

**КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ**  
**CASE REPORTS**

**АНГАЖИРАНЕ НА ПЕРИФЕРНАТА НЕРВНА СИСТЕМА ВСЛЕДСТВИЕ  
НА SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЯ – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ**

М. Димитрова<sup>1</sup>, Р. Стоянов<sup>1</sup>, Кр. Димитрова<sup>1</sup>, Н. Габровски<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение по нервни болести, <sup>2</sup>Отделение по неврохирургия  
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

**PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENT AND SARS-CoV-2  
INFECTION – CLINICAL CASES**

M. Dimitrova<sup>1</sup>, R. Stoyanov<sup>1</sup>, Kr. Dimitrova<sup>1</sup>, N. Gabrovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery  
UMHATEM “N. I. Pirogov”

<b>Резюме:</b>	<p><i>Въведение:</i> В края на 2019 г. човечеството бе изправено пред предизвикателството да се справи с новопоявил се вирус – коронавирус 2. От откриването му досега има все повече съобщения, свързващи SARS-CoV-2 инфекцията с различни нарушения на нервната система (НС). Тези нарушения могат да бъдат разделени на процеси, които засягат централната нервна система (ЦНС) и такива, които засягат периферната нервна система (ПНС). <i>Цел:</i> Да се представят клинични случаи на пациенти със засягане на периферна нервна система вследствие на коронавирусна инфекция. <i>Материал и методи:</i> Представят се три случая на пациенти със синдром на Guillain-Barre скоро след боледуване от COVID-19. Пациентите са лекувани с човешки имуноглобулин в доза по приети препоръки с добро възстановяване на неврологичната симптоматика. Описва се и клиничен случай на мъж с парализа на Бел след преболедуване от инфекция със SARS-CoV-2, като се прие токсинфекциозна генеза за заболяването. Представя се и пациент с клинични данни за увреда на брахиалния плексус на фона на боледуване от COVID. <i>Заключение:</i> Вероятно ще отнеме време да се запознаем с всички неврологични аспекти на заболяването. Неврологичните усложнения от инфекцията с коронавирус са многолики, което налага обръщане на внимание на неврологичните оплаквания на тези пациенти.</p>
<b>Ключови думи:</b>	SARS-CoV-2 инфекция, засягане на периферната нервна система
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	Д-р Кристина Димитрова, е-mail: krisi._dimitrova@abv.bg
<b>Abstract:</b>	<p><i>Introduction:</i> At the end of 2019, humanity was faced with the challenge of dealing with a new virus – coronavirus 2. Since the discovery of the virus, there have been more and more reports associating SARS-CoV-2 infection to various nervous system (NS) disorders. These disorders can be divided into processes that affect the central nervous system (CNS) and those that affect the peripheral nervous system (PNS). <i>Objective:</i> To present clinical cases of patients with different peripheral nervous system disorders due to coronavirus infection. <i>Materials and methods:</i> Three cases of patients with Guillain-Barré syndrome shortly after the COVID-19 disease are</p>

presented. Patients were treated with human immunoglobulin in a dose according to accepted guidelines for the management of this disease with good recovery of neurological symptoms. A clinical case of a man with Bell's palsy after suffering from SARS-CoV-2 infection was also described, assuming an infectious genesis for the disease. A patient with clinical evidence of brachial plexus damage on the background of COVID disease is also presented. *Conclusion:* It will probably take time to get acquainted with all the neurological aspects of the disease. The neurological complications of coronavirus infection are multifaceted, which requires attention to the neurological complaints of these patients.

**Key words:**

SARS-CoV-2 infection, Peripheral nervous system impairment

**Address for correspondence:**

Kristina Dimitrova, MD., e-mail: krisi.\_dimitrova@abv.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

На 11 март 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) обяви инфекцията от коронавирус, тежък остър респираторен синдром SARS-CoV-2, за пандемия [1]. Откакто е идентифициран за първи път в Ухан, Китай [2], той бързо се разпространи по целия свят. Дихателната система е най-често засегнатата, но многобройни експериментални проучвания и доклади показват потенциален невротропизъм. От откриването на вируса досега има все повече съобщения, свързващи SARS-CoV-2 инфекцията с различни нарушения на НС. Тези нарушения могат да бъдат разделени на процеси, които засягат ЦНС и такива, които засягат ПНС.

