

# КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ГИЙЕНА–БАРРЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Пономарева Н.Ю.<sup>1</sup>, Кошелев Р.В.<sup>1</sup>, Лазарев В.В.<sup>1</sup>, Кочетков А.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

**Резюме.** Представлен клинический случай реабилитации после развития острой воспалительной полирадикулонейропатии аутоиммунного генеза – синдрома Гийена–Барре у пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию SARS CoV-2. Пациенту с отягощенным преморбидным фоном (гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий) было проведено исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений обмена, иммунопатологией, фармакогенетикой – с применением полимеразной цепной реакции PCR-RT «Генетический паспорт» и трактовка результатов для прогноза развития осложнений, нежелательных лекарственных реакций и выбора биомаркеров для проведения превентивных мер. Сопоставлены клинические проявления, коморбидный фон и выявленные особенности генотипа: минорные гомо- и гетерозиготные варианты генов *ACE*, *AGT*, *CYP1A2*, *NOS3*, *PPARD*, *EDN*, *PALLD*, *SNX19*, ассоциированные с предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии, увеличивающие риск нарушения регуляции артериального давления, развития эндотелиальной дисфункции; варианты генов: *FXII*, *ITGA2*, *ITGB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *PAI-1*, увеличивающие риск венозных и артериальных тромбозов, варианты генов *ADRB3*, *FTO*, *INSIG2*, *KCNJ11*, *LEP*, *PPARD*, *TCF7L2*, *ApoC3*, *PON1*, ассоциированные с нарушениями углеводного и липидного обмена; полиморфизмы в генах, детерминирующих иммунный ответ: *IL4*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *CDH1*, *BDNF1*, *CRP*, гена *CCR5* (в котором аллель del 32 считается маркером тяжелого течения SARS-CoV-2), гомозиготный полиморфизм гена *FCGR2*, ассоциирован с риском развития антиген-антитело-комплемент-опосредованной цитотоксичности, циркуляторного стаза, оседанием иммунных комплексов на эндотелии микрососудов, снижением ан-

**Адрес для переписки:**

Пономарева Наталья Юрьевна  
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
медицинской реабилитации и курортологии Федерального  
медико-биологического агентства России»  
141551, Россия, Московская обл., Солнечногорский район,  
д. Голубое.  
Тел.: 8 (495) 536-21-12.  
E-mail: [ponomarevanyu@ckbvl.net](mailto:ponomarevanyu@ckbvl.net)

**Address for correspondence:**

Ponomareva Natalia Yu.  
Federal Research and Clinical Center of Medical  
Rehabilitation and Balneology  
141551, Russian Federation, Moscow Region, Solnechnogorsk  
District, Goluboe.  
Phone: 7 (495) 536-21-12.  
E-mail: [ponomarevanyu@ckbvl.net](mailto:ponomarevanyu@ckbvl.net)

**Образец цитирования:**

Н.Ю. Пономарева, Р.В. Кошелев, В.В. Лазарев,  
А.В. Кочетков «Клинико-генетическое обследование  
и восстановительное лечение пациента с синдромом  
Гийена–Барре после перенесенного COVID-19»  
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,  
№ 4. С. 499–504.  
doi: 10.46235/1028-7221-1166-CGC  
© Пономарева Н.Ю. и соавт., 2022

**For citation:**

N.Yu. Ponomareva, R.V. Koshelev, V.V. Lazarev,  
A.V. Kochetkov “Clinical genetic counselling and rehabilitation  
treatment of a patient with Guillain–Barré syndrome after  
COVID-19”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 499–504.  
doi: 10.46235/1028-7221-1166-CGC  
DOI: 10.46235/1028-7221-1166-CGC

титромбогенной и повышением прокоагулянтной активности; по данным фармакогенетического исследования антикоагулянтов выявлен вариант гена *CYP4F2*; при оценке ответа на антиагреганты выявлен полиморфизм гена *CYP2C19*, ассоциированный с замедлением метаболизма ряда лекарств, что определяет необходимость повышения дозы или выбора препарата с другим механизмом действия; варианты генов *CYP1A2*, *GSTP1*, *GSTT1* снижают эффективность детоксикационной системы организма; варианты генов *NAT2\*5* и *NAT2\*6* определяют снижение активности фермента, при назначении стандартной дозы лекарственных препаратов — процесс их детоксикации замедлен, накопление токсических метаболитов клинически проявляется нежелательными реакциями (гепатотоксичность, диспепсия, волчаночноподобный синдром, полиневриты). На основе генотипа, определяющего патогенез мультифакториальной патологии (в т. ч. и иммуно-опосредованные осложнения COVID-19), для пациента рекомендован персонализированный подход к лечению и профилактике осложнений с мониторингом биохимических, иммунологических и коагулологических биомаркеров, адекватным выбором фармпрепаратов.

