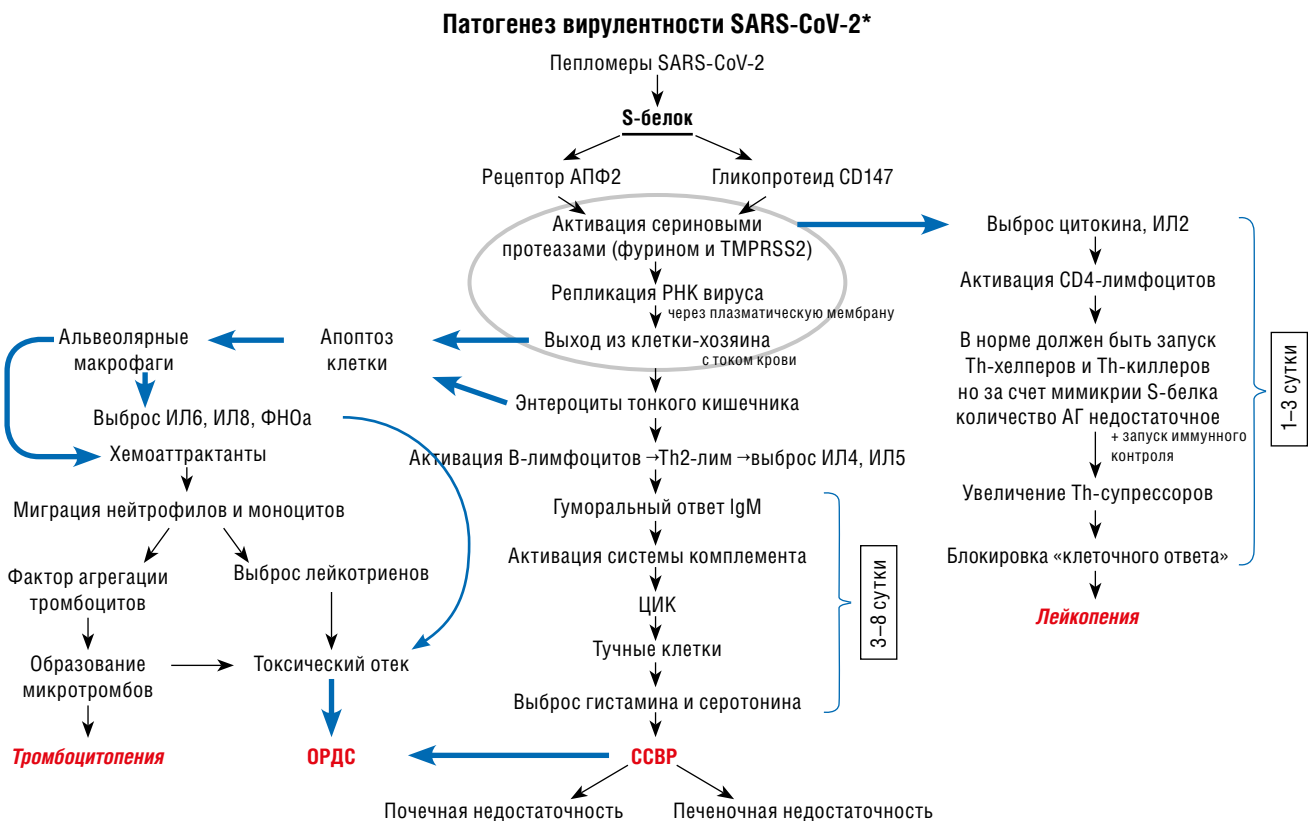
В первом случае у пациента верифицировано иммунокомпрометированное состояние — миастения гравис, во втором — нарушение нервно-мышечной передачи произошло вследствие критического состояния, сепсиса, продленной ИВЛ, с формированием вторичного иммунодефицитного состояния.

На основе имеющихся научных данных [9, 14–18] нами разработана концепция мультисистемного ответа организма на проникновение вируса SARS-CoV-2.

На рис. 1 мы постарались обобщить известные на данный момент патогенетические особенности вирулентности SARS-CoV-2.

Как установлено в настоящее время, SARS-CoV-2 тропен к альвеолоцитам 2-го типа и энтероцитам тонкого кишечника [15]. Вирус проникает в клетку за счет присоединения S-белка пепломера

Рис. 1. Патогенетические особенности вирулентности SARS-CoV-2



* — установлена тропность SARS-CoV-2 к альвеолоцитам 2-го типа и энтероцитам тонкого кишечника.

к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (имитируя его) [16] и гликопротеиду CD147 [17].