### **Механизъм на засягане на ПНС при SARS-CoV-2**

Тъй като SARS-CoV-2 продължава да се разпространява и пациентите с неврологични симптоми се наблюдават все по-често, логично нараства и желанието за бързо разкриване патогенезата на поразяване на НС при пациенти с COVID-19.

Все още се знае твърде малко за механизмите на засягане на ПНС от COVID-19. Изказани са хипотези за имуномедиран механизъм на засягане и механизъм на молекулярна мимикрия. Докато прякото въздействие на вируси върху НС става по време на острата фаза на заболяването, то непрякото въздействие се открива дни, седмици или дори месеци след инфекцията.

### **Имуномедиран механизъм**

Имуномедиираният механизъм е тясно свързан с развитието на синдром на системен възпали-

телен отговор. Механизмът на увреждане на нервите може да бъде чрез активиране на Т-клетки и освобождаване на възпалителни медиатори от макрофаги. Пациентите с COVID-19 могат да развият системно хипервъзпаление, обозначено под общия термин цитокинова буря, известен също като вторична хемофагоцитна лимфохистоцитоза (sHLH). Устойчивостта на CoV инфекциите и способността им да заразяват макрофаги, микроглии и астроцити са особено важни. Невротропният вирус може да активира глиални клетки и да индуцира хипервъзпаление [3]. По този начин поради прекомерната секреция на възпалителни фактори като IL-6, IL-12, IL-15 и TNF- $\alpha$  след заразяване с CoV, е възможно увреждане на ПНС [4].

### **Молекулярна мимикрия**

Предполага се, че прикрепването на SARS-CoV-2 към клетъчните повърхности се медира от протеина на вирусен шип (S), който се свързва с ангиотензин-конвертиращия ензим 2 рецептор, а също и с ганглиозиди, съдържащи остатъци от сиалова киселина, включително остатък GalNAc на GM1. Изказани са становища, че кръстосаната реактивност между ганглиозидите, свързани с вирусните протеини, и ганглиозидите на периферните нерви са в резултат на молекулярна мимикрия.

Тъй като протеинът на SARS-CoV-2 взаимодейства с остатъка от N-ацетил-галактозамин на GM1 за закрепване към клетъчната повърхност, възможна е и имунна кръстосана реакция между епитопи в носещите шипове ганглиозиди и захарни остатъци от гликолипидите на повърхностните периферни нерви. Проучване доказва, че SARS-

CoV-2 споделя идентична аминокиселинна (AK) последователност с човешките протеини на топлинен шок (HSP). HSP участват в редица имуномедирирани клинични състояния и могат да станат обект на имунен отговор, вероятно в резултат на молекулярна мимикрия [5]. При молекулярната мимикрия екзогенен антиген има структурни прилики с някои антигени на гостоприемника. По този начин всяко антияло, произведено срещу този антиген може да се свърже с антигените на гостоприемника и да усилва имунния отговор. Важно от неврологична гледна точка е доказателството, че автоантителата, насочени към различни фамилии HSP, са повишени в серума и цереброспиналната течност (CSF) на пациенти, засегнати от миастения гравис, мултиплина склероза и синдрома на Guillain-Barré (GBS) [6]. Споделянето на общи AK последователности между пептиди на вируса и HSPs силно подкрепя имуномедирирано неврологично увреждане при COVID-19. По-специално, хексапептидът, споделен с HSP90B и HSP90B2, е част от 5 експериментално валидирани епитопа от SARS-CoV. Епитопът (антигенна детерминанта) е част от антигена, който се разпознава от имунната система. Въпреки че епитопите обикновено са чужди за организма протеини, секвенции, получени от собствени антигени, могат да бъдат разпознати също като епитопи. Хексапептидът се намира проксимално и терминално в тези епитопи, като по този начин съставлява единствената последователност, обща за всички епитопи. Следователно е много вероятно споделеният хексапептид да е имуногенната детерминанта на всичките пет епитопа. Така този хексапептид представлява идеалният кандидат за предизвикване на автоимунен отговор срещу HSP90B и HSP90B2 като последица от SARS-CoV2 инфекция. Вторият имунологично релевантен мотив, споделен от SARS-CoV-2 и човешки HSP, принадлежи на шапероновия протеин 60 и е доказано, че се разпознава от лимфоцитите на пациенти, засегнати от демиелинизиращо заболяване на ЦНС [7]. Това откритие налага по-нататъшно разследване на възможна връзка на SARS-CoV-2 инфекция с възпаление и демиелинизация не само в ПНС, но и в ЦНС. HSP60 е митохондриален протеин, който е отдалечен от плазмената мембрана. Независимо от това, имунните реакции срещу вътреклетъчните автоантигени са добре познато явление [8, 9]. Освен това е доказано, че посттранслационните модификации (PTM) на HSP могат да предизвикат „придвижване“ на протеин в плазмената мембрана [10]. Тогава мно-

