

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИРУСОМ SARS-COV-2 И АУТОИММУННЫМИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.И. Власенко¹, О.А. Портик¹, Г.Н. Бисага¹, М.П. Топузова¹, В.А. Малько¹, П.Ш. Исабекова¹, Н.В. Скрипченко^{2,3}, Т.М. Алексеева¹

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

² *Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия*

³ *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Санкт-Петербург, Россия*

Relationship between SARS-COV-2 And autoimmune neurological diseases

A.I. Vlasenko¹, O.A. Portik¹, G.N. Bisaga¹, M.P. Topuzova¹, V.A. Malko¹, P.Sh. Isabekova¹, N.V. Skripchenko^{2,3}, T.M. Alekseeva¹

¹ National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

² Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

С начала массового распространения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, возросло количество сообщений об увеличении частоты аутоиммунных неврологических расстройств. Предполагается, что подобное повышение уровня заболеваемости может возникать вследствие аномального иммуноопосредованного ответа организма на патогенное воздействие SARS-CoV-2. В данной статье рассматривается возможность влияния вируса SARS-CoV-2 на возникновение и обострение течения аутоиммунных неврологических расстройств, обсуждаются возможные патогенетические факторы и механизмы, анализируются особенности клинической картины и терапии. Представлены зарубежные и российские научные данные, клинические наблюдения случаев синдрома Гийена – Барре, рассеянного склероза, острого диссеминированного энцефаломиелимита, миастении и других аутоиммунных заболеваний, возникших или изменивших свое типичное течение на фоне COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, аутоиммунные неврологические заболевания.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная ВОЗ в марте 2020 г., явилась толчком к углубленному изучению как самого заболевания, так и особенностей течения коморбидных расстройств, изменяющих течение на фоне COVID-19. Несмотря на то, что к середине 2022 г. число зараженных коронавирусом в мире превысило 517 млн, а количество смертей оказалось выше 6,25 млн человек, многие вопросы до сих пор остаются дискуссионными, в частности, вопрос о взаимосвязи роста аутоиммунных заболеваний в

Abstract

Since the onset of the SARS-CoV-2 infection, there has been an increase in the number of reports of patients who have experienced the development of autoimmune neurological disorders. It is assumed that such an increase in the incidence rate may occur due to an abnormal immune-mediated response of the body to the pathogenic impact of SARS-CoV-2. This article discusses the possibility of the influence of SARS-CoV-2 on the onset and exacerbation of the course of autoimmune neurological disorders, possible pathogenetic factors and mechanisms, and analyzes the features of the clinical picture and therapy. The article includes foreign and Russian scientific data and clinical observations of cases of Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, myasthenia gravis and other autoimmune diseases that have changed their typical course on the background of COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, autoimmune neurological diseases.

условиях пандемии [1]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 отличается тропностью к различным органам и системам, в том числе и нервной, проникает в клетки человека через путь, управляемый рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2), представительство которого в организме человека повсеместно [2]. В настоящее время установлено, что органное повреждение при COVID-19 может быть как связано с самим вирусом SARS-CoV-2, так и являться следствием иммунопатологических механизмов, развивающихся на фоне инфекционного процесса. Это приводит

к развитию мультисистемного воспалительного синдрома, аутоиммунных состояний, а также отягощению течения имеющейся неврологической патологии [3].

Цель исследования — проведение обзора литературы о механизмах развития аутоиммунных заболеваний и особенностях их течения на фоне новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (eLIBRARY, PubMed). В качестве ключевых слов использованы: аутоиммунные неврологические заболевания, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2. В анализ включена 41 публикация за период с 2020 по 2022 г.

Результаты исследования

Вирус SARS-CoV-2 может проникать в центральную нервную систему (ЦНС), как предполагается, несколькими путями: гематогенным (инфицирование эндотелиальных клеток или лейкоцитов); транснейрональным за счет вирусного нейротропизма (через обонятельный тракт или другие черепные нервы) и в результате аномального иммуноопосредованного ответа, вызывающего вторичное неврологическое поражение. Первые два механизма отвечают за наиболее распространенные неврологические симптомы, развивающиеся у пациентов с COVID-19, — гипогевзию, гипосмию, головную боль, головокружение. Третий путь распространения может привести к серьезным осложнениям во время или непосредственно после перенесенной инфекции, таким как дизиммунные нарушения — синдром Гийена — Барре, рассеянный склероз, энцефалит, миелит [4].

