

Аутоиммунные поражения спинного мозга, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией

Козлова А.О., Елисеева Д.Д., Симанов Т.О., Брюхов В.В., Байдина Е.В., Захарова М.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Поражение спинного мозга, согласно различным источникам, является нередким осложнением новой коронавирусной инфекции. В статье описаны различные варианты патологии спинного мозга при COVID-19, их потенциальные механизмы развития, подходы к лечению и исходы заболевания. Подробно рассмотрены три пациента, которые наблюдались в «Научном центре неврологии» и представляют наиболее интересные случаи классического поперечного миелита, миелита с преимущественным вовлечением боковых и задних канатиков и продольного распространенного миелита, ассоциированного с антителами к миелиновому олигодендропроцитному гликопротеину (MOG). Данные клинические наблюдения демонстрируют важность ранней диагностики и подбора адекватной терапии для благоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; аутоиммунные поражения; спинной мозг; миелит.

Контакты: Мария Николаевна Захарова; zakharova@neurology.ru

Для ссылки: Козлова АО, Елисеева ДД, Симанов ТО и др. Аутоиммунные поражения спинного мозга, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):21–28. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28

Autoimmune spinal cord lesions associated with novel coronavirus infection

Kozlova A.O., Eliseeva D.D., Simaniv T.O., Bryukhov V.V., Baidina E.V., Zakharova M.N.

Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia 80

Spinal cord affection, according to various sources, is a common complication of a new coronavirus infection. The article describes various variants of spinal cord pathology in COVID-19, their potential mechanisms of development, approaches to treatment and outcomes of the disease. Three patients who were observed at the Research Center of Neurology and represent the most interesting cases of classic transverse myelitis, myelitis with predominant involvement of the lateral and posterior cords, and longitudinal widespread myelitis associated with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) are considered in detail. These clinical observations demonstrate the importance of early diagnosis and selection of adequate therapy for a favorable outcome of the disease.

Keywords: coronavirus infection; autoimmune lesions; spinal cord; myelitis.

Contact: Maria Nikolaevna Zakharova; zakharova@neurology.ru

For reference: Kozlova AO, Eliseeva DD, Simaniv TO, et al. Autoimmune spinal cord lesions associated with novel coronavirus infection. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(Suppl 1):21–28. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28

COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) — инфекционное мультисистемное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. Вирусы семейства коронавирусов, включая SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV, преимущественно вызывают респираторные вирусные заболевания, которые при тяжелом течении могут приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1]. Однако, согласно многочисленным исследованиям, помимо поражения дыхательных органов [2], коронавирусы способны вызывать мультиорганный патологию в виде нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы [3], желудочно-кишечного тракта [4], системы свертывания крови [5], различные поражения кожи [6], глаз [7], а также нервной системы [8–10].

Согласно международным наблюдательным программам, среди различных осложнений при COVID-19 признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС) встречаются у 36%, периферической нервной системы (ПНС) — у

12% больных [11]. В международном мультицентровом исследовании на базе регистров GCS-NeuroCOVID и ENERGY было показано, что наиболее частыми симптомами поражения ЦНС являются острая энцефалопатия (304 из 687 пациентов; 44,2%) и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу (128 из 683 пациентов; 18,7%), в то время как менингит/энцефалит и миелит встречаются достаточно редко (15 из 688 пациентов; 2,1%, и 19 из 687 пациентов; 2,7% соответственно) [12]. Наиболее частыми проявлением вовлечения ПНС являются периферическая невропатия (31 из 137 пациентов; 22,6%) и синдром Гийена—Барре (17 из 137; 12,4%) [13].

Помимо острого поражения нервной системы, SARS-CoV-2 может также вызывать длительно сохраняющиеся неврологические и психиатрические симптомы. Чаше всего пациенты сообщали о хронической усталости, нарушении сна, затяжной головной боли, длительных обонятельных и вкусовых нарушениях, когнитивных нарушениях по типу

«тумана в голове». Кроме того, сообщается о ряде психических расстройств у пациентов с постковидным синдромом, включая впервые выявленную депрессию, тревогу и посттравматическое стрессовое расстройство [14].

Нейротропизм вируса SARS-CoV-2, т. е. его способность инфицировать нервные клетки, был продемонстрирован в различных исследованиях. Так, описано несколько путей его проникновения в ЦНС: транссинаптический (через обонятельный нерв и луковицу); аксональный ретроградный путь (входными воротами могут служить свободные нервные окончания, расположенные на коже или слизистой оболочке тонкого кишечника); гематогенный (за счет миграции инфицированных лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер); через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2), локализованные на спинномозговых корешках [15–17]. Помимо нейротропизма, на модели животных была показана способность вируса длительно персистировать в головном мозге [18].

Поражение ЦНС может как быть обусловлено прямым цитотоксическим действием вируса на нервные клетки, так и развиваться опосредованно за счет аутоиммунного пара- и постинфекционного процесса. Механизм развития аутоиммунных реакций связан с гипервоспалением в ответ на инвазию вируса, гиперактивностью врожденной иммунной системы, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкины 2, 6, 7, 10, фактор некроза опухоли α , их токсическим действием на миелиновую оболочку нейронов, а также выработкой специфических антител к поверхностным белкам миелина по механизму молекулярной мимикрии [8, 19].