жество едновременни механизми биха могли да обяснят имунните реакции срещу HSP60 в случай на автоимунитет. В обобщение, настоящите данни сочат към имунологично насочване на HSP 90B, 90B2 и 60 като потенциален патогенетичен механизъм на невропатия след инфекция със SARS-CoV-2 и предлагат специално тестване на серуми и CSF на пациент с COVID-19, засегнат от GBS и евентуално други периферни невропатии за автоантитела срещу тези протеини.

Независимо от механизма на увреждане, в световната литература се появяват все повече доклади за случаи на перифернонервни усложнения вследствие на белодробната инфекция SARS-CoV-2. За бъдеще се очаква публикация на множество проучвания, насочени към патогенетичните механизми на усложненията от коронарния вирус. В тази статия описваме наблюдаваните от нас клинични случаи на ангажиране на ПНС вследствие на SARS-CoV-2 инфекция.

## Клинични случаи

Перифернонервни увреждания са често едни от първите симптоми на остро заболяване, поради което нерядко първият лекар, преглеждащ болния с COVID-19, е невролог. В ежедневната дейност са много случаите на шиен или лумбосакрален радикулит, както и нарушения на обонянето като първи симптоми.

В последните няколко месеца, след започването на пандемията, в различни краища на света се появили съобщения за случаи на остра демиелинизираща полирадикулоневропатия, сходна с класическата, след преболедуване или по време на инфекция от SARS-CoV2. Наблюдавахме и описваме няколко случая на остро развита се полирадикулоневропатия след напълно излекувана SARS-CoV-2 инфекция, както и по време на самата инфекция. Сред неврологичните усложнения на COVID-19, засягащи периферната нервна система, се установиха и случаи на парализа на Бел, като представяме случай на наш пациент. Описваме и случай на пациент с брахиален плексит, настъпил по време на боледуване от COVID-19.

### **Случаи на пациенти с остра демиелинизираща полирадикулоневропатия тип Гилен-Баре**

*Клиничен случай № 1:* Първият случай е на пациент на 45 години, постъпил в отделение по нервни болести по повод слабост в четирите крайника, нарушения в говора и слабост в лице-

вите мускули. Оплакванията датират от няколко дни преди хоспитализацията и са с бърза прогресия. Непосредствено преди приема болният губи възможност за самостоятелна походка. Около 2 седмици преди постъпване в отделението пациентът е диагностициран с COVID-19 и лекуван по протокол за SARS-CoV-2 инфекция. Три дни след спадане на температурата започнали първите оплаквания. От неврологичния статус се установяват лицева диплегия, дизартрия, вяла квадрипареза (по-силно изразена в долните крайници), полиневритен синдром с липсващи коленни и ахилови рефлексии и дистален тип хипестезия за долни крайници. Извършена е лумбална пункция с данни от общото биохимично изследване на ликвора за белтъчноклетъчна дисоциация (RBC – 0, WBC – 4, PMN – 0%, MN – 0%, белтък в ликвор – 0,78 g/l, глюкоза – 3.22 mmol/l, хлор – 127 mol/l). Проведената ЕМГ потвърди работната диагноза за остра демиелинизираща полирадикулоневропатия. Започната е терапия с имуновенин 0,4 mg/kg/т.м. с бързо повлияване на отпадната неврологична симптоматика. След 5-дневен курс на лечение болният бе с набелязана слабост на лицевите мускули и възможна самостоятелна походка. Към терапията се добавиха глюкокортикостероид, тиоктова киселина, комплекс от В-витаминови. Болният се изписа със самостоятелна походка и лека персистираща двустранна пареза на двата лицеви нерва.