Косвенное воздействие вируса на нервные структуры пока не имеет точного описания. Исследователи предполагают следующий каскад иммунопатологических реакций нервной ткани.

Первый этап — молекулярная мимикрия. Структурное сходство антигенов патогена с аутоантигенами способствует активации Т- и В-лимфоцитов и приводит к перекрестной реакции с участием конформационно схожих белков человека [4]. Показано, что дорсальное моторное ядро, двойное ядро, верхний и нижний ганглии блуждающего нерва имеют белки с эпитопами, общими с белками SARS-CoV-2 [5].

Второй этап — «сторонняя активация». SARS-CoV-2 является мощным триггером иммунной гиперактивации, известной как «цитокиновый шторм» (значительное повышение про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-7,

интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и других молекул и маркеров воспаления). Тропизм SARS-CoV-2 к структурам ЦНС приводит к дезадаптивному ответу врожденного иммунитета и гипертрофии с активацией микроглии и астроцитов, способствующих нейродегенеративным процессам, включая демиелинизацию, дисфункцию гематоэнцефалического барьера [4, 6].

Третий этап — расширение эпитопа. Распространение вирусных частиц увеличивает количество аутоантигенов и повышает стимуляцию аутореактивных Т-клеток [4].

Заключительный, четвертый этап — действие направленных против собственных антигенов аутоантител и иммортализация эффекторных В-клеток. У пациентов с COVID-19 иногда обнаруживают высокую распространенность других аутоантител, связанных с тканью ЦНС (например, маркер повреждения нейронов NINJ1, метаботропный рецептор глутамата GRM5, рецептор орексина HCRT2R). Более того, иммунологическая память, обеспечиваемая эффекторными В-клетками против аутоантигенов, способствует продолжающейся выработке антител против различных тканевых мишеней ЦНС и миелиновой оболочки. Эти аутоантитела к структурам ЦНС приводят к целенаправленному долгосрочному повреждению. Вероятно, это может лежать в основе развития нейродегенеративных заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19 [4].

Клинические формы аутоиммунных неврологических расстройств, наиболее часто упоминающиеся в ассоциации с COVID-19

Синдром Гийена — Барре

Классическая форма синдрома Гийена — Барре (СГБ) — иммуноопосредованная демиелинизирующая полирадикулопатия с подострым началом, которая проявляется чувствительными нарушениями и мышечной слабостью. Считается, что повреждение периферических нервов связано с аберрантным иммунным ответом на инфекционный агент и выработкой аутореактивных антиганглиозидных антител. Неврологическое осложнение, возникшее на фоне коронавирусной инфекции и одно из первых зафиксированных, оказалось именно СГБ [7, 8]. Представляет интерес размышление о том, может ли SARS-CoV-2 входить в перечень потенциальных причин данного неврологического заболевания.

Согласно существующим систематическим обзорам, можно выделить несколько особенностей СГБ, развивающегося на фоне коронавирусной инфекции. Обнаружено, что на фоне коронави

русной инфекции СГБ встречается у мужчин в два раза чаще, чем у женщин. Вероятно, это можно объяснить более высоким уровнем циркулирующего АПФ-2 у мужчин [7].

В исследованиях выделяют следующие подтипы СГБ: острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) (наиболее распространенная), острая моторная и сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН), острая моторно-аксональная нейропатия (ОМАН). Обращает на себя внимание рост встречаемости редких подтипов заболевания, таких как синдром Миллера Фишера (СМФ) и ОМАН-СМФ [9]. Это позволяет сделать предположение о возможности более обширного поражения нервной системы при СГБ, ассоциированного с COVID-19, по сравнению с СГБ, типично ассоциированного с другими инфекционными агентами.

По данным литературного обзора установлено, что после манифестации коронавирусной инфекции в среднем через 2 недели развивается СГБ. Описаны редкие случаи, когда неврологические проявления СГБ предшествовали диагностике COVID-19 [10, 11]. Исследователи обращают внимание на то, что верификация SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости затруднительна, и, как правило, результаты отрицательные. Характерным для большинства больных было отсутствие антиганглиозидных антител и протеинурия без плеоцитоза. Тем не менее, около 20% пациентов находились в критическом состоянии, которое требовало ИВЛ. Описаны случаи фатального развития бульбарного синдрома и дыхательной недостаточности, требовавшей усиленных терапевтических стратегий [7, 9–13].