Одно из проявлений поражения ЦНС, ассоциированного с COVID-19, — патология спинного мозга. Описаны различные варианты интрамедуллярного поражения у пациентов после коронавирусной инфекции, включая острые поперечные миелиты [20–22], миелиты в рамках острого рассеянного миелита (ОРЭМ) [23], острые вялые миелиты (полиомиелитическая форма) [24], некротические миелиты [25], гипоксическая миелопатия [26], миелиты с преимущественным поражением боковых и задних канатиков [27], инфаркт спинного мозга [28], спинальный эпидуральный абсцесс [28]. Кроме того, на фоне активации аутоиммунитета могут дебютировать ассоциированные с аквапорином-4 и миелиновым олигодендроцитарным гликопротеином (MOG) миелиты [29–31]. На долю поперечных миелитов, согласно обзорному исследованию R. Garg и соавт. [32], приходится наибольшее количество случаев — 18 пациентов из 33 (54,5%).

Развитие поперечного миелита может быть обусловлено как прямым цитотоксическим действием вируса (в этом случае симптомы миелита могут развиваться в самом начале инфекционного заболевания или даже быть первыми симптомами COVID-19), так и иммуноопосредованными механизмами, с развитием миелита через 2–8 нед после перенесенной инфекции. Клинически различить вирусный и аутоиммунный поперечный миелит крайне сложно, обоснование диагноза проводится с помощью выявления SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Клиническая картина постинфекционного острого поперечного миелита при COVID-19 не имеет существенных отличий от миелитов, развивающихся при других ви-

русных заболеваниях (вызванных вирусами ветряной оспы, простого герпеса, Эпштейна–Барр и др.). Миелит характеризуется быстрым прогрессированием, наличием на магнитно-резонансных томограммах центрально расположенного очага, занимающего около 2/3 поперечника спинного мозга, и клинически проявляется нарушениями поверхностной и глубокой чувствительности, как правило, двусторонними моторными нарушениями в виде вялого пареза с постепенным переходом в спастический, и нарушением функций тазовых органов [33, 34].

Особенностями миелитов при COVID-19 являются протяженность очага длиной более четырех сегментов и локализация преимущественно в шейно-грудном отделе. Очаги длиной в один-три сегмента встречаются лишь в 30% случаев [32, 35, 36]. Выявляемые протяженные поперечные миелиты требуют проведения дифференциальной диагностики с ассоциированными с аквапорином-4 и MOG заболеваниями, которые более чем в 50% случаев имеют рецидивирующий характер течения [37, 38] и требуют назначения дополнительных иммуносупрессивных препаратов с целью предотвращения рецидивов.

Кроме того, при COVID-19 описаны случаи изолированного поражения боковых и/или задних канатиков, что является нетипичным для вирусных миелитов [39]. Данная патология характеризуется подострым развитием прогрессирующей мышечной слабости, сенситивной атаксии и парестезий, а также более поздним появлением спастичности и тазовых нарушений. При этом роль SARS-CoV-2 в развитии данного типа миелитов остается неясной. Предполагается, что SARS-CoV-2 может косвенно влиять на цикл метилирования, в ходе которого происходит перенос метильной группы от метилтетрагидрофолата к различным макромолекулам, включая белки миелина, что обеспечивает их стабильность. В пользу данного предположения свидетельствует тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с мутацией гена *MTHFR*, кодирующего метилентетрагидрофолат редуктазу, ответственную за метаболизм фолиевой кислоты [27].

В данной статье будут рассмотрены несколько случаев миелитов, ассоциированных с COVID-19, представлена их клиническая симптоматика, нейровизуализационная картина и ответ на терапию.

Пациентка Л., 42 лет, перенесла новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную ПЦР-диагностикой, в июле 2020 г. Первые симптомы заболевания появились 10.07.2020, когда на фоне полного благополучия пропали обоняние и вкус, появилась общая слабость. В течение последующих семи дней произошло самопроизвольное разрешение anosмии и дисгевзии. 08.08.2020 впервые появилось ощущение онемения IV и V пальцев левой кисти. 24.08.2020 после значительной физической нагрузки онемение распространилось на всю левую половину тела, присоединилось ощущение жжения.

При неврологическом осмотре на момент поступления в стационар отмечалось снижение мышечной силы в левой руке проксимально и дистально до 4 баллов по Шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council, MRC), в ногах: сгибатели и разгибатели бедра слева — до 4,5 балла, справа — до 4 баллов, в мышцах голени мышечная сила сохранена, симметричное оживление сухожильных рефлексов в руках и ногах, клонусы стоп с двух сторон, положительный симптом Лермитта, снижение поверхностной чувствитель-

ности слева по проводниковому типу с уровня C_{V-VI} .

При проведении МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением (04.09.2020): интрамедуллярный очаг на уровне C_{VI} , гиперинтенсивный в режимах T2 и FLAIR, накапливающий контрастное вещество по кольцевидно-му типу. Очаговых изменений в белом веществе головного мозга не выявлено (рис. 1, 2).

На основании клинической картины и данных МРТ установлен диагноз: острый миелит на уровне C_{VI} . Для уточнения генеза заболевания было проведено дообследование. В первую очередь на основании МРТ-изображений были исключены компрессионная миелопатия и наличие объемного образования. Клинически на момент осмотра у пациентки отсутствовали признаки инфекционных (температура, менингеальные знаки, сыпь, аденопатия) и системных заболеваний (артрит, серозит, кератит, аденопатия), тем не менее был проведен полный лабораторный скрининг. Были последовательно исключены бактериальный (туберкулез, боррелиоз, сифилис), вирусный (ВИЧ, вирусы герпеса, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус) генез заболевания, повреждение спинного мозга при системных заболеваниях: ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (иммуноблот), антитела к цитоплазме нейтрофилов, β_2 -гликопротеин, ангиотензинпревращающий фермент — отрицательно. Исследование крови на аквапорины-4/MOG-ассоциированные патологии — отрицательно. Проведен ПЦР-анализ ЦСЖ на SARS-CoV-2 — отрицательно. Учитывая нормальные показатели исследований крови и ЦСЖ, а также перенесенную коронавирусную инфекцию (на основании ПЦР-анализа и высокого титра IgG при поступлении в стационар), наиболее вероятным признан иммуноопосредованный генез миелита на фоне перенесенной COVID-19.