Попадая в клетку, вирус преактивируется сериновыми протеазами (фурином и TMPRSS2), далее начинается активная фаза репликации РНК вируса несколькими независимыми частями. После завершения фазы репликации везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной клетки, и происходит выделение вируса. В момент активации сериновых протеаз происходит выброс цитокинов и интерлейкинов-2 (interleukin, IL2), запускающих активацию CD4-лимфоцитов, в свою очередь активирующих Th1-лимфоциты. Однако за счет мимикрии вируса иммунная система не может адекватно распознать количество вирусных антигенов своевременно, в том числе, вероятно, вследствие включения иммунного контроля и запуска Th-супрессоров, что, возможно, служит одной из причин лейкопении. Данная гипотеза объясняет высокую контагиозность вируса в латентный период заболевания.

После выделения вируса из «первичной» клетки — альвеолита 2-го типа — он разносится с током крови, и второй по значимости мишенью становятся энтероциты тонкого кишечника. Механизм проникновения в энтероциты аналогичный. Местный ответ активирует В-лимфоциты, запускает Th2-лимфоциты, способствуя выбросу в кровь IL4 и IL5. Начинает формироваться гуморальный ответ (3–8-е сут), вырабатываются иммуноглобулины М. В ответ на это активируется система комплемента; формирующиеся циркулирующие иммунные комплексы улавливаются тучными клетками, увеличивая выброс в кровь гистамина и серотонина, запуская тем самым системный воспалительный ответ.

Через несколько суток латентного периода в клетках-мишенях начинаются изменения метаболических процессов, нарушается обычный ритм работы клетки, включая синтез необходимых для функционирования составляющих, запускается процесс апоптоза [16, 18, 19]. Активируются альвеолярные макрофаги с выбросом провоспалительных агентов — IL6, IL8, фактора некроза опухоли альфа. В кровь выбрасываются хемоаттрактанты, стимулируя перемещения моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий, что, в конечном итоге, вызывает нарушение процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах. В свою очередь сами лейкоциты являются источником лейкотриенов, проте-

аз и фактора агрегации тромбоцитов, что вызывает выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран и микротромбообразование в сосудистом русле легких, формируя токсический отек и острый респираторный дистресс-синдром [16, 19, 20]. Дальнейшее прогрессирование дыхательной недостаточности связано с присоединением бактериальной флоры [21, 22].

Таким образом, на основании имеющихся на данный период научных данных, вероятно предположить, что быстрое развитие, мультисистемное поражение, быстрое нарастание синдрома системного воспалительного ответа и цитокинового шторма [9, 11, 14] обусловлено заведомо компрометированными состояниями иммунной системы.

Поскольку запускается каскадный механизм, носящий молниеносный характер, иммунная система не успевает среагировать своевременно и адекватно. Вероятные причины этому следующие:

- «нарушение» распознавания вируса за счет мимикрии S-белка SARS-Cov-2 к ангиотензинпревращающему ферменту 2 и презентации его как антигена антигенпрезентирующими клетками [14, 16, 18];
- быстрая репликация вируса в альвеолитах 2-го типа (первичные ворота инфекции) с последующей блокировкой региональных лимфоузлов [14] ввиду особенностей формирования иммунного ответа, способствующей увеличению местного кровоснабжения и притоку лимфоцитарных клеток из рециркулирующего пула с «торможением» клеточного иммунитета;
- быстрая миграция и последующая диссеминация реплицированных SARS-CoV-2 с током крови в тонкий кишечник, «вторичная» репликация вируса в энтероцитах с «торможением» гуморального иммунитета [14, 17].

Поскольку за качество антигенпрезентирующих клеток отвечает система тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens, HLA), логично предположить генетическую обусловленность реагирования иммунной системы в рамках интенсивности и массивности ответа, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Таким образом, в качестве скрининга активации иммунного ответа (или его заведомо высокого уровня при наличии аутоиммунного заболевания) и высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 в будущем, по нашему мнению, возможно использование уровней так называемых неклассических комплексов HLA:

- HLA-MICA как раннего сигнала иммунного ответа на инфекционное повреждение;
- HLA-E как попытки организма справиться с каскадом пролиферативных иммунных реакций;
- HLA-B27 как показателя количества и активности антигенпрезентирующих клеток.

Учитывая популяционные особенности HLA, закономерно предположить особенности иммунного ответа у лиц с разной группой крови. Так, вероятно, лица, имеющие гемагглютиногены (лица с группой крови A (II), B (III), AB (IV) могут иметь более тяжелые формы COVID-19 вследствие мимикрии S-белка SARS-CoV-2), однако данное предположение гипотетично и требует дальнейшего детального изучения.

Тем не менее ясно, что наличие хронических заболеваний с постоянным уровнем стимулирования иммунной системы способствует гиперреактивации, повышенному выбросу цитокинов и развитию тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (в доказательство этому — положительный эффект от применения глюкокортикостероидов).