Рекомендованной тактикой лечения СГБ является внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ) или плазмаферез [14]. Есть данные, что терапия ВВИГ может сопровождаться повышенным риском артериальных и венозных тромботических осложнений [15]. Одним из основных патофизиологических механизмов COVID-19 является гиперкоагуляция, что может в некоторых случаях ограничивать применение иммуноглобулинов у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) – хроническое рецидивирующее или прогрессирующее многоочаговое воспалительное дегенеративное заболевание, вызванное аутоиммунным поражением миелиновых оболочек проводников ЦНС.

У РС и COVID-19 удается обнаружить некоторые общие аспекты патогенеза:

1. Для пациентов с РС характерна дисфункция IFN- α [16]. В основе же механизма действия коронавируса определяется также снижение продук-

ции IFN- α [17]. Предположительно применение IFN β в терапии пациентов с РС может способствовать снижению риска развития у них COVID-19 [18].

2. В патогенезе РС и COVID-19 принимают участие основные субпопуляции Т-лимфоцитов (Th1-клетки, продуцирующие IFN- γ , и Th17-клетки, секретирующие IL-17) и патогенные В-клетки, продуцирующие IL-6. При тяжелых случаях течения COVID-19 определяются высокие уровни тех же IFN- γ , Th17 и IL6 [16].

3. Значительное влияние на развитие повреждающего действия при РС оказывает NLRP3-инфламмосома. Повышенная активность NLRP3, которая находится под влиянием IFN- α , приводит к активации IL-1 β . Также известно, что белки SARS-CoV-2, такие как E, ORF3a и ORF8b, могут непосредственно активировать NLRP3-инфламмосому [16].

Перечисленные сходства патогенеза позволяют предположить, что действие инфекции SARS-CoV-2 может способствовать механизмам нейровоспаления и нейродегенерации у предрасположенных пациентов, приближая манифестацию проявлений РС или провоцировать развитие рецидивов.

Так, в ретроспективном исследовании пациентов с ремиттирующим РС и подтвержденным диагнозом COVID-19 был выделен так называемый «период риска» – от 2 до 5 недель после начала COVID-19. Анализ данных показал, что в «период риска» количество рецидивов РС оказалось вдвое выше, чем вне его [19].

Исследователи обращают внимание на необходимость осторожного применения препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), таких как ингибиторы-CD20, ввиду повышения риска заражения COVID-19. Также определенную опасность представляет процедура трансплантации гемопоэтических клеток из-за периода сниженной способности пациентов противостоять инфекционным агентам. Авторы делают заключение, что для лечения пациентов с РС в период пандемии определенные преимущества могут иметь ВВИГ [19, 20].

Острый диссеминированный энцефаломиелит

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) – иммуноопосредованное однофазное демиелинизирующее заболевание ЦНС, которое сопровождается возникновением общемозговых и очаговых неврологических симптомов.

Сообщается о повсеместном повышении заболеваемости ОДЭМ во время эпидемии SARS-CoV-2, причем исследователи фиксируют его определенные отличия от классического течения. Так, средний возраст начала заболевания у пациентов значительно выше (44 года), чем у пациен-

тов с классическим ОДЭМ (до 15 лет) [21]. Помимо этого, выявлены различия в топике поражения. Так, если до пандемии очаги преимущественно обнаруживались в белом веществе подкорковых структур при интактности перивентрикулярных отделов, то в период пандемии увеличилась частота поражения серого вещества, особенно в таламусе и базальных ганглиях [22]. Поражения же головного мозга, возникшие при ОДЭМ, связанном с COVID-19, чаще затрагивали перивентрикулярное белое вещество и мозолистое тело, реже — глубокое серое вещество [21].

Рутинное применение глюкокортикостероидов или средства терапии второй линии иммуноглобулина при ОДЭМ обычно сопряжено с ожидаемым улучшением с регрессом симптомов. Однако при ОДЭМ, развившемся на фоне COVID-19, отмечают более тяжелое течение заболевания, частую необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии, сравнительно медленный ответ на лечение, а также повышенный уровень смертности [23].