**Клиничен случай №2:** Вторият случай е на жена на 58 год. Постъпва със слабост в долните крайници, изтръпване в четирите крайника, стрелкащи болки в горните крайници, болка предимно в торакалния отдел на гръбначния стълб и слабост в лицевите мускули вляво. Оплакванията ѝ датират от около седмица преди хоспитализацията с бърза прогресия, като през последния ден болната е била с нарушена самостоятелна походка. Заболяването стартирало с периферна пареза на лицевия нерв вляво. Около две седмици преди първите симптоми пациентката боледувала от остра вирусна инфекция на горните дихателни пътища, която прогресирала към пневмония. При проведен PCR се доказала инфекция със SARS-CoV-2. Обективно се установи полиневритен синдром с двустранна перонеална пареза, периферна лезия на левия лицеви нерв. Тук диагностичният подход беше идентичен с този при първия клиничен случай. Ликворното изследване отново показва данни за белтъчноклетъчна дисоциация (RBC – 0, WBC – 5, PMN – 0%, MN – 0%, белтък в ликвор – 1.8 g/l, глюкоза – 4.77 mmol/l, хлор – 132 mmol/l), а от ЕМГ

– данни за демиелинизираща полирадикулоневропатия. Приложената терапия също не се различаваше от тази, приложена при първия клиничен случай. Болният се дехоспитализира със самостоятелна походка и лека персистираща пареза на левия лицеви нерв.

**Клиничен случай №3:** Третият случай е на жена на 65 години, постъпваща с оплаквания от обща отпадналост и неразположеност, изразена умора, болки в гърлото, продуктивна кашлица и изтръпване на цялото тяло. След проведен PCR тест пациентката се оказва положителна за SARS-Cov-2. При извършения КТ на бял дроб се установява двустранна пневмония, а картината отговаря на атипична вирусна генеза (фиг. 1).



**Фиг. 1.** КТ на бял дроб – двустранно се виждат засенчвания тип „матово стъкло“, както и „crazy paving“. Образът съответства на двустранна пневмония с атипична вирусна генеза

На първия ден от хоспитализацията болната е консултирана с невролог по повод прогресивно влошаване на двигателната дейност от 2-3 дни преди хоспитализацията, появила се първо в краката, а след ден и в ръцете. От статуса са установени намалени до липсващи СНР, дистална симетрична хипестезия за крайниците. Проведена е лумбална пункция в спешен порядък с данни за белтъчноклетъчна дисоциация (RBC – 0; WBC – 2; PMN – 0%; MN – 0%; белтък – 0.86 g/l; захар – 4.8 mmol/l; хлор – 129 mmol/l). Започната бе терапия с имуновенин в стандартни за заболяването дози. Въпреки започнатата навременна терапия болната разви полирадикулоневрит тип Ландри, което наложи да се интубира и да се започне асистирана апаратна вентилация.

Таблица 1. ЕНГ при тримата, представени по-горе пациенти, което покрива критериите за остра демиелинизираща полирадикулоневропатия тип Гилен-Баре

	Крайници	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Скорост на провеждане (сетивни и двигателни)	Долни крайници	< 20 m/s	< 35 m/s	< 40 m/s
	Горни крайници	< 40 m/s	Норма	< 45 m/s
Дистална латенция	Долни крайници	> 10,5 ms	> 7 ms	>6ms
	Горни крайници	> 5 ms	норма	> 5 ms
СМАП	Долни крайници	< 1 mV	< 2,5 mV	< 2,5 mV
	Горни крайници	< 2 mV	норма	норма
Съхранен n. suralis	Долни крайници	не	да	да
F-вълна	Долни крайници	липсва	удължена	удължена
	Горни крайници	удължена	удължена	удължена
H-вълна	Долни крайници	липсва	липсва	намалена амплитуда