Пациентке проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г с последующим переходом на пероральный прием преднизолона по схеме 65 мг/сут через день в течение 3 мес. Отмечена положительная динамика в виде восстановления мышечной силы в ногах и частичного регресса чувствительных нарушений. При повторном МРТ-исследовании через 3 мес наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения объема очага.

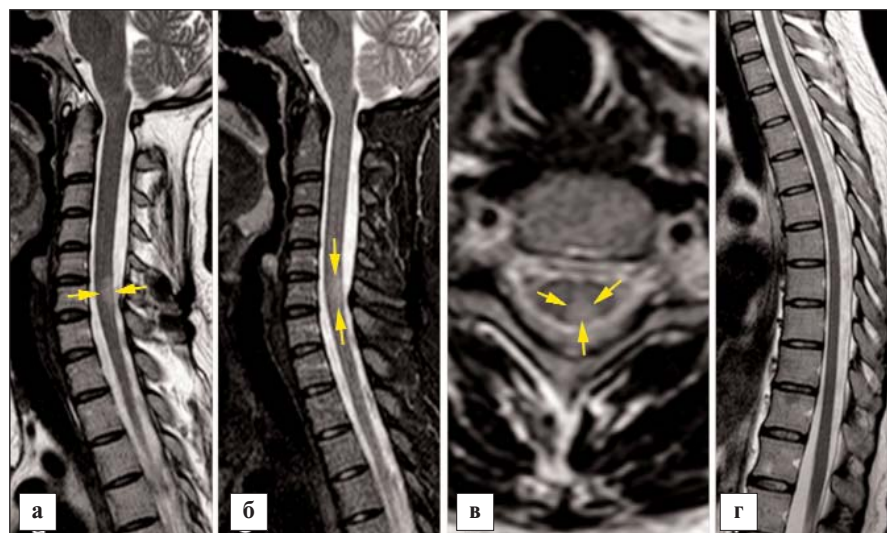


Рис. 1. Пациентка Л., 42 лет. МРТ спинного мозга от 04.09.2020 в сагиттальной плоскости в режимах T2 (а, г) и T2 STIR (б), а также в аксиальной плоскости в режиме T2 (в). Интрамедуллярно, в центральных и задних отделах спинного мозга на уровне C_{VI} определяется очаг демиелинизации (стрелки). На остальном протяжении, включая грудной уровень, спинной мозг обычной формы, с однородной интенсивностью МР-сигнала

Fig. 1. Patient L., 42 years old. MRI of the spinal cord dated September 04, 2020 in the sagittal plane in T2 (a, d) and T2 STIR (b) modes, as well as in the axial plane in T2 mode (c). Intramedullary, in the central and posterior sections of the spinal cord at the level of C_{VI} , a focus of demyelination is detected (arrows). For the rest of the length, including the thoracic level, the spinal cord is of a normal shape, with a uniform intensity of the MR signal

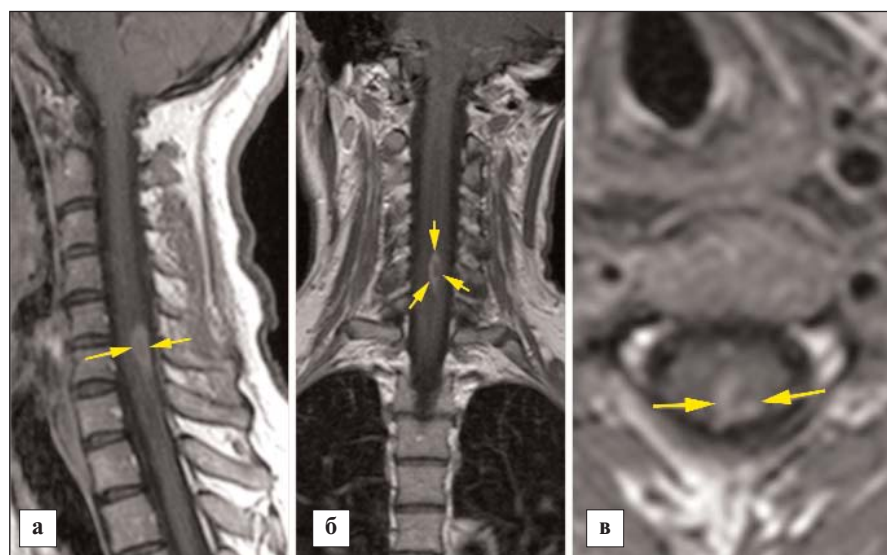


Рис. 2. Пациентка Л., 42 лет. МРТ шейного отдела спинного мозга от 04.09.2020 в режиме T1 после введения контрастного вещества в сагиттальной (а), корональной (б) и аксиальной (в) плоскостях. Интрамедуллярно, в центральных и задних отделах спинного мозга на уровне C_{VI} определяется очаг демиелинизации, кольцевидно накапливающий контрастное вещество (стрелки)

Fig. 2. Patient L., 42 years old. MRI of the cervical spinal cord dated September 04, 2020 in T1 mode after injection of a contrast agent in the sagittal (a), coronal (b) and axial (c) planes. Intramedullary, in the central and posterior sections of the spinal cord at the level of C_{VI} , a focus of demyelination is detected, annularly accumulating a contrast agent (arrows)

Пациент А., 37 лет, перенес новую коронавирусную инфекцию в июне 2021 г. Вечером 15.06.2021 поднялась температура до 39 °С и сохранялась в течение трех дней. На фоне гипертермии развились аносмия и дисгевзия, общая слабость. ПЦР на COVID-19 от 18.06.2021 — положительно. Проводилась симптоматическая терапия с полным выздоровлением в течение 2 нед. Спустя месяц, 13.07.2021, пациент впервые отметил ощущение нестерпимого холода в ногах. Через два дня присоединились нарушения функции тазовых органов в виде эпизодов недержания мочи. 01.08.2021 пациент почувствовал онемение в стопах, распространившееся в течение недели до уровня ребер. 14.08.2021 появилась и стала прогрессировать слабость в ногах.