Миастения

Миастения — аутоиммунное заболевание, характеризующееся патологической мышечной утомляемостью, опосредованное В-лимфоцитами и связанное с антителами, направленными против ацетилхолинового рецептора (АХР), мышечно-специфической киназы (MusK), белка 4, родственного липопротейна (LRP4), других белков в постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса. В тимусе пациентов с миастенией с положительными антителами к АХР выявлено наличие множества зародышевых центров с В-клетками, продуцирующими антитела против АХР, это подтверждает тот факт, что тимус является участком, ответственным за потерю иммунной устойчивости [24].

При анализе механизмов патогенеза миастении и COVID-19 обнаруживаются сходства. COVID-19 обладает сродством к рецепторам АПФ-2, которые экспрессируются в различных органах, таких как легкие, почки и печень. Это приводит к образованию провоспалительных цитокинов и хемокинов наряду с истощением В- и Т-клеток с повышением уровней интерлейкинов и TNF- α , что коррелирует с тяжестью заболевания и повышенным риском перекрестно-реактивной аутоиммунной атаки против рецепторов организма [25]. Антитела, вырабатываемые в результате такой воспалительной реакции на внешний агент, могут привести к запуску иммунного ответа, который перекрестно реагирует с АХР из-за молекулярного сходства.

Помимо В-клеточного ответа, немаловажную роль в развитии миастении играют Т-регуляторные клетки (Treg), участвующие в иммунологических

процессах при COVID-19. При аутоиммунных заболеваниях, включая миастению, возникает снижение количества и дисфункция Treg клеток, что позволяет предположить, что наличие аутоантител может быть связано с дефектными Treg клетками. Тимус является основным источником Treg, которые составляют примерно 5–10% периферической популяции CD4+ Т-клеток и играют решающую роль в поддержании иммунного гомеостаза против собственных антигенов. В экспериментальной аутоиммунной миастении увеличенное число Treg-клеток значительно подавляло Т- и В-клеточные ответы и уменьшало мышечную слабость, снижая циркулирующие уровни аутоантител к АХР [26]. Более того, другое исследование показало, что у пациентов с миастенией нарушено Treg-опосредованное подавление эффекторных Т-клеток [27].

Интересным оказывается тот факт, что у детей вилочковая железа предотвращает воспалительное повреждение, вызванное SARS-CoV-2, за счет иммуномодулирующего эффекта Т-регуляторных клеток [28]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается значительное снижение уровня периферических Treg, в отличие от пациентов с легким течением [29]. Кроме того, у пациентов с тяжелой формой SARS-CoV-2 наблюдается повышенный уровень растворимого IL-2R (CD25), который может влиять на биодоступность IL-2 и способствует апоптозу Treg [30].

Появляется все больше доказательств участия в патогенезе IL-17. Исследование с экспериментальной аутоиммунной миастенией демонстрирует повышенную регуляцию IL-17, продуцируемый клетками Th-17. Кроме того, при инфекции COVID-19 IL-17 играет решающую роль в выработке провоспалительных цитокинов, индукции экспрессии колониестимулирующего фактора гранулоцитов и накоплении нейтрофилов в легочной ткани, что приводит к диффузному повреждению альвеол [31]. У пациентов с миастенией инфекция COVID-19 может усилить дисбаланс Treg/IL-17 и вызвать повышение уровня циркулирующих антител.

Таким образом, данные иммунологические процессы могут лежать в основе влияния как SARS-CoV-2 на течение миастении, так и наоборот, приводя к утомляемости дыхательных мышц, ускоряя прогрессирование дыхательной недостаточности.

Интерес представляют случаи манифестации миастении на фоне коронавирусной инфекции. Симптомы патологической мышечной утомляемости возникали после начала лихорадки. В среднем симптомы миастении развивались в сроки от 5 дней до 3 месяцев от момента появления первых признаков новой коронавирусной инфекции [32–34].

В настоящее время появляются новые данные по течению миастении у пациентов, которые перенесли COVID-19. В одном из самых крупных когортных исследований в качестве наиболее важных предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с миастенией определены: некомпенсированный статус миастении с более низкой ФЖЕЛ и длительным лечением кортикостероидами, особенно в более высоких дозах, пожилым возрастом, онкоанамнезом и недавним лечением ритуксимабом. Более высокая смертность наблюдалась у пациентов старше 75 лет с дисфагией. Напротив, иммуносупрессивное лечение у пациентов с компенсированной миастенией не влияло на течение инфекции COVID-19 и снижало риск декомпенсации и криза [35, 36].