Първите ЕМГ симптоми на демиелинизация са удължаване на латентностите или изчезване на F-вълните и H-рефлексите, забавена скорост на провеждане по периферните нерви и намаление на СМАП (сумарния мускулен акционен потенциал). Аксоналната дегенерация се характеризира с намаляване на амплитудите на сетивните и моторните отговори и поява на денервация в съответните мускули. При тримата пациенти е забавена скоростта на провеждане и е удължена дисталната латенция по двигателните влакна на периферните нерви на долните крайници, като n. suralis е съхранен при двама от тримата пациенти. За горните крайници са съхранени единствено при втория пациент. Удължена хронодисперсия на F-вълните е белег за демиелинизация, а липсата на F-вълна е белег за проксимална демиелинизация.

A-вълните се получават много често в ранния стадий на заболяването и са белег на сегментна демиелинизация. Липсващ H-рефлекс от m. soleus при стимулиране на n. tibialis е един от стандартните показатели за ранния стадий при синдрома на Guillain-Barré. Тя много често липсва, до 95-100% от случаите, или е с удължена латенция и намалена амплитуда. H-рефлексът е чувствителен тест за определяне на полирадикулоневропатия в ранния стадий на заболяването.

При проведеното ЕМГ изследване се установи, че при пациент 1 е налице демиелинизираща аксонална ПНП с блок в провеждане. При пациент 2 също беше налице блок в провеждането, но със съхранен двустранно n. suralis. При

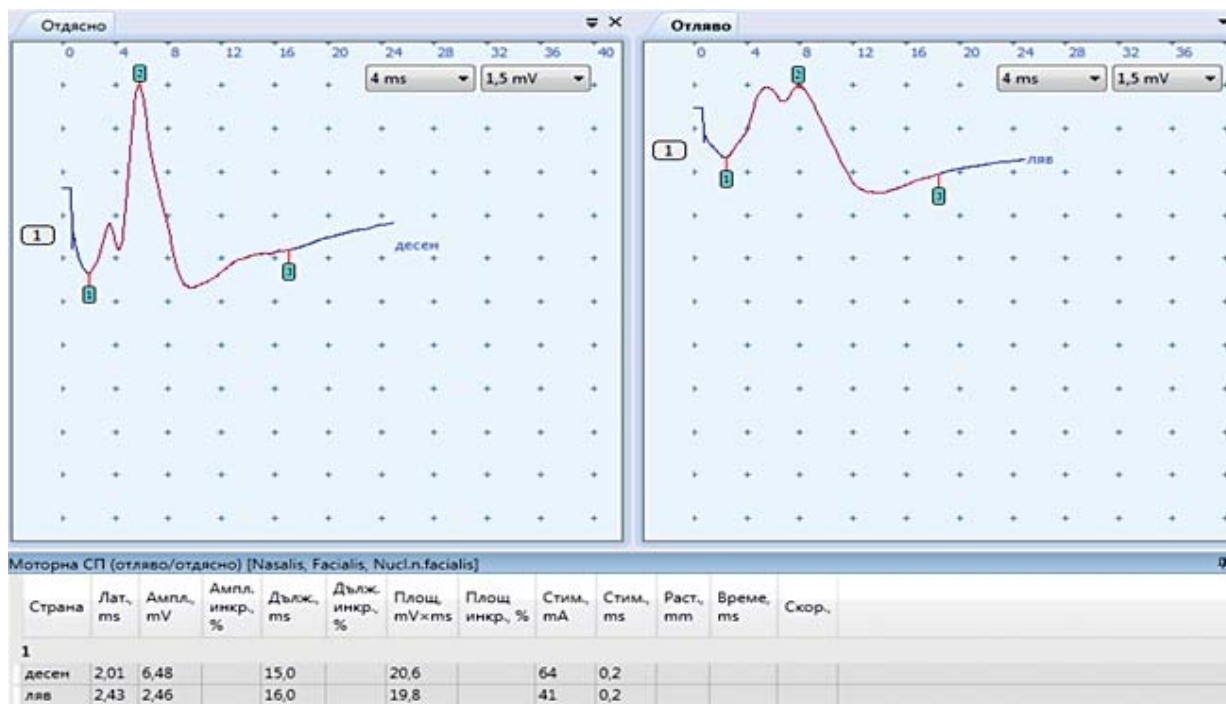
пациент 3 нямаше блок в провеждането и n. suralis беше съхранен.