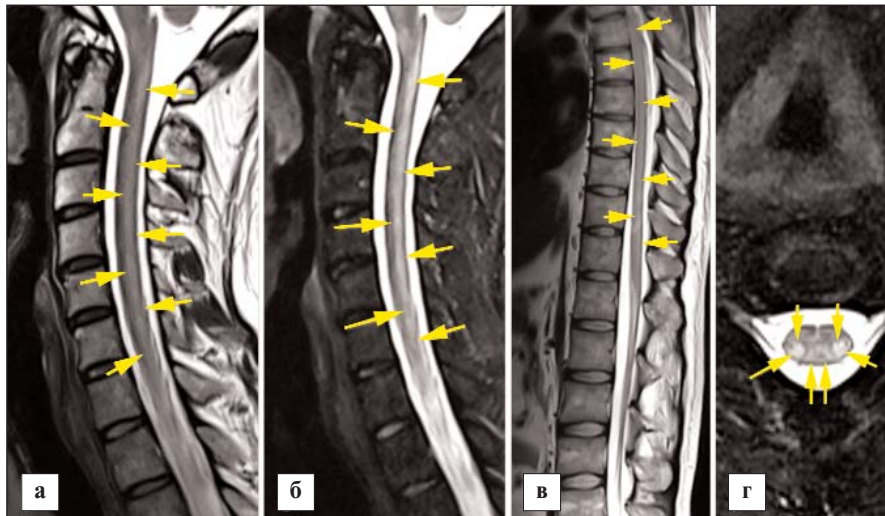


Рис. 3. Пациент А., 37 лет. МРТ спинного мозга от 28.08.2021 в сагиттальной плоскости в режимах T2 (а, в) и T2 STIR (б), а также в аксиальной плоскости в режиме T2 с функцией жироподавления (г). Интрамедуллярно, в боковых и задних столбах спинного мозга на шейном и грудном уровнях определяются симметричные протяженные зоны (стрелки)

Fig. 3. Patient A., 37 years old. MRI of the spinal cord dated August 28, 2021 in the sagittal plane in T2 (a, c) and T2 STIR (b) modes, as well as in the axial plane in T2 mode with fat suppression (d). Intramedullary, in the lateral and posterior columns of the spinal cord at the cervical and thoracic levels, symmetrical extended zones are detected (arrows)

На момент поступления в стационар, 24.08.2021, в неврологическом статусе отмечались снижение мышечной силы в ногах до 3 баллов, мышечная гипотония, сухожильная гиперрефлексия, расстройство поверхностной и глубокой чувствительности по проводниковому типу с уровня Th₁-L₁, гиперестезия голеней и стоп, симптом Лермитта, тазовые нарушения: императивные позывы к мочеиспусканию.

Проведена МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением (28.08.2021): очаги повышения МР-сигнала в T2 и FLAIR от боковых и задних канатиков на всем протяжении спинного мозга, патологии головного мозга не выявлено. При проведении электронейромиографии данных, свидетельствующих о поражении периферических нервов, нет (рис. 3).

Учитывая клиническую картину и локализацию поражения по данным МРТ, в первую очередь был предположен диагноз подострой комбинированной дегенерации спинного мозга; проведено дообследование. Анализ крови не выявил

снижения уровней витаминов В₃, В₆, В₁₂, меди, цинка, метилмалоновой кислоты и витамина Е. В общем и биохимическом анализе ЦСЖ без отклонений от нормы: белок — 0,36 г/л, цитоз — 30 кл. (лимфоциты — 25 кл., нейтрофилы — 5 кл.), глюкоза — 3,8 ммоль/л. Для исключения вирусного поражения проведено исследование крови на ВИЧ, сифилис (реакция иммунофлюоресценции, реакция иммобилизации бледных трепонем), анализ ЦСЖ на вирусы герпеса, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус — отрицательно. Системный генез заболевания был маловероятен, тем не менее проведено исследование крови на маркеры системных заболеваний: ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела (иммуноблот), антитела к цитоплазме нейтрофилов, β₂-гликопротеин — без отклонений от нормы. Учитывая протяженные очаги поражения спинного мозга, выполнен анализ на антитела к аквапори-4, анти-MOG (метод клоноточной презентации) — отрицательно. Выявлен 1-й тип синтеза олигоклональных антител.

Таким образом, были последовательно исключены инфекционный и метаболический генез заболевания, повреждение спинного мозга при системных и аквапори-4/MOG-ассоциированных заболеваниях. Учитывая нормальные показатели всех исследований крови и ЦСЖ, а также перенесенную коронавирусную инфекцию (на основании ПЦР-анализа и высокого титра IgG при поступлении в стационар), предварительным диагнозом пациента был миелит, ассоциированный с COVID-19.

Пациенту была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г с последующим переходом на пероральный прием по схеме 72 мг/сут в течение месяца с постепенным снижением — на одну таблетку (4 мг) 1 раз в 3 дня. Несмотря на нормальные показатели витаминов группы В, проводилось их дополнительное внутримышечное введение. За время госпитализации слабость в ногах нарастала до глубокого парализа, пациент стал передвигаться с двусторонней опорой.

В течение месяца состояние пациента продолжало ухудшаться: слабость в ногах нарастала до пlegии, перестал самостоятельно сидеть, не мог переворачиваться в постели. Тазовые нарушения прогрессировали до полного недержания мочи и кала. Заключительным диагнозом пациента остается миелит, ассоциированный с COVID-19. Пациент был направлен на восстановительное физиотерапевтическое лечение. Через 2 мес реабилитационных мероприятий пациент стал передвигаться в пределах помещения с двусторонней опорой.

Пациентка М., 26 лет, в июле 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию, подтвержденную ПЦР-диагностикой от 10.07.2021. Клинически инфекция проявлялась повышением температуры тела до 37,5 °С в течение двух дней, а также потерей вкуса и обоняния с формированием стойкой гипосмии

и гипогевзии. Через 2 нед после перенесенной инфекции, 27.07.2021, женщина отметила появление «пелены» на правом глазу, в течение последующих суток присоединилась слабость в левых конечностях.

На момент поступления в стационар в неврологическом статусе отмечались легкие когнитивные нарушения, легкая дизартрия, легкий левосторонний гемипарез, левосторонняя гемигипестезия, координаторные нарушения.

Была консультирована окулистом (26.07.2021): диск зрительного нерва бледно-розовый (больше на правом глазу), границы четкие, артерии умеренно сужены, калибр вен в норме, очаговой патологии нет, острота зрения: правым глазом — 0,6; левым — 0,9–1,0. МРТ головного мозга с контрастным усилением (29.07.2021): множественные крупнокалиберные, сливные гиперинтенсивные на T2 и FLAIR очаги, расположенные супратенториально, в супра- и паравентрикулярном белом веществе большого мозга, в мозолистом теле, а также в полушариях мозжечка. Наблюдалось накопление контрастного вещества всеми очагами, преимущественно по кольцевидному типу (рис. 4). МРТ спинного мозга не проводилась.

На основании клинической картины, а также данных нейровизуализации пациентке был установлен диагноз ОРЭМ и проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 5 г. На фоне лечения состояние улучшилось: увеличилась острота зрения, уменьшились выраженность чувствительных и двигательных нарушений. Однако через 3 нед пациентка вновь отметила нарастание онемения и слабости в левых конечностях, появились замедленность речи, снижение памяти. МРТ головного мозга в динамике (20.09.2021): отмечается разнонаправленная динамика в виде уменьшения в размерах старых очагов и появления новых очагов, накапливающих контрастное вещество, в обоих полушариях большого мозга, в валике мозолистого тела и в стволе. МРТ спинного мозга (20.09.2021): множественные интрамедуллярные очаги во всех отделах спинного мозга, включая конус и эпиконус, накапливающие контрастное вещество (рис. 5). Проведена повторная пульс-терапия метилпреднизолоном (5 г) с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 65 мг в течение 2 нед с постепенным уменьшением дозы на одну таблетку (5 мг) ежедневно до полной отмены.

В ноябре 2021 г. пациентка была госпитализирована в Научный центр неврологии с целью уточнения диагноза. Были последовательно исключены вирусный генез заболевания (вирусы герпеса, кори, краснухи), повреждение ЦНС при системных и аквапорин-4-ассоциированных заболеваниях. Обнаружены антитела к MOG (метод клеточной презентации) — резко положительно (>1:100). Выявлен 1-й тип синтеза олигоклональ-

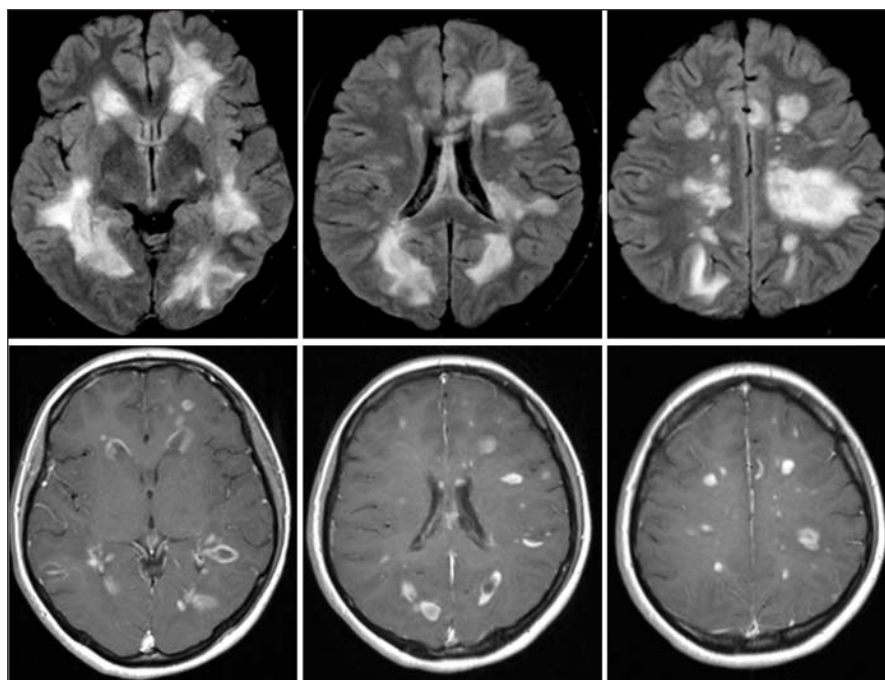


Рис. 4. Пациентка М., 26 лет. МРТ головного мозга от 29.07.2021 в аксиальной плоскости в режимах T2 FLAIR (верхний ряд) и T1 после введения контрастного вещества (нижний ряд). В глубоких (преимущественно) и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга перивентрикулярно определяются множественные очаги демиелинизации, местами сливного характера, окруженные перифокальным отеком. После введения контрастного вещества отмечается его однородное и кольцевидное накопление всеми вышеописанными очагами

Fig. 4. Patient M., 26 years old. MRI of the brain dated July 29, 2021 in the axial plane in T2 FLAIR (upper row) and T1 modes after administration of a contrast agent (lower row). In the deep (mainly) and subcortical regions of the white matter of both cerebral hemispheres, multiple foci of demyelination are detected periventricularly, in some areas they merge together, surrounded by perifocal edema. After the introduction of a contrast agent, its homogeneous and ring-shaped accumulation is noted by all the above-described foci

ных антител. Учитывая перенесенную месяц назад коронавирусную инфекцию, проведен ПЦР-анализ ликвора на SARS-CoV-2 — отрицательно.