По данным промежуточного анализа реестра CARE-MG, частота инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с миастенией была сопоставима с общей популяцией, однако частота госпитализации и смертности были выше [37]. Данный реестр продолжает набор пациентов.

Другие аутоиммунные заболевания

1. Синдром опсоклонус-миоклонус

Синдром опсоклонус-миоклонус (СОМ) представляет собой редкое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы разной этиологии (паранеопластический, инфекционный и идиопатический) с преимущественным поражением мозжечка и его связей и характеризуется волнообразным течением. Опсоклонус как одно из важнейших клинических проявлений данного заболевания, представляет собой миоклонический гиперкинез глазодвигательных мышц с хаотичными, быстрыми, толчкообразными движениями глазных яблок [38].

В последнее время сообщения о случаях СОМ после перенесенной коронавирусной инфекции становятся все более распространенными. Латентный период развития симптоматики составляет в среднем 2 недели, что позволяет предположить взаимосвязь между инфицированием SARS-CoV-2 и развитием неврологической симптоматики. Поздняя диагностика СОМ усложняет выбор тактики лечения, продлевает необходимость применения глюкокортикоидов, а при возникновении на фоне коронавирусной инфекции может значительно ухудшать прогноз [39, 40].

2. Острый поперечный миелит

Острый поперечный миелит (ОПМ) — патогенетически гетерогенное (постинфекционное, системное аутоиммунное, паранеопластическое, ишемическое) очаговое воспалительное заболевание спинного мозга, характеризующееся острым или подострым развитием двигательной и/или

сенсорной недостаточности и вегетативной дисфункции.

Особенности течения ОПМ на фоне коронавирусной инфекции включают в себя тяжелый неврологический дефицит, выраженное ограничение жизнедеятельности, медленный регресс вегетативной дисфункции в сравнении с двигательными расстройствами. Латентный период между первыми признаками COVID-19 и проявлением неврологических симптомов чаще всего составлял от 10 дней до 6 недель. Данные, подтверждающие опосредованный аутоиммунный механизм развития — положительный ответ на внутривенное введение иммуноглобулинов и отсутствие SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости [41].

Заключение

Многочисленные исследования предоставляют данные о механизмах, реализуемых вирусом SARS-CoV-2 при развитии аутоиммунных заболеваний, наиболее часто включающие молекулярную мимикрию, прямое или опосредованное повреждение нервных структур. Поражение нервной системы может затрагивать различные локализации, включая серое и белое вещество, миелиновую оболочку структур периферической нервной системы, нервно-мышечный синапс и другие. В результате на фоне основного поражения дыхательной системы может развиваться аутоиммунное неврологическое заболевание, зачастую с жизнеугрожающим потенциалом (синдром Гийена — Барре, ОДЭМ), возможно ухудшение течения имеющегося заболевания (РС, миастения), требующее изменения тактики лечения. Безусловно, накопление опыта в изучении взаимного влияния вируса SARS-CoV-2 и аутоиммунных заболеваний будет способствовать ранней эффективной диагностике, своевременному лечению и профилактике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2020-901 от 13.11.2020).

Литература

1. Center for Systems Science and Engineering // COVID-19 content portal. URL: www.systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/ (дата обращения: 09.05.2022).

Saad I. COVID-19: breaking down a global health crisis / Saad I. [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* — 2021. — Vol.20, №35.