### Случай на пациент с парализа на Бел

Клиничен случай № 4: Касае се за пациент на 55 години, постъпил по повод невъзможност за затваряне на ляво око, изкривяване на лицето. Седмица преди хоспитализацията болният се лекувал за инфекция на горните дихателни пътища, предизвикана от SARS-CoV-2, доказана с PCR тест. От статуса – данни за периферна пареза на лицевия нерв вляво с положителен симптом на Бел. От проведените изследвания: компютърна томография на главен мозък – б.о.; ЕМГ – данни за периферностолова увреда на n. facialis вляво; без особености от параклиничните изследвания (фиг. 2). Проведе се лечение по протокол за поведение при заболяването.

### Случай на пациент с брахиален плексит

Клиничен случай № 5: Касае се за пациент на 42 години, приет в отделението по повод болка в лявото рамо, мишницата, гърдите и плешката. От статуса се отчитат ограничени движения на мишницата, флексия на предмишницата и отслабен рефлекс на m. triceps. От ЕНГ се установяват данни за периферностолова увреда на изследваните нерви на ляв горен крайник, от МРТ на шиен гръбнак и плексус – начални дегенеративни промени в шиен отдел, без миелопатия. При постъпването се позитивира PCR тест за SARS-CoV-2. Проведе се лечение по протокол за SARS-Cov-2 инфекция и симптоматична терапия за плексусната увреда. В хода на лечението симптоматиката се овладя. Болният бе насочен за физиотерапия и рехабилитация.



Фиг. 2. ЕНГ на p. facialis на пациента с парализа на Бел – увеличено латентно време на левия p. facialis с около 22% спрямо десния и намалена амплитудата от увредената страна

## ОБСЪЖДАНЕ

Периферната невропатия е общ термин, описващ нарушаване на функцията на периферните нерви, при което се нарушава предаването на нервни импулси. [11] Съществуват множество класификации на периферните невропатии по различни критерии. Можем да разделим периферните невропатии на остра (с внезапно начало и бърз прогрес) и хронична (симптомите започват слабо и прогресират бавно). Те могат да бъдат обратими и постоянни. Според броя на засегнатите нерви се разделят на мононевропатия (засяга се един нерв), мононеврит мултиплекс (асиметрично, асинхронно, изолирано увреждане на най-малко две отделни нервни области), полиневропатия (симетрично засягане на нерви в различни части на тялото). Невропатиите могат да бъдат разделени още на сетивна, моторна, автономна и смесена според вида на засегнатия нерв. [11] Определянето на една невропатия като свързана със SARS-CoV-2 инфекция е трудно не само от гледна точка на малкото клиничен опит, който имаме с този вирус, но и поради факта, че често пациентите са коморбидни и с множество тежки усложнения, свързани пряко и косвено с вируса. Диагнозата „невропатия, свързана с SARS-CoV-2 инфекция“ се разделя най-общо на вероятно и възможно асоциирана.

За да се постави диагноза вероятна асоциация на невропатия със SARS-CoV-2, е необходимо: 1) началото на неврологичното заболяване да е в рамките на 6 седмици от острата инфекция; 2) и/или SARS-CoV-2 РНК да е открита във всяка проба, или да са доказани антитела за остра инфекция със SARS-CoV-2; 3) да няма данни за друга, по-вероятно свързана причина. Възможна асоциация е налице, когато последното условие не е изпълнено и има друга причина, която може да се свърже с невропатията.

Към днешна дата са докладвани множество случаи на невропатии, свързани със SARS-CoV-2 инфекция. Честотата на GBS в „ерата на COVID-19“ е анализирана само в малка кохорта от Фриули-Венеция Джулия, Италия, където през месеците март и април 2020 г. е възникнал необичаен клъстер. Месечната честота по време на пандемията е била 0,65 случая / 100 000 срещу 0,12 случая / 100 000 през периода март-април на предходните години с увеличение от 5,41 пъти на случаите на GBS през 2020 г.

