

Колядова Наталья Витальевна,
студентка 4 курса лечебного факультета,
Кемеровского государственного
медицинского университета, г. Кемерово

Джалали Азиз Джалалудинович,
студент 4 курса лечебного факультета,
Кемеровского государственного
медицинского университета, г. Кемерово

Шачнев Евгений Владимирович,
студент 4 курса лечебного факультета,
Кемеровского государственного
медицинского университета, г. Кемерово

Научный руководитель:
Семенов Владимир Александрович, д.м.н.,
профессор кафедры неврологии, нейрохирургии,
медицинской генетики и медицинской реабилитации
Кемеровского государственного медицинского университета,
г. Кемерово

МИАЛГИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Аннотация: В настоящее время среди осложнений новой коронавирусной инфекции, не редким является миалгический энцефалит (МЭ). Знание физиологических механизмов, лежащих в основе долгосрочных клинических проявлений после COVID-19, необходимо для разработки соответствующей терапии, поэтому дальнейшее исследование миалгического энцефалита после COVID-19 представляется актуальным.

Ключевые слова: Миалгический энцефалит, осложнения COVID-19, SARS-CoV-2.

По данным ВОЗ в 2022 году зарегистрировано более чем 500 миллионов подтвержденных случаев COVID-19, из которых более 6 миллионов случаев привели к летальному исходу [1]. В настоящее время среди осложнений новой коронавирусной инфекции, не редким является МЭ.

МЭ представляет собой сложное заболевание, характеризующееся системной непереносимостью физической нагрузки, которая проявляется преимущественно неврологическими и иммунологическими симптомами и сопровождается хронической усталостью, которая не снимается ни сном, ни отдыхом и часто сопровождается хронической мышечной слабостью и болью в сочетании с рядом других симптомов, таких как вегетативные нарушения, эндокринная дисфункция и нарушение клеточного энергетического метаболизма и транспорта ионов. Проявление симптомов МЭ варьируется от лёгкого до тяжёлого, 25% пациентов прикованы к постели. На развитие слабости влияют многие факторы, связанные с множественными внутриклеточными механизмами, что указывает на гетерогенность этого заболевания. Пациенты с этим расстройством испытывают усиление симптомов после физических, когнитивных или эмоциональных нагрузок [2]. Диагноз МЭ часто ставят пациентам с постинфекционными синдромами [3].

При сравнении симптомов у пациентов с пост-COVID синдромом и пациентов с миалгическим энцефалитом/синдромом хронической усталости выявлены сходные наборы симптомов: проблемы со сном, постнагрузочное недомогание, сухой кашель, заложенность носа, выпадение волос, а также иммунные, нейроэндокринные, болевые, желудочно-кишечные и ортостатические симптомы [4].



Эпизоды усиления симптомов описываются терминами постнагрузочное недомогание или постнагрузочное обострение симптомов и могут длиться несколько дней, недель или месяцев и даже переходить в необратимое ухудшение состояния. Признаками, часто наблюдаемыми при миалгического энцефалита, являются нарушение способности функционировать дома или на работе, длящееся более 6 месяцев и сопровождающееся выраженной утомляемостью, которая не уменьшается в покое; нейрокognитивные нарушения («мозговой туман»), невозстанавливающийся сон, боль, нарушения чувствительности, желудочно-кишечные расстройства и различные формы вегетососудистой дистонии. Постэпидемическое возникновение этого расстройства подчёркивает его концептуальное совпадение с постинфекционными синдромами, при которых объективно задокументирован провоцирующий инфекционный агент. Сходство симптоматики постинфекционных синдромов, независимо от инфекционного агента, и совпадение клинических признаков с миалгическим энцефалитом предполагают общий патогенез, однако в настоящее время неясно, следует ли считать эти термины синонимами. Хронический Covid проявляется как поствирусное, мультисистемное, ремиттирующее и рецидивирующее заболевание, похожее по основной симптоматике на миалгический энцефалит — связанное с нейровоспалительным состоянием, характеризующееся рядом изнурительных хронических симптомов, включая сильную хроническую усталость, затуманенное сознание (мозговой туман), скелетно-мышечную боль и постнагрузочное недомогание. Поствирусная и многофакторная этиология МЭ/СХУ выявила нейроиммунные истоки заболевания, которые можно сравнить с пост-COVID состояниями. В исследовании С. Kedor и соавторов 45% пациентов с COVID-19 через 6 месяцев после заражения соответствовали критериям синдрома хронической усталости. В другом исследовании, проведённом в 56 странах и включившем 3762 больных COVID-19 с персистирующими симптомами, более 40% пациентов, не восстановившихся после COVID-19, испытывали крайнюю степень усталости, 57% участников сообщили об одном из основных симптомов миалгического энцефалита — постнагрузочном недомогании.

Graham E.L. и соавт. сообщают, что даже пациенты, никогда не госпитализированные по поводу пневмонии или гипоксемии, сообщали о неврологических жалобах, сохраняющихся более 6 недель, включая когнитивную дисфункцию, описываемую как «мозговой туман» (81%), головную боль (68%), парестезии (60%), дисгевзия (59%), anosmia (55%) и миалгии (55%) [5].

Komaroff A.L., Lipkin W.I. сообщают, что исследования, проведенные в США, Европе и Скандинавии, показали очень разную частоту персистирующих симптомов через 6 месяцев после острого заболевания. Это может быть связано с различиями в методах установления, различными популяциями пациентов (госпитализированных и негоспитализированных), разными определениями COVID-19 (подтвержденными или нет тестированием на нуклеиновую кислоту, антиген или антитела) и разными методами сбора симптомов [6].

Peter Wostyn в качестве причины симптоматики МЭ у людей, перенесших COVID-19, определил нарушение дренажа ликвора по глимфатической (глиально-лимфатической) системе в лимфатические сосуды слизистой оболочки носа через решётчатую пластинку решётчатой кости в результате массивного повреждения обонятельных сенсорных нейронов, вызывая повышенное сопротивление оттоку спинномозговой жидкости (СМЖ) и в дальнейшем приводя к перегрузке глимфатической системы с последующим накоплением токсических веществ внутри центральной нервной системы (ЦНС) [7]. Если эта гипотеза подтвердится, глимфатическая система может стать мишенью в борьбе с МЭ после COVID. Однако, данная гипотеза до сих пор является предметом для дискуссий.

Так, Melin и соавт. исследовали отток гадобутрола к слизистой оболочке носа с помощью многоразовой долгосрочной МРТ у людей. Не смотря на сильное обогащение контрастом СМЖ в пространстве рядом с решётчатой пластинкой, значительного обогащения индикатором СМЖ в слизистой оболочке полости носа не наблюдалось. Поэтому авторы поставили под сомнение важность дренажа СМЖ в слизистую оболочку носовой полости [8].



De Leon и соавт. использовали динамическую позитронно-эмиссионную томографию для измерения клиренса СМЖ у людей и обнаружили значительные уровни индикатора СМЖ в верхних носовых раковинах. Авторы пришли к выводу, что носовая раковина человека является частью системы очистки СМЖ [9]. Результаты данной работы анатомически соответствовали наблюдениям посмертного исследования человека, проведенного Johnston и соавт., в котором они демонстрировали путь сообщения СМЖ и лимфатическими сосудами слизистой оболочки полости носа через решетчатую пластинку решётчатой кости [10].

Davis H.E. и соавт. провели онлайн-опрос людей с подозрением и подтвержденным диагнозом COVID-19. Проанализировав ответы 3762 участников с подтвержденным (диагноз/положительный результат на антитела; 1020) или подозрением (диагноз/отрицательный на антитела или непроверенный; 2742) COVID-19 из 56 стран с заболеванием продолжительностью более 28 дней и началом до июня 2020 г., выявили, что слабость присутствовала у 98% респондентов, постнагрузочное недомогание — у 89%, скелетно-мышечная боль — у 94%, когнитивная дисфункция — у 85%. Наиболее распространенным симптомом, после выздоровления от COVID-19 оказалась утомляемость (47%). Во время острой фазы инфекции госпитализация пациентов с утомляемостью была более длительной, хотя связи между тяжестью заболевания и наличием утомляемости не наблюдалось. Однако после поправок на критерии болезни системной непереносимости физической нагрузки только у 13% пациентов в этой когорте был диагностирован синдром хронической усталости, что указывает на совпадение клинических симптомов пост-COVID синдрома с миалгическим энцефалитом у некоторых пациентов [11].

В продольном исследовании L.A. Jason и соавторов при сравнении симптомов у пациентов с пост-COVID синдромом с симптоматикой пациентов с миалгическим энцефалитом выявлены сходные наборы симптомов: проблемы со сном, постнагрузочное недомогание, сухой кашель, заложенность носа, выпадение волос, иммунные, нейроэндокринные, болевые, желудочно-кишечные и ортостатические симптомы. Когда группу пост-COVID сравнивали с пациентами с синдромом хронической усталости в течение первых нескольких недель болезни, их симптоматика имела несколько различающиеся паттерны с сопоставимым количеством симптомов. Многие симптомы в иммунной и ортостатической областях были более выражены у пост-COVID пациентов, а группа синдромом хронической усталости имела значительно худшие показатели по большинству нейрокогнитивных симптомов. Именно в этой категории симптомов с течением времени (в среднем за 22 недели) произошло наибольшее ухудшение симптомов у пациентов с хроническим COVID-19 [12].

Bornstein S. R. и соавт. предполагают, что ключевую роль в патогенезе МЭ у пациентов, перенёвших COVID-19, играет появление аутоантител к мускариновым и β -адренорецепторам [13]. Эти антитела были обнаружены у людей с МЭ и у пациентов с очень схожей симптоматикой, которая появилась после перенесенной коронавирусной инфекции. В качестве лечения авторы предлагают использовать методы экстракорпорального афереза, терапевтической целью которых являются аутоантитела к M1 рецепторам ацетилхолина, а так же к β 1- и β 2-адренорецепторам. В своей практике авторы использовали экстракорпоральный аферез, в результате чего получили снижение уровня циркулирующих аутоантител и воспалительных белков. У пациентов с МЭ аферез, проводимый в течение 2-4 дней, вызвал значительное уменьшение симптомов. Также авторы полагают, что улучшение, наблюдаемое у пациентов, подвергнутых аферезу, может иметь множество причин, связанных не только со снижением количества аутоантител к рецепторам нейротрансмиттеров, но и с другими пока не известными аутоантителами и воспалительными белками.

Fluge O. и др. провели исследование, в которое были включены 29 людей с МЭ [14]. Все они получали лечение ритуксимабом, терапевтической мишенью которого являются трансмембранные антигены CD20 В-лимфоцитов. В результате снижается количество В-лимфоцитов и, как следствие, аутоантител. Клинически значимый ответ наблюдался у 18



людей, у 14 из которых период клинической ремиссии составил 105 недель, у остальных – 69 недель. Результаты данного исследования так же указывают на возможную аутоиммунную природу миалгического энцефалита.

В ретроспективном исследовании Cabanas H и соавт. у 218 пациентов с МЭ применение налтрексона ассоциировалось с улучшением симптомов у 73,9% пациентов, чаще всего в отношении бдительности, физической работоспособности и когнитивной дисфункции. Cabanas H и его коллеги обнаружили, что нарушенная функция временного рецепторного потенциала меластатина 3 (TRPM3) — ноцицепторных каналов, которые, как считается, участвуют в патофизиологии МЭ — была восстановлена налтрексоном [15].

Kirke K.D. отмечает, что для большинства пациентов с МЭ ступенчатая лечебная физкультура приводит к ухудшению симптомов, как и кардиостимуляция, а когнитивно-поведенческая терапия не приводит к изменению симптомов [16]. Необходимы рандомизированные исследования с низким риском систематической ошибки для изучения типа, продолжительности и интенсивности наиболее полезного типа физической активности для реабилитации пациентов с МЭ.

Список литературы:

1. Lv Y, Zhang T, Cai J, Huang C, Zhan S, Liu J. Bioinformatics and systems biology approach to identify the pathogenetic link of Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Immunol.* 2022 Sep 16;13:952987. doi: 10.3389/fimmu.2022.952987. PMID: 36189286; PMCID: PMC9524193.

2. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Макаренко С.В. «Длинный COVID»: современное состояние проблемы. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2023. Т. 5, № 1. С. 52–79. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab121733>.

3. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022 May;28(5):911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6. Epub 2022 May 18. Erratum in: *Nat Med.* 2022 Aug;28(8):1723. PMID: 35585196.

4. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Макаренко С.В., Сарана А.М. Органоспецифические проявления «длинного COVID» // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2023. Т. 5, № 2. С. 120–140. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab352505>.

5. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, DiBiase RM, Jia DT, Balabanov R, Ho SU, Batra A, Liotta EM, Koralknik IJ. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 May;8(5):1073-1085. doi: 10.1002/acn3.51350. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33755344; PMCID: PMC8108421.

6. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med.* 2021 Sep;27(9):895-906. doi:10.1016/j.molmed.2021.06.002. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34175230; PMCID: PMC8180841.

7. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110469. doi:10.1016/j.mehy.2020.110469. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401106; PMCID: PMC7836544.

8. Melin E, Eide PK, Ringstad G. In vivo assessment of cerebrospinal fluid efflux to nasal mucosa in humans. *Sci Rep.* 2020 Sep 11;10(1):14974. doi: 10.1038/s41598-020-72031-5. Erratum in: *Sci Rep.* 2023 Oct 3;13(1):16607. PMID: 32917953; PMCID: PMC7486888.

9. de Leon MJ, Li Y, Okamura N, Tsui WH, Saint-Louis LA, Glodzik L, Osorio RS, Fortea J, Butler T, Pirraglia E, Fossati S, Kim HJ, Carare RO, Nedergaard M, Benveniste H, Rusinek H. Cerebrospinal Fluid Clearance in Alzheimer Disease Measured with Dynamic PET. *J Nucl Med.* 2017 Sep;58(9):1471-1476. doi: 10.2967/jnumed.116.187211. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28302766; PMCID: PMC5577629.



10. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2004 Dec 10;1(1):2. doi: 10.1186/1743-8454-1-2. PMID: 15679948; PMCID: PMC546409.
11. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34308300; PMCID: PMC8280690.
12. Jason LA, Islam M, Conroy K, Cotler J, Torres C, Johnson M, Mabie B. COVID-19 Symptoms Over Time: Comparing Long-Haulers to ME/CFS. *Fatigue.* 2021;9(2):59-68. doi: 10.1080/21641846.2021.1922140. Epub 2021 May 5. PMID: 34484973; PMCID: PMC8411893.
13. Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T, Rodionov RN, Gainetdinov RR, Tselmin S, Kanczkowski W, Müller GM, Achleitner M, Wang J, Licinio J, Bauer M, Young AH, Thuret S, Bechmann N, Straube R. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry.* 2022 Jan;27(1):34-37. doi: 10.1038/s41380-021-01148-4. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34140635; PMCID: PMC8209771.
14. Fluge O, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Kristoffersen EK, Sørland K, Bruland O, Dahl O, Mella O. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One.* 2015 Jul 1;10(7):e0129898. doi: 10.1371/journal.pone.0129898. PMID: 26132314; PMCID: PMC4488509.
15. Cabanas H, Muraki K, Eaton-Fitch N, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. Potential Therapeutic Benefit of Low Dose Naltrexone in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Role of Transient Receptor Potential Melastatin 3 Ion Channels in Pathophysiology and Treatment. *Front Immunol.* 2021 Jul 13;12:687806. doi: 10.3389/fimmu.2021.687806. PMID: 34326841; PMCID: PMC8313851.
16. Kirke KD. PACE investigators' response is misleading regarding patient survey results. *J Health Psychol.* 2017 Aug;22(9):1168-1176. doi: 10.1177/1359105317703787. Epub 2017 May 11. PMID: 28805528.