2. Galea M. Neurological manifestations and pathogenic mechanisms of COVID-19 / Galea M. [et al.] // *Neurological Research*. – 2022. – P. 1-12.
3. Лобзин, Ю.В. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Медицина экстремальных ситуаций*. – 2021. – № 2. – С. 13–19.
4. Mahboubi M. Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches / Mahboubi M. [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2022. – P. e2334.
5. Manzano G. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis / Manzano G. [et al.] // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. – 2021. – Vol.8, №6. – P. e1080.
6. Ariño H. Neuroimmune disorders in COVID-19 / Ariño H. [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2022. – P. 1-13.
7. Molina A.E. SARS-CoV-2, a new causative agent of Guillain-Barré syndrome? / Molina A.E. [et al.] // *Med Intensiva*. – 2022. – Vol.46, № 2. – P. 110-111.
- Abu-Rumeileh S. Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases / Abu-Rumeileh S. [et al.] // *Journal of neurology*. – 2021. – Vol.268, № 4. – P. 1133-1170.
8. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19–triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing / Dalakas M.C. // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. – 2020. – Vol.7, №5.
9. Seyede M. Guillain-Barré/Miller Fisher overlap syndrome in a patient after coronavirus disease-2019 infection: a case report / Seyede M. [et al.] // *J Med Case Rep*. – 2022. – Vol.16, №1.
10. Keddie S. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome / Keddie S. // *Brain*. – 2021. – Vol.144, №2. – P. 682-693.
11. Sriwastava S. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series / Sriwastava S. [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2021. – Vol. 15, №420. – P. 117263.
12. Laved A. Neurological associations of SARS-cov-2 infection: a systematic review / Laved A. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2022. – Vol. 21, №3. – P. 246-258.
13. Mohammad A. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review / Mohammad A. [et al.] // *Can J Neurol Sci*. – 2022. – №1. – P. 1-11.
14. Finsterer J. Guillain-Barré syndrome is immunogenic in SARS-CoV-2 infected / Finsterer J. [et al.] // *J Med Virol*. – 2022. – Vol. 94, №1. – P. 22-23.
15. Marie I. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature / Marie I. [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2006. – №4. – P. 714-721.
16. Hoepner R. Is COVID-19 severity associated with reduction in T lymphocytes in anti-CD20-treated people with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorder? / Hoepner R. [et al.] // *CNS Neurosci Ther*. – 2022. – Vol.28, №6. – P.971-973.
17. Xia H. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2 / Xia H. [et al.] // *Cell reports*. – 2020. – Vol. 33, №1. – P. 108234.
18. Sormani M. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France / Sormani M. [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2021. – Vol.8, №8. – P. 1738-1744.
19. Finsterer J. SARS-CoV-2 triggered relapse of multiple sclerosis / Finsterer J. // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2022. – №215. – P.207-210.
20. Alroughani R. Prevalence, severity, outcomes, and risk factors of COVID-19 in multiple sclerosis: an observational study in the Middle East / Alroughani R. [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2022. – №99. – P. 311-316.
21. Wang Y. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature / Wang Y. [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2021. – P.1-22.
22. Wang C. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient / Wang C. // *Pediatric Drugs*. – 2021. – Vol.23(3);213-221.
23. Esmaeili S. Acute disseminated encephalitis (ADEM) as the first presentation of COVID-19; a case report / Esmaeili S. [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2022. – №77. – P. 103511.
24. Gilhus N.E. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies / Gilhus N.E., Verschuur J. // *Lancet Neurol*. 2015; Vol.14, №10. – P. 1023-36.
25. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / Baig A.M. [et al.] // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – Vol.11, №7. – P.995-998.
26. Liu R. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia / Liu R. [et al.] // *Eur J Immunol*. – 2010. – Vol.40, №6. – P. 1577-89.
27. Thiruppathi M. Impaired regulatory function in circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T cells in patients with myasthenia gravis / Thiruppathi M. [et al.] // *Clin Immunol*. – 2012. Vol.145, №3. – P. 209-2.
28. Gunes H. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? / Gunes H. [et al.] // *European journal of pediatrics*. – 2021. – Vol.180, №3. – P. 983-986.
29. Wang W. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients / Wang W., Su B., Pang L, Qiao L. // *Cell Mol Immunol*. – 2020. – Vol.17, №6. – P. 650-652.
30. Quin C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / Quin C., Zhou L., Hu Z. // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol.71, №15. – P. 762-768.
31. Muir R. Innate lymphoid cells are the predominant source of IL-17A during the early pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / Muir R., Osbourn M., Dubois A.V. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2016. – Vol.193, №4. – P. 407-16.
32. Sriwastava S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / Sriwastava S., Tandon M., Kataria S. // *J Neurol*. – 2021. – Vol.268, №8. – P. 2690-2696.
33. Brossard-Barbosa N. Seropositive ocular myasthenia gravis developing shortly after COVID-19 infection: report and review of the literature / Brossard-Barbosa N. [et al.] // *J Neuroophthalmol*. – 2022.
34. Алексеева, Т.М. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.М. Алексеева [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2021. – Т.13, № 4. – С. 127–132.
35. Jakubíková M. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival / Jakubíková M., Tyblova M., Tesar A., Horakova M. // *Eur J Neurol*. – 2021. – Vol.28, №10. – P. 3418-3425.
36. Kim Y. Outcomes in myasthenia gravis patients: analysis from electronic health records in the United States / Kim Y. [et al.] // *Front Neurol*. – 2022.
37. Muppidi S. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG) / Muppidi S. [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2020. – Vol.19, №12. – P. 970-971.