Първият случай на SARS-CoV-2 инфекция, свързана със синдрома на Guillain-Barré, е докладван от Hua Zhao и кол. в Джин Джоу, Китай. На 23 януари 2020 г. жена на 61 години проявява симптоми като остра слабост в двата крака и силна умора, прогресираща в рамките на един ден.

Неврологичният преглед е показал симетрична слабост и арефлексия в двата крака и стъпалата. Повърхностната сетивност е била намалена дистално. След проведена ЕМГ е диагностицирана с GBS и ѝ е приложен интравенозен имуноглобулин (IVIg). На 8-ия ден пациентката развива симптоми от страна на горните дихателни пътища и орофарингеалните проби са положителни за SARS-CoV-2 при RT-PCR анализ. Клиничното ѝ състояние се е подобрило постепенно. [12]

Проведено е проучване на пациенти с GBS, диагностицирани по време на огнището на инфекция със SARS-CoV-2 в 12 болници в седем града (Бергамо, Бреша, Кремона, Милано, Падуа, Павия и Верона) от Северна Италия, събрани между март и април 2020 г. Те са разделени на COVID-19-положителни и COVID-19-отрицателни пациенти. Събрани са общо 34 пациенти с GBS с проява на симптомите между 1 март и 30 април 2020 г. Тридесет (88,2%) пациенти са диагностицирани с потвърдена SARS-CoV-2 инфекция с назофарингеален секрет и/или специфични за серума антитела срещу SARS-CoV-2 и обозначени като COVID-19-позитивни GBS. Останалите четирима пациенти са отрицателни за SARS-CoV-2 инфекция. Интервалът между появата на COVID-19 и невропатните симптоми е  $24,2 \pm 11,6$  дни. При петима пациенти симптомите на GBS се появяват в рамките на 20 дни след клиничното преминаване на симптомите на COVID-19. При останалите пациенти GBS започва, когато симптомите на COVID-19 все още са налице. Клиничното представяне на GBS е класическата форма при 27 (90%) пациенти. Един пациент (3,3%) е имал лицева диплегия с лека дистална слабост, един (3,3%) фарингеално-цервикално-брахиална слабост и един – чиста сензорна форма (3,3%). Както COVID-19-положителните, така и COVID-19-отрицателните пациенти с GBS получават подобно лечение (интравенозен имуноглобулин или плазмафереза) и не се наблюдава значителна разлика в отговора. В заключение от това проучване е установен значително по-висок от очаквания брой случаи на GBS по време на огнището на COVID-19 в Северна Италия и висока честота на GBS при пациенти с COVID-19 [14].

В друг анализ са идентифицирани и разглеждани общо 50 случая на GBS с COVID-19 от 39 проучвания в цял свят чрез различни серии от случаи и доклади. Този преглед е от обща кохорта от 50 пациенти, от които 49 пациенти (98%) са подложени на назофарингеален RT-PCR тест. Положителен тест е получен при 45 пациенти (91%),

а останалите 4 (9%) са имали отрицателен резултат. Останалите 5 случая (10%) са били диагностицирани с COVID-19 с потвърждаващ серумен тест за антитела срещу SARS-CoV-2 IgG. Интересното е, че нито един от докладваните пациенти не е имал положителна PCR за SARS-CoV-2 в CSF. Въпреки че интравенозните имуноглобулини имат известна връзка с тромбоемболични нежелани събития и SARS-CoV-2 е свързан с протромботично състояние [15], нито един от пациентите със SARS-CoV-2 GBS, получили лечение с интравенозен имуноглобулин, не е развил тромботични усложнения. [16]

Данните от тези проучвания и доклади сочат на първо място прираст на диагностицираните с остра полирадикулопатия пациенти в ерата на COVID-19. Въпреки това пациентите имат положителен отговор на стандартната терапия. Ние също забелязваме увеличаване на случаите на GBS. Описаните от нас пациенти също се повлияха от приложения IVIg в стандартни дози. Двама от нашите пациенти са развили симптоми от страна на ПНС две седмици след позитивиране на PCR-SARS-CoV-2 тест. Това е в съответствие с над 85% от докладите, които посочват, че периодът на проява на симптоми на GBS е средно 11-17 дни от заразяване с COVID-19. При един от пациентите ни симптомите на GBS започват паралелно с тези от страна на горните дихателни пътища. Ние също не успяхме да изолираме вируса от CSF, но ликворното изследване показва белтъчно-клетъчна дисоциация, а ЕМГ – демиелинизираща полирадикулоневропатия.

Броят на докладваните пациенти с изолирана периферна невропатия, асоциирана с COVID-19, в световен мащаб е изключително нисък. Поради тази причина не може да се направят обобщаващи заключения. Мао et al. в свое ретроспективно проучване съобщават за увреждане на ПНС при 19,3% пациенти със SARS-Co-2 [17]. Но този процент включва пациенти с различни форми на GBS, хипосмия, хипогенезия, невралгия и дори мускулно засягане. Нашите пациенти се повлияха добре от стандартната симптоматична терапия с глюкокортикостероид, нестероидно противовъзпалително средство и комплекс от В-витамини.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всеки ден учените и лекарите научават повече за спектъра на нервно-мускулните разстройства, които се развиват след болестта COVID-19. Ще отнеме време, за да се разберат напълно

обхватът и мащабът на остатъчното въздействие при оздравяващите от това заболяване. Понастоящем има все повече литература, която предполага, че COVID-19 може да бъде свързан с менингит, миелит, енцефалит, енцефалопатия, невропатия на черепномозъчни нерви, GBS, миозит и рабдомиолиза. Общото между тези разстройства е, че те са причинени от възпалителна реакция за борба с инфекцията, а не пряко от самия вирус.

Нашият клиничен опит говори, че острият демиелинизиращ полирадикулоневрит и краниалните невропатии, свързани пряко или косвено със SARS-CoV-2, се повлияват добре от стандартно приложената терапия. Въпреки отличните терапевтични резултати не трябва да подценяваме дългосрочните последици върху ПНС при инфекция с COVID-19. Ние отчитаме по-честото засягане на краниалните нерви при полирадикулоневрита, свързан със SARS-CoV-2, което е асоциирано с по-голям риск от усложнения. Това налага повишено внимание, своевременно диагностика и незабавно приложение на адекватна терапия.

### Библиография

- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1):157–160.
- Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health.* 2020; 25(3):278–280.
- Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J. Virol.* 2004;78(7):3398–3406.
- Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386.
- Moudgil KD, Thompson SJ, Geraci F, et al. Heat-shock proteins in autoimmunity. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:621417–621413.
- Romi F, Helgeland G, Gilhus NE. Heat-shock proteins in clinical neurology. *Eur Neurol.* 2011;66:65–69.
- Ruiz-Vázquez E, de Castro P. “2-6-11” motif in heat shock protein 60 and central nervous system antigens: a preliminary study in multiple sclerosis patients. *J Physiol Biochem.* 2003;59:1–9.
- Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Anti-Yo antibody uptake and interaction with its intracellular target antigen causes Purkinje cell death in rat cerebellar slice cultures: a possible mechanism for paraneoplastic cerebellar degeneration in humans with gynecological or breast cancers. *PLoS One.* 2015;10:e0123446.
- Racanelli V, Prete M, Musaraj G, et al. Autoantibodies to intracellular antigens: generation and pathogenetic role. *Autoimmun Rev.* 2011;10:503–508.
- Cappello F, Gammazza AM, Dieli F, de Macario MAJ. Does SARS-CoV-2 trigger stress-induced autoimmunity by molecular mimicry? A Hypothesis. *J Clin Med.* 2020;9:E2038.
- England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004;363(9427):2151–2161. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16508-2.
- Hua Zhao, Dingding Shen, Haiyan Zhou, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Published online 2020 Apr 1. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
- H. El Otmani, B. El Moutawakil, M.-A. Rafai, et al. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence! Published online 2020 Apr 24. doi: 10.1016/j.neuro.2020.04.007
- Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. Published online 2020 Nov 6. doi: 10.1136/jnnp-2020-324837
- Marie I. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br. J. Dermatol.* 2006;155(4):714–721.
- Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, et al. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. Published online 2020 Dec 9. doi: 10.1016/j.jns.2020.117263
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

Постъпила за печат на 20 юни 2021 г.