Учитывая особенности репликации SARS-CoV-2, также вероятно предположить в ближайшее время следующие варианты лечения-блокировки репликации вируса [10, 17, 19]:

- блокировка CD147 моноклональными антителами (меполизумаб) в отсутствии признаков бактериальной инфекции;
- блокировка сериновых протеаз (фурин, TM-PRSS2) Калистатом;
- блокировка репликации РНК-азы (Авифавир).

Сделанные нами предположения носят гипотетический характер и, безусловно, нуждаются в проведении дальнейшего исследования.

Выводы

На основе имеющихся научных данных, косвенно подтвержденных в описанных клинических случаях пациентов с нарушением нервно-мышечной передачи, по нашему мнению, можно сделать следующие выводы.

1. Пациенты с компрометированным состоянием иммунной системы имеют повышенный риск инфицирования COVID-19 (вследствие повышенной вирусной нагрузки) и развития тяжелого течения, однако за счет малой интенсивности иммунного ответа у данной категории пациентов менее вероятно развитие крайне тяжелой формы течения COVID-19.
2. Развитие цитокинового шторма при тяжелом течении заболевания COVID-19, сопровожда-

емое гиперактивным иммунным ответом, возможно, может являться пусковым элементом применительно к миастении для активизации аутоиммунного поражения ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны.

3. Пациенты с миастенией должны получать лечение в соответствии с регламентированными национальными рекомендациями и стандартами и дополнительными рекомендациями для лиц группы *высокого* риска тяжелого течения COVID-19 (решения об изменениях текущей терапии, в особенности иммуносупрессивной и иммуномодулирующей, должны приниматься коллегиально в индивидуальном порядке в зависимости от степени тяжести COVID-19 и миастении).
4. Изменение или прекращение текущей иммуносупрессивной терапии у пациентов с миастенией сопряжено с высоким риском повышения активности заболевания, развитием обострения и миастенического криза; изменение терапии требует коллегиального решения с сопоставлением риска и пользы принятия такого решения.
5. Применение внутривенных иммуноглобулинов и плазмообмена в качестве поддерживающего лечения миастении при наличии индивидуальных показаний следует продолжать и при верификации COVID-19 (что, вероятно, улучшает прогноз).
6. Применение внутривенного иммуноглобулина и экстракорпоральных методов детоксикации при критической дыхательной недостаточности показано пациентам с отягощенным бронхолегочным анамнезом еще до развития септических осложнений.
7. Применение иммуномодулирующей терапии (а именно препаратов, снижающих уровень В-лимфоцитов, в частности ритуксимаба) целесообразно временно отложить до завершения пандемии COVID-19, кроме пациентов, у которых риск откладывания иммуномодулирующей терапии превышает риск развития тяжелых форм COVID-19.
8. Пациенты со слабостью дыхательной мускулатуры (и снижением форсированной жизненной емкости легких < 60%) попадают в группу высокого риска по тяжести течения заболевания.
9. Применение препарата Даларгин в качестве регенеранта и репаранта, возможно, улучшает течение тяжелых форм COVID-19 в сочетании

с миастенией у пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью (но данный эффект нуждается в дальнейшем изучении).

10. Вероятно, в качестве предиктора тяжелого течения COVID-19, с учетом особенностей иммунного ответа, возможно исследование уровней HLA-MICA, HLA-E, HLA-B27.

В будущем всем пациентам с компрометированным состоянием иммунной системы показано проведение иммунопрофилактики инактивированными вакцинами, в том числе и против COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы, может приводить к появлению и усугублению неврологической симптоматики. Отмечены более тяжелые формы течения COVID-19 у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе с наличием аутоиммунного поражения нервной системы. В свою очередь наличие неврологической патологии значительно усугубляет течение COVID-19.

Комплексное применение терапии, направленное на патогенетические механизмы, иммуномодуляцию, симптоматическое лечение, в том числе применение экстракорпоральных методов, а также в рамках клинического исследования антигенредуцированной антиковидной плазмы, препарата Далаггин у пациентов с нарушением нервно-мышечной передачи, способствовало восстановлению дыхательной функции и регрессированию соматического и неврологического дефицита. Применение моноклональных антител было ограничено ввиду наличия бактериальных осложнений. Тем не менее открытым остается вопрос о влиянии SARS-CoV-2 на течение аутоиммунных заболеваний. Сделанные нами выводы являются гипотетическими и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении.

ИСТОЧНИК ФИНАСИРОВАНИЯ

Работа выполнена без финансовой поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

О.В. Карпова — анализ литературы, написание статьи; Ю.Д. Удалов — методологическое обеспе-

чение, корректура статьи; Р.А. Кудрявцев — статистическая обработка; А.С. Самойлов — общее руководство. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Tedros Adhanom Ghebreyesus. Breaking [cited 2020 March 11]. Available from: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Wei-Jie Guan, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Всемирная организация здравоохранения [интернет]. *Вопросы и ответы о COVID-19* [доступ от 1 марта 2020]. [WHO. *Voprosy i otvety o COVID-19*. (In Russ.) Доступно по: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.
4. CDC. *Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19)*. U. S. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2020 February 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
5. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667–678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
6. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322–325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9.
7. *Рекомендации Британской Ассоциации Неврологов по COVID-19 для людей с неврологическими заболеваниями, их врачей и ухаживающих лиц*. Версия 3 [доступ от 22 марта 2020]. [Rekomendatsii Britanskoy Assotsiatsii Nevrologov po COVID-19 dlya lyudey s nevrologicheskimi zabolevaniyami, ikh vrachey i ukhazhivayushchikh lits. Version 3. (In Russ.) Доступно по: https://www.ructrims.org/files/2020/rekomendacii_britanskoy_associacii_nevrologov_po_c.pdf. Ссылка активна на 22.03.2020.
8. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506–517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
9. Ye Q, Wang B, Mao J. Цитокиновый шторм при COVID-19 и его лечение // *J Infection*. — 2020. [Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J Infection*. 2020. (In Russ.)] doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
10. Heymann DL, Shindo N, WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020;395(10224):542–545. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
11. Гасымлы Э.Д. Иммунопатогенез миастении гравис (обзор литературы) // *Архивъ внутренней медицины*. — 2018. — Т.8. — №3. — С. 176–185. [Gasymlly ED. Immunopathogenesis of mhashtienia gravis (review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(3):176–185. (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185.
12. Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., и др. Методические рекомендации российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский сепсис-форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т.17. — №1. — С. 52–83. [Beloborodov VB,

Gusarov VG, Dekhnich AV, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms". *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020;17(1):52–83. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.

13. Давидов Н.Р., Виноградов О.И., Гороховатский Ю.И., Кузнецов А.Н. Полиневропатия критических состояний: причины, диагностика, подходы к лечению и профилактике // *Неврологический журнал*. — 2016. — Т.21. — №1. — С. 48–55. [Davidov NR, Vinogradov OI, Gorokhovatsky Yul, Kuznetsov AN. Polyneuropathy of critical conditions: causes, diagnosis, management and preventive approaches. *Journal Neurology*. 2016;21(1):48–55. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-48-55.

14. Супрун Е.Н. Динамика иммунного ответа // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2014. — №2. — С. 35–40. [Suprun EN. Dinamika immunnogo otveta. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2014;(2):35–40. (In Russ.)]

15. Zhou Peng, Shi Zheng-Li. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BiorXiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.22.914952.

16. Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. Version 2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1021–1026. doi: 10.1007/s10096-020-03883-y.

17. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.

18. 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 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

19. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology*. 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.

20. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // *Клиническая патофизиология*. — 2018. — Т.24. — №2. — С. 32–41. [Korovin AE, Novitskiy AA, Makarov DA. Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. *Clinical pathophysiology*. 2018;24(2):32–41. (In Russ.)]

21. Светлицкая О.И., Сирош Ю.А., Блатун В.П., Канус И.И. Риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с внегоспитальными вирусно-бактериальными пневмониями // *Экстренная медицина*. — 2018. — Т.7. — №4. — С. 564–569. [Svialitskaya V, Sirash Y, Blatun V, Kanus I. The risk of development of acute respiratory distress syndrome and prognosis in patients with community-acquired viral and bacterial pneumonia. *Ekstremnaya meditsina*. 2018;7(4):564–569. (In Russ.)]

22. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) // *Успехи современной биологии*. — 2014. — Т.134. — №4. — С. 377–394. [Galkin AA, Demidova VS. The central role of neutrophils in pathogenesis of acute lung injury syndrome (ALI/ARDS). *Advances in current biology*. 2014;134(4):377–394. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карпова Ольга Валентиновна, к.м.н. [Olga V. Karpova, MD, PhD];

адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23 [address: 23, Marshalla Novikova street, Moscow 123098, Russia]; **e-mail:** okarpova@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 7818-8525,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>

Удалов Юрий Дмитриевич, д.м.н., доцент [Yury D. Udalov, MD, PhD];

e-mail: udalov@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 7016-7538, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7108-1774>

Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Alexander S. Samoylov, Corresponding Member of RAS, MD, PhD]; **e-mail:** asamoylov@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 3771-4848,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4824-5683>

Кудрявцев Роман Александрович [Roman A. Kudryavtsev, MD];

e-mail: romangde@gmail.com