38. Emamikhah M. Opsoclonus-myoclonussyndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature / Emamikhah M. [et al.] // *Journal of neurovirology*. — 2021. — Vol.1, №9.

39. Urrea-Mendoza E. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome (OMAS) associated with SARS-CoV-2 infection: post-infectious neurological complication with benign prognosis / Urrea-Mendoza E., Okafor K. // *J Neurovirol*. — 2021. — Vol.11, №7.

40. Fernandes J. Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 / Fernandes J., Puhmann P. // *Journal of Neurovirology*. — 2021. — Vol.1, №3.

41. Roman G. Acute transverse myelitis (ATM. clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) / Roman G., Gracia F. // *Frontiers in immunology*. — 2021. — Vol.12, №879.

References

1. Saad I. COVID-19: breaking down a global health crisis / Saad I. [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. — 2021. — Vol.20, №35.

2. Galea M. Neurological manifestations and pathogenic mechanisms of COVID-19 / Galea M. [et al.] // *Neurological Research*. — 2022. — P. 1-12.

3. Lobzin YU.V., A.N., Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Bekhtereva M.K., Babachenko I.V. COVID-19-associrovannyj pediatricheskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom / Lobzin YU.V. [i dr.] // *Medicina ekstremal'nyh situacij*. — 2021. — №2. — S. 13-19. (in Russian).

4. Mahboubi M. Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches / Mahboubi M. [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. — 2022. — P. e2334.

5. Manzano G. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis / Manzano G. [et al.] // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2021. — Vol.8, №6. — P. e1080.

6. Ariño H. Neuroimmune disorders in COVID-19 / Ariño H. [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2022. — P. 1-13.

7. Molina A.E. SARS-CoV-2, a new causative agent of Guillain-Barré syndrome? / Molina A.E. [et al.] // *Med Intensiva*. — 2022. — Vol.46, №2. — P. 110-111.

8. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offspring / Dalakas M.C. // *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. — 2020. — Vol.7, №5.

9. Seyede M. Guillain-Barré/Miller Fisher overlap syndrome in a patient after coronavirus disease-2019 infection: a case report / Seyede M. [et al.] // *J Med Case Rep*. — 2022. — Vol.16, №1.

10. Keddie S. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome / Keddie S. // *Brain*. — 2021. — Vol.144, №2. — P. 682-693.

11. Sriwastava S. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series / Sriwastava S. [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. — 2021. — Vol. 15, №420. — P. 117263.

12. Laved A. Neurological associations of SARS-cov-2 infection: a systematic review / Laved A. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. — 2022. — Vol. 21, №3. — P. 246-258.

13. Mohammad A. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review / Mohammad A. [et al.] // *Can J Neurol Sci*. — 2022. — №1. — P. 1-11.

14. Finsterer J. Guillain Barré syndrome is immunogenic in SARS-CoV-2 infected / Finsterer J. [et al.] // *J Med Virol*. — 2022. — Vol. 94, №1. — P. 22-23.

15. Marie I. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature / Marie I. [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2006;155, №4. — P. 714-721.

16. Hoepner R. Is COVID-19 severity associated with reduction in T lymphocytes in anti-CD20-treated people with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorder? / Hoepner R. [et al.] // *CNS Neurosci Ther*. — 2022/ — Vol.28, №6. — P.971-973.

17. Xia H. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2 / Xia H. [et al.] // *Cell reports*. — 2020. — Vol. 33, №1. — P. 108234.

18. Sormani M. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France / Sormani M. [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. — 2021. — Vol.8, №8. — P. 1738-1744.

19. Finsterer J. SARS-CoV-2 triggered relapse of multiple sclerosis / Finsterer J. // *Clin Neurol Neurosurg*. — 2022. — №215. — P.207-210.

20. Alroughani R. Prevalence, severity, outcomes, and risk factors of COVID-19 in multiple sclerosis: an observational study in the Middle East / Alroughani R. [et al.] // *J Clin Neurosci*. — 2022. — №99. — P. 311-316.

21. Wang Y. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature / Wang Y. [et al.] // *Journal of Neurology*. — 2021. — P.1-22.

22. Wang C. Assessment and management of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the pediatric patient / Wang C. // *Pediatric Drugs*. — 2021. — Vol.23(3);213-221.