Учитывая клиническую и МРТ-картину (оптический неврит, распространенный поперечный миелит), рецидивирующее течение заболевания, высокий титр антител к MOG, пациентке был установлен заключительный диагноз: MOG-ассоциированный энцефаломиелит на фоне новой коронавирусной инфекции.

Проведены два сеанса высокообъемного плазмафереза, пульс-терапия метилпреднизолоном (5 г). На фоне терапии состояние оставалось стабильным с положительной динамикой в виде улучшения зрения, ходьбы. С учетом агрессивного течения MOG-ассоциированного энцефаломиелита пациентке было рекомендовано начать терапию моноклональными антителами (ритуксимаб). Однако через 2 нед после выписки, 15.12.2021, остро развились головокружение, тошнота, рвота при перемене положения тела. МРТ головного мозга в динамике (21.12.2021): появление новых очагов в обоих полушариях большого мозга и правой мозжечковой ножке с накоплением контрастного вещества. Проведена повторная пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5 г с последующим пере-

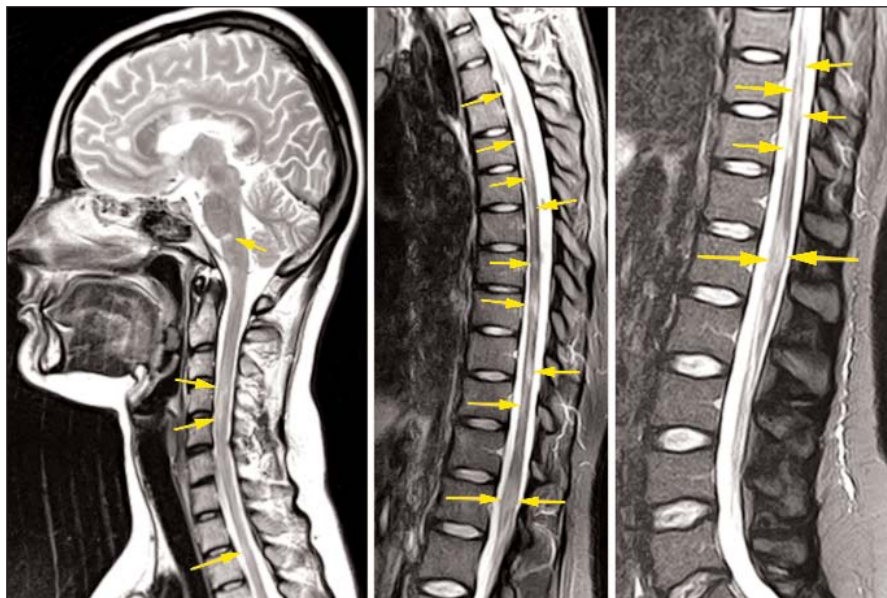


Рис. 5. Пациентка М., 26 лет. МРТ спинного мозга от 20.09.2021 в сагиттальной плоскости в режиме T2. Интрамедуллярно во всех отделах спинного мозга, включая конус и эпиконус, определяются множественные разнокалиберные очаги демиелинизации (стрелки). Обращает на себя внимание наличие очагов и в стволе головного мозга

Fig. 5. Patient M., 26 years old. MRI of the spinal cord dated September 20, 2021 in the sagittal plane in T2 mode. Intramedullary in all parts of the spinal cord, including the cone and epiconus, multiple different-sized foci of demyelination are determined (arrows).

Note the presence of foci in the brain stem

ходом на преднизолон по 65 мг через день с положительной динамикой в виде частичного регресса вестибуло-атактического синдрома.

Обсуждение

Приведенные случаи представляют собой три различных варианта повреждения спинного мозга, ассоциированных с коронавирусной инфекцией: поперечный миелит в первом случае, миелит с преимущественным вовлечением боковых и задних канатиков во втором случае и продольный распространенный миелит, ассоциированный с антителами к MOG, — в третьем.

Прежде всего, необходимо уточнить, что ни у одного из описанных пациентов в ЦСЖ не был выявлен вирус SARS-CoV-2. Таким образом, наиболее вероятным механизмом развития поражения спинного мозга в их случае является иммуноопосредованный путь. Кроме того, слабо выраженный цитоз по данным анализа ЦСЖ, хороший ответ на терапию глюкокортикоидами в двух случаях также больше свидетельствуют в пользу иммуноопосредованного механизма.

В первом клиническом примере представлен постковидный миелит на уровне сегмента С_{vi}, развившийся через месяц после перенесенной инфекции. Клинико-нейровизуализационная картина в описанном случае сходна с типичными случаями идиопатических и постинфекционных поперечных миелитов, когда очаг чаще имеет небольшую протяженность и ограничивается одним-двумя сегментами спинного мозга. Согласно обзорному исследованию R. Garg и соавт. [32], для миелитов при COVID-19 в большей степени характерны продольно распространенные очаги, захва-

тывающие более трех сегментов (18 случаев из 33), в то время как очаги длиной в один-два сегмента встречаются реже. В описанном нами клиническом случае на фоне введения метилпреднизолона наблюдалось почти полное восстановление, однако, по данным литературы, при постковидных миелитах наблюдался недостаточный ответ на гормональную терапию и в большинстве случаев у пациентов сохранялись остаточная мышечная слабость или чувствительные нарушения [32].

Пациент с преимущественным поражением боковых и задних канатиков, описанный во втором клиническом примере, представляет большой интерес. В литературе описаны единичные случаи поражения боковых и задних канатиков у пациентов с миелопатией, ассоциированной с Т-клеточным лимфотропным вирусом человека типа 1 [40], однако чаще всего подобные симптомы развиваются при подострой комбинированной дегенерации, ассоциированной в первую очередь с недостаточностью витамина В₁₂, а также, в редких случаях, с дефицитом витамина Е, фолиевой кислоты

или меди. У представленного пациента концентрация витаминов группы В, Е, меди в сыворотке крови была в пределах референсных значений. Тем не менее при первой госпитализации ему неоднократно проводилась терапия витамином В₁₂ без положительной динамики. В исследовании Н. Huang и соавт. [27] описаны пять случаев подобного поражения спинного мозга при COVID-19. В неврологическом статусе у пациентов преимущественно наблюдалось снижение глубокой чувствительности (три пациента из пяти), моторные (три из пяти) и тазовые нарушения (два из пяти). В разных случаях пациентам проводилась терапия высокообъемным плазмаферезом в сочетании с иммуноглобулинами или гормональной терапией либо изолированно гормональная терапия, при этом в двух случаях из пяти терапия не привела к клиническому улучшению. Несмотря на то что патогенетические основы данного поражения при COVID-19 остаются неясными и требуют дальнейшего изучения, необходимо знать, что коронавирусная инфекция может приводить к подобным нарушениям.

В третьем клиническом наблюдении описана пациентка с MOG-ассоциированным энцефаломиелитом. В литературе приведены случаи развития MOG-ассоциированных патологий у пациентов после коронавирусной инфекции, чаще всего оптические невриты или продольные миелиты. Однако интересно, что в представленном случае можно выявить одновременно несколько фенотипов MOG-ассоциированных заболеваний, таких как острый рассеянный миелит, оптический неврит и продольный распространенный миелит. Кроме того, у больной отмечалось крайне агрессивное течение заболевания, с обострениями каждый месяц, несмотря на многократные инфузии метилпредни-

золона и пероральный прием преднизолона. Данный клинический пример демонстрирует важность своевременной диагностики анти-MOG-антител для назначения правильной схемы терапии. Учитывая рецидивирующее течение заболевания, данной когорте пациентов целесообразно назначение иммуносупрессивной терапии (азатиоприн, микофенолата мофетил и ритуксимаб) [41].

На примере представленных пациентов можно увидеть, что прогноз при миелите, ассоциированном с COVID-19, различается у пациентов в зависимости от этиологии, локализации поражения, наличия специфических антител. В случае поперечного миелита наблюдалось монофазное течение с хорошим ответом на гормональную терапию и практически полным восстановлением. При MOG-ассоциированном энцефаломиелите наблюдалось рецидивирующее течение, сопровождающееся полным регрессом симптоматики после гормональной терапии при каждом обострении. И, наконец, в случае поражения боковых и задних канатиков течение заболевания имело монофазный прогрессиру-

ющий характер и эффект от терапии (гормональной, витаминами группы В) отсутствовал полностью.

Заключение

Несмотря на большое количество описанных случаев по всему миру, поражения спинного мозга при COVID-19 встречаются достаточно редко и могут быть обусловлены множественными механизмами. У небольшого числа пациентов миелиты возникают остро как параинфекционный процесс, но в большинстве случаев миелит, ассоциированный с SARS-CoV-2, развивается в более отдаленные сроки, что предполагает его аутоиммунный генез. Хотя в большинстве случаев поражение ЦНС при COVID-19 является потенциально излечимым, глобально отмечается недостаточный ответ на проводимую терапию. Таким образом, для правильного ведения, обследования и лечения данных пациентов необходимо дальнейшее изучение этиологии и механизмов неврологического поражения при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Salihi KA, Khalaf JM. The emerging SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: An insight into the viruses zoonotic aspects. *Vet World*. 2021 Jan;14(1):190-9. doi: 10.14202/vetworld.2021.190-199. Epub 2021 Jan 23.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
3. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819-824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
4. Zoghi G, Moosavy SH, Yavarian S, et al. Gastrointestinal implications in COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2021 Nov 4;21(1):1135. doi: 10.1186/s12879-021-06824-y
5. Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Munoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742. Epub 2020 Nov 2.
6. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020 May;98(2):75-81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011. Epub 2020 Apr 29.
7. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Apr 2;28(3):391-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501. Epub 2020 Mar 16.
8. Espindola OM, Gomes YCP, Brandao CO, et al. Inflammatory Cytokine Patterns Associated with Neurological Diseases in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol*. 2021 May;89(5):1041-5. doi: 10.1002/ana.26041. Epub 2021 Feb 24.
9. Bernard-Valnet R, Perriot S, Canales M, et al. Encephalopathies Associated With Severe COVID-19 Present Neurovascular Unit Alterations Without Evidence for Strong Neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jun 16;8(5):e1029. doi: 10.1212/NXI.0000000000001029
10. Moody R, Wilson K, Flanagan KL, et al. Adaptive Immunity and the Risk of Autoreactivity in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):8965. doi: 10.3390/ijms22168965
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
12. Chou SH-Y, Beghi E, Helbok R, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19 – A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3; 4(5):e2112131. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
13. Rifino N, Corsori B, Agazzi E, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol*. 2021 Jul; 268(7):2331-8. doi: 10.1007/s00415-020-10251-5. Epub 2020 Oct 7.
14. Mehndru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y. Epub 2022 Feb 1.
15. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *BioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.25.169946
16. Sanclemente-Alaman I, Moreno-Jimenez L, Benito-Martin MS, et al. Experimental Models for the Study of Central Nervous System Infection by SARS-CoV-2. *Front Immunol*. 2020 Aug 28;11:2163. doi: 10.3389/fimmu.2020.02163. eCollection 2020.
17. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(6):7-16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):7-16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 (In Russ.)].
18. Hu J, Jolkonen J, Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Dec;119: 184-93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.012. Epub 2020 Oct 19.
19. Blackburn KM, Wang C. Post-infectious neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Aug 30;13:1756286420952901. doi: 10.1177/1756286420952901. eCollection 2020.
20. Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv*. 2020:2020.03.16.20035105. doi: 10.1101/2020.03.16.20035105
21. Saberi A, Ghayeghran A, Hatamian H, et al. COVID-19-associated Myelitis, Para/Po Infectious or Infectious Myelitis. *J Neurol Sci*. 2020;6:21. doi: 10.32598/CJNS.6.21.1
22. Sarma D, Bilello LA. A Case Report of Acute Transverse Myelitis Following Novel Coronavirus Infection. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020 Aug;4(3):321-3. doi: 10.5811/cpcem.2020.5.47937
23. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after

- SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jun 1;7(5):e797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797. Print 2020 Sep.
24. Abdelhady M, Elstouhy A, Vattoth S. Acute Flaccid Myelitis in COVID-19. *BJR Case Rep.* 2020 Jul 24;6(3):20200098. doi: 10.1259/bjrcr.20200098
25. Sotoca J, Rodriguez-Alvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jun 10;7(5):e803. doi: 10.1212/NXI.0000000000000803. Print 2020 Sep.
26. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 2020 Jul;162(7):1491-4. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x. Epub 2020 May 4.
27. Huang HY, Shah LM, McNally JS, et al. COVID-19-Associated Myelitis Involving the Dorsal and Lateral White Matter Tracts: A Case Series and Review of the Literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021 Oct;42(10):1912-7. doi: 10.3174/ajnr.A7256. Epub 2021 Aug 19.
28. Sampogna G, Tessitore N, Bianconi T, et al. Spinal cord dysfunction after COVID-19 infection. *Spinal Cord Ser Cases.* 2020 Sep 30;6(1):92. doi: 10.1038/s41394-020-00341-x
29. Shaw VC, Chander G, Puttanna A. Neuromyelitis optica spectrum disorder secondary to COVID-19. *Br J Hosp Med.* 2020 Sep 2;81(9):1-3. doi: 10.12968/hmed.2020.0401. Epub 2020 Sep 5.
30. Batum M, Kisabay Ak A, Mavioglu H. COVID-19 infection-induced neuromyelitis optica: a case report. *Int J Neurosci.* 2020 Dec 30;1-7. doi: 10.1080/00207454.2020.1860036. Online ahead of print.
31. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol.* 2020 Sep;40(3):398-402. doi: 10.1097/WNO.0000000000001049
32. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Spinal cord involvement in COVID-19: A review. *J Spinal Cord Med.* 2021 Mar 11;1-15. doi: 10.1080/10790268.2021.1888022. Online ahead of print.
33. West TW, Hess C, Cree BAC. Acute transverse myelitis: demyelinating, inflammatory, and infectious myelopathies. *Semin Neurol.* 2012 Apr;32(2):97-113. doi: 10.1055/s-0032-1322586. Epub 2012 Sep 8.
34. Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):298-316. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018041
35. Roman GC, Gracia F, Torres A, et al. 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). *Front Immunol.* 2021 Apr 26;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786. eCollection 2021.
36. Ахмеджанова ЛТ, Воскресенская ОН, Исайкин АИ и др. Острый рассеянный энцефаломиелит и миелит на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1375-80. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201168
- [Akhmedzhanova LT, Voskresenskaia ON, Isaikin AI, et al. Acute disseminated encephalomyelitis and myelitis associated with new coronavirus infection COVID-19. Case report. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93:1375-80. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201168 (In Russ.)].
37. Royston M, Kielhorn A, Weycker D, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Clinical Burden and Cost of Relapses and Disease-Related Care in US Clinical Practice. *Neurol Ther.* 2021 Dec;10(2):767-83. doi: 10.1007/s40120-021-00253-4. Epub 2021 May 27.
38. Epstein SE, Levin S, Onomichi K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-mediated disease: The difficulty of predicting relapses. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Nov;56:103229. doi: 10.1016/j.msard.2021.103229. Epub 2021 Aug 28.
39. Kranz PG, Amrhein TJ. Imaging Approach to Myelopathy: Acute, Subacute, and Chronic. *Radiol Clin North Am.* 2019;57:257-79. doi: 10.1016/j.rcl.2018.09.006
40. Umehara F, Nose H, Saito M, et al. Abnormalities of spinal magnetic resonance images implicate clinical variability in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol.* 2007 Jun;13(3):260-7. doi: 10.1080/13550280701258431
41. Cobo-Calvo A, Sepulveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflamm.* 2019 Jul 2;16(1):134. doi: 10.1186/s12974-019-1525-1

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.03.2022/10.05.2022/16.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Козлова А.О. <http://orcid.org/0000-0002-2992-0199>

Елисеева Д.Д. <http://orcid.org/0000-0003-2173-927X>

Симанив Т.О. <http://orcid.org/0000-0001-7256-2668>

Брюхов В.В. <http://orcid.org/0000-0002-1645-6526>

Байдина Е.В. <http://orcid.org/0000-0001-5911-5855>

Захарова М.Н. <http://orcid.org/0000-0002-1072-9968>