*Ключевые слова:* новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, коморбидность, синдром Гийена–Барре, молекулярная диагностика, персонализированный подход, реабилитация

## CLINICAL GENETIC COUNSELLING AND REHABILITATION TREATMENT OF A PATIENT WITH GUILLAIN–BARRÉ SYNDROME AFTER COVID-19

Ponomareva N. Yu.<sup>a</sup>, Koshelev R. V.<sup>a</sup>, Lazarev V. V.<sup>a</sup>, Kochetkov A. V.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The authors present a clinical case of rehabilitation after the development of Guillain–Barré syndrome, an acute autoimmune inflammatory polyradiculoneuropathy, in a patient who underwent a SARS CoV-2 infection. The patient previously manifested with severe comorbidities (arterial hypertension, hypercholesterolemia, type 2 diabetes mellitus, stenosing atherosclerosis of brachiocephalic arteries). A diagnostic panel of single nucleotide gene polymorphisms associated with risk factors of cardiovascular diseases, metabolic disorders, immunopathology, pharmacogenetics was applied using PCR-RT “Genetic Passport” test system, and the results were interpreted in order to predict potential complications, adverse drug reactions and the choice of biomarkers for preventive measures. We have compared clinical manifestations, comorbid background and the identified genotype features, as follows: minor homo- and heterozygous variants of *ACE*, *AGT*, *CYP1A2*, *NOS3*, *PPARD*, *EDN*, *PALLD*, *SNX19* genes associated with predisposition to cardiovascular diseases, increasing the risk of dysregulation of blood pressure, development of endothelial dysfunction. The following gene variants were revealed: *FXII*, *ITGA2*, *ITGB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *PAI-1* that increase the risk of venous and arterial thrombosis, along with gene variants of *ADRB3*, *FTO*, *INSIG2*, *KCNJ11*, *LEP*, *PPARD*, *TCF7L2*, *ApoC3*, *PON1* associated with carbohydrate and lipid metabolism disorders; polymorphisms in the genes determining the immune response, i.e., *IL4*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *CDH1*, *BDNF1*, *CRP*, *CCR5* (with del32 allele considered a risk factor of severe SARS-CoV-2), homozygous polymorphism of a gene of *FCGR2* associated with risk of antigen-antibody-complement-mediated cytotoxicity, circulation arrest, deposition of immune complexes in endothelium of microvessels, decreased antithrombotic effects and increased procoagulant activity. Pharmacogenetic study revealed a variant of the *CYP4F2* gene, a *CYP2C19* gene polymorphism associated with delayed metabolism of a number of pharmaceuticals which requires higher drug dosage, or choosing a drug with a different mechanism of action; gene variants of *CYP1A2*, *GSTP1*, *GSTT1* reducing efficiency of the cellular detoxification system; *NAT2\*5* and *NAT2\*6* variants determining a decrease in appropriate enzyme activities when administering a standard dose of drugs with slowdown of their detoxification, accumulation of toxic metabolites causing clinical adverse effects (hepatotoxicity,

dyspepsia, lupus-like syndrome, polyneuritis). Based on the genotype that determines pathogenesis of the multifactorial pathology (including immune-mediated complications of COVID-19), a personalized approach is recommended to the patient, in terms of treatment and prevention of complications. On the basis of testing the biochemical, immunological and blood coagulation biomarkers, an adequate choice of pharmaceuticals is recommended for the patient.

*Keywords: COVID, post-covid syndrome, comorbidity, Guillain–Barré syndrome, molecular diagnostics, personalized approach, rehabilitation*

## Введение

Генетически детерминированные особенности работы регуляторных систем, участвующих в процессах реализации иммунного ответа, гомеостаза, гемостаза, детоксикации и других защитно-приспособительных механизмов, ассоциированные с патогенезом развития мультифакториальных заболеваний (МФЗ), в клинической практике используются как инструмент персонализированной медицины [4].

**Цель** — выявление у пациента, перенесшего COVID-19 с последующим развитием синдрома Гийена–Барре, с отягощенным преморбидным фоном полиморфизма генов, ассоциированных с патологией адаптационно-регуляторных систем — для прогноза развития осложнений, нежелательных лекарственных реакций и выбора биомаркеров для проведения превентивных мер.

## Материалы и методы

Молекулярно-генетическое типирование одонуклеотидных полиморфизмов генов с применением полимеразной цепной реакции PCR-RT; трактовка на основе данных мета-анализов и полногеномного поиска ассоциаций генотипов с клиническими проявлениями (GWAS — Genome Wide Association Studies); диагностика, лечение и реабилитация с использованием персонализированных подходов, разработанных в ФМБА.

## Результаты и обсуждение

Пациент 70 лет, в семейном и личном анамнезе ССЗ, СД2, возрастные когнитивные и двигательные нарушения. В апреле 2021 г. перенес новую коронавирусную инфекцию внебольничную полисегментарную пневмонию, с положительной динамикой (по КТ органов грудной клетки и РСР-теста) выписан из стационара. Однако в течение двух последующих недель появилась и нарастала (до невозможности самостоятельно ходить) симметричная парестезия, слабость и онемение конечностей, в клинике нервных болезней был установлен диагноз — синдром Гийена–Барре (СГБ). В сыворотке крови пациента методом им-

муноферментного анализа (ИФА) определялись: суммарные аутоантитела (IgM+G) к ганглиозидам asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b (выявлены антитела к ганглиозиду GD1b); содержание антител классов IgA и IgG к *Campylobacter jejuni* и антител класса IgM и IgG к ЦМВ (выявлены антитела к IgM к ЦМВ. Пациенту проведен пятидневный курс — внутривенный иммуноглобулин (интратект) 0,4 на 1 кг веса, нейропротекторная терапия (цитиколин) 500 мг в течение 10 дней, ипидакрин по 15 мг 14 дней. Затем пациент переведен для реабилитационного лечения в ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России с диагнозом «синдром Гийена–Барре — дистальная дисметаболическая сенсомоторная полинейропатия с тетрапарезом 4б». Состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции, двусторонней полисегментарной пневмонии, с выраженным астеническим синдромом. Сопутствующий диагноз: мультисистемная атрофия, паркинсонизм, вестибулопатия, дисциркуляторная энцефалопатия на фоне гиперхолестеринемии, стенозирующего атеросклероза, гипертонической болезни, СД2. Пациент поступил с хронической задержкой мочеотделения (установлена цистостома) с вялым тетрапарезом кистей и стоп, с нарушением чувствительности, снижением сухожильных рефлексов, снижением мышечной силы, развитием гипотрофии мышц конечностей, брадикинезией, постуральным тремором, дисдиадохикинезом. На ЭМГ — нарушение проведения импульса по аксонально-демиелинизирующему типу. В отделении персонализированной медицины ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, пациент консультировался ранее в 2018 г. по поводу анамнеза, осложненного ССЗ и коморбидной патологией. Было проведено генотипирование по набору панелей «Генетический паспорт», включающих полиморфизмы генов предрасположенности к МФЗ. При повторном консультировании после перенесенной коронавирусной инфекции, осложненной аутоиммунным синдромом Гийена–Барре, в связи с необходимостью длительного назначения лекарственной терапии, была проведена ретроспективная трактовка данных генотипирования с реко-

мендациями по мониторингованию биомаркеров и выбору фармпрепаратов для предотвращения осложнений и нежелательных лекарственных реакций. В результате молекулярно-генетического исследования пациента выявлены минорные полиморфизмы генов в гетеро- и гомозиготном состоянии: *ACE*, *AGT*, *CYP1A2*, *NOS3*, *PPARD*, *EDN*, *PALLD*, *SNX19*, увеличивающие риск нарушения регуляции артериального давления, развития эндотелиальной дисфункции, ишемического инсульта, инфаркта миокарда; с риском нарушений гемокоагуляции и ССЗ ассоциированы варианты генов: *FXII*, *ITGA2*, *ITGB3*, (предрасполагающие к тромбообразованию за счет увеличения адгезии и агрегации тромбоцитов, снижению тромболитической активности аспирина), сочетанные полиморфизмы генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* (определяющие нарушения обмена фолатов с развитием гипергомоцистеинемии, что увеличивает риск артериальных и венозных тромбозов и требует контроля уровня гомоцистеина, витаминов группы В); гомозиготный полиморфизм гена *PAI-1* ассоциирован со сниженным тромболитическим (в лечении тромбозов показаны фибринолизин и активаторы фибринолиза, малые дозы низкомолекулярного гепарина); варианты генов *ADRB3*, *FTO*, *INSIG2*, *KCNQ11*, *LEP*, *PPARD*, *TCF7L2*, *ApoC3*, *PON1* предрасполагают к нарушениям углеводного и липидного обмена, развитию гиперлипидемии, метаболического синдрома и СД2, слабому ответу на лечение фибратами, сочетание полиморфизмов генов *ApoC3* и *PON1* ассоциировано с повышенным уровнем тревожности, развитием панических атак и других психовегетативных проявлений [2]; при исследовании набора генов, ассоциированных с иммунопатологией – выявлены полиморфизмы в генах провоспалительных цитокинов *IL4*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, которые, так же как и полиморфизм генов *CDH1*, *BDNF1*, повышают риск избыточной реакции иммунной системы на инфекцию; гена *CRP*, который ассоциирован с гипервоспалением, атеротромбозом и повышенным риском ССЗ; гена *CCR5* (гетерозиготный вариант wt/del 32 ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями [1], а при анализе данных обследования пациентов с COVID-19 аллель del 32 *CCR5* расценен как генетический маркер смерти, связанной с SARS-CoV-2); гомозиготный полиморфизм гена *FCGR2* (кодирует рецептор для Fc конца иммуноглобулинов G, который при избытке инфекционных антигенов повышает риск развития антиген-антитело-комплемент-опосредованной цитотоксичности, циркуляторный стаз, оседание иммунных комплексов на эндотелии микросо-

судов) определяет снижение антитромбогенной и повышение прокоагулянтной активности [5]; по данным фармакогенетического исследования ответа на антикоагулянты кумаринового ряда, выявлен вариант гена *CYP4F2*, который незначителен и не требует изменения стандартной дозы; при оценке ответа на антиагреганты – полиморфизм гена *CYP2C19*, ассоциированный с замедлением метаболизма ряда препаратов: Клопидогрель (Плавикс) и др., что связано с необходимостью повышения стандартной дозы; полиморфизм гена *CYP1A2* ассоциирован со снижением метаболизма кофеина; выявленные варианты в *GSTP1*, *GSTT1* снижают эффективность детоксикационной системы организма (особенно при сочетании с экзотоксикантами и курением); варианты *NAT2\*5* и *NAT2\*6* определяют снижение активности фермента, при назначении стандартной дозы лекарственных препаратов процесс их детоксикации замедлен, накопление токсических метаболитов клинически проявляется нежелательными реакциями (гепатотоксичность, диспепсия, волчаночноподобный синдром, полиневриты) [3].

В лечении пациента с постковидным синдромом Гийена–Барре применялся комплексный подход: внутривенный иммуноглобулин, нейротропная терапия, ипидакрин, на втором этапе реабилитации – инъекции (нейпилепт, аксамон, мельдоний, элькар), внутрь (амарил, сиофор, главус, мадопар, лозартан, фелодип, роксера, ксарелто, бисопролол, сорбифер, дюфалак, нимесулид), немедикаментозное лечение: внутривенное лазерное облучение крови, гипербарическая оксигенация, механотерапия на реабилитационных тренажерах с биологической обратной связью, занятия на тренажере «Орторент», подостимуляция на подошвенном имитаторе опорной нагрузки «Корвит», массаж конечностей, индивидуальная гимнастика по методике лечения тетрапареза, 4-камерные ванны, дарсонваль.

## Заключение

Выявленные данные генотипа пациента позволяют учитывать особенности патогенеза сердечно-сосудистой и коморбидной патологии и механизмы развития синдрома аутоиммунной дисметаболической сенсо-моторной полинейропатии после COVID-19, повышенного тромбозориска, с контролем биомаркеров (белков воспаления, печеночных ферментов, коагулограммы, гомоцистеина), а также индивидуализировать выбор фармпрепаратов, исходя из особенностей фармакокинетики пациента, что уменьша-



ет риск нежелательных лекарственных реакций. Выявленные нормальные полиморфизмы в генах *CYP1A1*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *SLCO1B1*, *COMT* – позволяют использовать в терапии стандартную дозировку препаратов: леводопа (мадопар) в лечении паркинсонизма, глимепирид (амарил) в лечении СД2, НПВП (нимесулид), розувастатин (Роксера), Ксарелто (Ривароксабана), β1-адреноблокатора (Бисопролол). При применении терапии выбранными фармпрепаратами – нежелательных лекарственных реакций не наблюдалось. При выписке отмечено улучшение: стал звучнее голос, уменьшились боли и жжение в

ногах, восстановилась чувствительность на руках, выросла сила в конечностях, появились коленные рефлексы, пациент самостоятельно садится в постели, стоит и ходит с поддержкой в ходунках, стал активнее, гемодинамика стабильная, биохимические показатели в пределах нормы. Выписан по месту жительства с рекомендациями для проведения третьего этапа реабилитации под наблюдением терапевта, невролога, уролога, эндокринолога и дальнейшего восстановительного санаторно-курортного лечения с учетом выявленных индивидуальных особенностей.

## Список литературы / References

1. Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Генетика COVID-19 // Клиническая практика, 2021. № 12 (1). С. 41-52. [Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A., Schneider O.V., Shcherbak S.G. Genetics of COVID-19. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*, 2021, no. 12 (1), pp. 41-52. (In Russ.)]
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред В.С. Баранова. СПб.: Издательство Н-Л, 2009. 528 с. [Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine / Ed. V.S. Baranov]. St. Petersburg: N-L Publishing house, 2009. 528 p.
3. Сычев Д.А., Кукес В.Г., Ташенова А.И. Фармакогенетическое тестирование – новая медицинская технология // Модернизация здравоохранения: политика и управление в здравоохранении, 2010. № 2. С. 39-43. [Sychev D.A., Kukes V.G., Tashenova A.I. Pharmacogenetic testing: a new medical technology. *Modernizatsiya zdravookhraneniya: politika i upravlenie v zdravookhranenii = Health Modernization: Health Policy and Management*, 2010, no. 2, pp. 39-43. (In Russ.)]
4. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины // Медицина экстремальных ситуаций, 2016. № 3. С. 9-24. [Khaitov R.M., Alekseev L.P., Kofiadi I.A. The role of immunogenetics in solving the fundamental and applied problems of personalized medicine. *Meditcina ekstremalnykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*, 2016, no. 3, pp. 9-24. (In Russ.)]
5. Чернова А.А., Толстокорова Ю.А. Роль однонуклеотидного полиморфизма гена CCR5 в развитии ревматоидного артрита // Российский иммунологический журнал, 2019. № 4. С. 15-17. [Chernova A.A., Tolstokorova J.A. The role of the single nucleotide polymorphism of the CCR5 gene in the development of rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, no. 4, pp. 15-17. (In Russ.)]

---

### Авторы:

**Понюмарева Н.Ю.** – к.м.н., врач-генетик, заведующая отделением персонифицированной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

**Коселев Р.В.** – д.м.н., исполняющий обязанности генерального директора ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

### Authors:

**Ponomareva N. Yu.**, PhD (Medicine), Clinical Geneticist, Head, Department of Personalized Medicine, Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

**Koshelev R. V.**, PhD, MD (Medicine), Acting General Director, Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

**Лазарев В.В.** — к.м.н., заведующий неврологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

**Кочетков А.В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой реабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; заместитель главного врача по науке и медицинским технологиям ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

**Lazarev V.V.**, PhD (Medicine), Head, Department of Neurology, Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

**Kochetkov A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Rehabilitation, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies; Deputy Chief Physician for Science and Medical Technology, Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 07.07.2022  
Принята к печати 28.07.2022

Received 07.07.2022  
Accepted 28.07.2022