23. Esmaeili S. Acute disseminated encephalitis (ADEM) as the first presentation of COVID-19; a case report / Esmaeili S. [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. — 2022. — №77. — P. 103511.

24. Gilhus N.E. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies / Gilhus N.E., Verschuuren J. // *Lancet Neurol*. 2015; Vol.14, №10. — P. 1023-36.

25. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / Baig A.M. [et al.] // *ACS Chem Neurosci*. — 2020. — Vol.11, №7. — P.995-998.

26. Liu R. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia / Liu R. [et al.] // *Eur J Immunol*. — 2010. — Vol.40, №6. — P. 1577-89.

27. Thiruppathi M. Impaired regulatory function in circulating CD4(+)CD25(high)CD127(low/-) T cells in patients with myasthenia gravis / Thiruppathi M. [et al.] // *Clin Immunol*. — 2012. Vol.145, №3. — P. 209-2.

28. Gunes H. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? / Gunes H. [et al.] // *European journal of pediatrics*. — 2021. — Vol.180, №3. — P. 983-986.

29. Wang W. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients / Wang W., Su B., Pang L, Qiao L. // *Cell Mol Immunol*. — 2020. — Vol.17, №6. — P. 650-652.

30. Quin C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / Quin C., Zhou L., Hu Z. // *Clin Infect Dis*. — 2020. — Vol.71, №15. — P. 762-768.

31. Muir R. Innate lymphoid cells are the predominant source of IL-17A during the early pathogenesis of acute respiratory distress syndrome / Muir R., Osbourn M., Dubois A.V. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2016. — Vol.193, №4. — P. 407-16.

32. Sriwastava S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / Sriwastava S., Tandon M., Kataria S. // *J Neurol*. — 2021. — Vol.268, №8. — P. 2690-2696.

33. Brossard-Barbosa N. Seropositive ocular myasthenia gravis developing shortly after COVID-19 infection: report and review of the literature / Brossard-Barbosa N. [et al.] // J Neuroophthalmol. — 2022.
34. Alekseeva T.M., Isabekova P.SH., Topuzova M.P., Skripchenko N.V. Debyut generalizovannoj miastenii posle peressennoj novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / Alekseeva T.M. [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2021. — T.13, №4. — S. 127-132. (in Russian).
35. Jakubikova M. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival / Jakubikova M., Tyblova M., Tesar A., Horakova M. // Eur J Neurol. — 2021. — Vol.28, №10. — P. 3418-3425.
36. Kim Y. Outcomes in myasthenia gravis patients: analysis from electronic health records in the United States / Kim Y. [et al.] // Front Neurol. — 2022.
37. Muppidi S. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG) / Muppidi S. [et al.] // Lancet Neurol. — 2020. — Vol.19, №12. — P. 970-971.
38. Emamikhah M. Opsoclonus-myoclonussyndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature / Emamikhah M. [et al.] // Journal of neurovirology. — 2021. — Vol.1, №9.
39. Urrea-Mendoza E. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome (OMAS) associated with SARS-CoV-2 infection: post-infectious neurological complication with benign prognosis / Urrea-Mendoza E., Okafor K. // J Neurovirol. — 2021. — Vol.11, №7.
40. Fernandes J. Opsoclonus myoclonus ataxia syndrome in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 / Fernandes J., Puhlmann P. // Journal of Neurovirology. — 2021. — Vol.1, №3.
41. Roman G. Acute transverse myelitis (ATM. clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) / Roman G., Gracia F. // Frontiers in immunology. — 2021. — Vol.12, №879.

Авторский коллектив:

Власенко Анастасия Игоревна — медицинская сестра неврологического отделения Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: nastya-vlasenko@inbox.ru

Портник Ольга Александровна — ассистент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: +7-921-411-48-59, e-mail: olgaportnik@gmail.com

Бисага Геннадий Николаевич — профессор кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: bisaga@yandex.ru

Топузова Мария Петровна — доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)670-30-03 (001649), e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Малько Валерия Алексеевна — аспирант, старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: mdmalkovaleriya@gmail.com

Исабекова Патимат Шамильевна — аспирант, старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: isabekova_p@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; тел.: 8(812) 234-10-38. e-mail: snv@niidi.ru

Алексева Татьяна Михайловна — заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой ИМО Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)670-30-03 (001745), e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru