

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

УДК 616.981.21/.958.7:616.832-005.98

<https://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-97-106>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ «МР-НЕГАТИВНОЙ» МИЕЛОПАТИИ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

*Я. Б. Кушнир**, *А. И. Безводинских*, *А. В. Владыкина*, *А. А. Готовчиков*, *Н. А. Тотолян*

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Неврологические осложнения нередко наблюдаются у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Среди них преобладают цереброваскулярные заболевания, встречаются поражения периферической нервной системы и спинного мозга различного характера, в том числе воспалительные и сосудистые миелопатии. Частота синдрома миелопатии среди всех неврологических осложнений новой коронавирусной инфекции достигает 3 %.

ЦЕЛЬ. Охарактеризовать клинико-инструментальные особенности редкого случая – «МР-негативной» миелопатии на фоне инфекции SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящей статье приводится описание клинического случая миелопатии, ассоциированной с COVID-19, без структурных изменений спинного мозга при МР-визуализации с использованием стандартных импульсных последовательностей, однако визуализируемой с помощью спинальной МР-трактографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. COVID-19 ассоциированная миелопатия – одно из характерных осложнений на фоне новой коронавирусной инфекции. Для верификации «МР-негативного» поражения центральной нервной системы при COVID-19 могут быть использованы расширенные протоколы МРТ-исследования, в том числе перспективный метод – магнитно-резонансная трактография.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, новая коронавирусная инфекция, осложнения COVID-19, МР-негативная миелопатия, иммуноопосредованная миелопатия, диагностика МР-негативной миелопатии

*Для корреспонденции: *Кушнир Яна Богдановна*, e-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru

*For correspondence: *Yana B. Kushnir*, e-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru

Для цитирования: Кушнир Я. Б., Безводинских А. И., Владыкина А. В., Готовчиков А. А., Тотолян Н. А. Клинический случай «МР-негативной» миелопатии на фоне инфекции SARS-COV-2 // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 4. С. 97-106, <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-97-106> EDN: <https://elibrary.ru/YCHKYI>

For citation: Kushnir Ya. B., Bezvodinskikh A. I., Vladykina A. V., Gotovchikov A. A., Totolyan N. A. Clinical cases of “MR-negative” myelopathy amid SARS-COV-2 infection // *Marine medicine*. 2023. Vol. 9, No.4. P. 97-106, <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-97-106> EDN: <https://elibrary.ru/YCHKYI>

CLINICAL CASES OF “MR-NEGATIVE” MYELOPATHY AMID SARS-COV-2 INFECTION

*Yana B. Kushnir**, *Alexander I. Bezvodinskikh*, *Anastasia V. Vladykina*, *Andrey A. Gotovchikov*,*Natalya A. Totolyan*

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION. Neurological complications are often observed in patients with a new coronavirus infection. Cerebrovascular diseases prevail among them. There is damage to the peripheral nervous system and spinal cord of various kind, including inflammatory and vascular myelopathy. The incidence of myelopathy syndrome among all neurological complications of the new coronavirus infection reaches 3%.

© Авторы, 2023. Издатель Индивидуальный предприниматель Симакина Ольга Евгеньевна. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

OBJECTIVE. To characterize clinical and instrumental features of the rare case – “MR-negative” myelopathy amid SARS-CoV-2 infection.

MATERIALS AND METHODS. The article describes a clinical case of myelopathy, associated with COVID-19 without structural changes in the spinal cord on MR-imaging using standard pulse sequences, however, visualized via spinal tractography.

CONCLUSION. COVID-19 associated myelopathy is one of the characteristic complications amid the new coronavirus infection. To verify “MR-negative” damage to the central nervous system in COVID-19, advanced protocols of MRI studies might be used, including the promising method – MR-tractography.

KEYWORDS: marine medicine, new coronavirus infection, COVID-19 complications, MR-negative myelopathy, immune-mediated myelopathy, MR-negative myelopathy diagnostics

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вносит изменения в структуру современных неврологических расстройств, а вероятность развития многочисленных неврологических осложнений после COVID-19 достигает 30 %. Наиболее часто встречаются цереброваскулярные заболевания, нередко поражения периферической нервной системы, а также спинного мозга различного характера, включая синдромы миелопатии воспалительного генеза [1].

Иммуноопосредованные миелопатии как клинико-патогенетические синдромы встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани, рассеянном склерозе, заболеваниях спектра оптиконейромиелита, нейросаркоидозе, а также в рамках паранеопластических поражений нервной системы. К сожалению, с учетом данных мировой научной литературы отсутствует достоверная доказательная база и обширные патофизиологические исследования механизма повреждения спинного мозга при COVID-19, в связи с чем ключевые аспекты сосудистого и иммунологически опосредованного механизмов повреждения невозможно рассмотреть в рамках одного клинического случая [2]. С учетом компактного расположения нейронов и проводников в спинном мозге необходимы быстрая постановка нозологического диагноза и начало патогенетической терапии для предупреждения развития необратимого неврологического дефицита. Для подтверждения структурных изменений в спинном мозге при миелопатии используется магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением (КУ).

Миелопатия среди всех неврологических осложнений COVID-19 встречается в 3 % наблюдений [3]. В большинстве случаев структурные изменения в спинном мозге подтверждаются при выполнении МРТ в стандартных режимах,

однако появляются единичные публикации о МР-негативных миелопатиях, которые казуистически встречаются при широком спектре неврологических заболеваний/состояний: так, например, медь-/фолат-/цианокобаламиндефицитные состояния, инфекционные заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и постинфекционные поражения ЦНС, травматические повреждения, токсические поражения нервной системы. Однако в большинстве перечисленных случаев имеются весьма специфические, чаще лабораторно-инструментальные, реже клинические или анамнестические данные, позволяющие правильно поставить диагноз и начать терапию.

МР-негативные миелопатии, ассоциированные с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, – нозология, обследование на которую технически невозможно на текущий момент из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов серологического исследования у взрослых и отсутствия иных достоверных критериев заболевания до 2023 г. [4, 5].

Описание клинического наблюдения. У женщины 65 лет, не имеющей значимой сопутствующей патологии, хронических интоксикаций и других известных факторов риска, на второй день после контакта и вероятного первичного инфицирования COVID-19 появилась аносмия, а через 5 дней развилась острая задержка мочи без позывов к мочеиспусканию. На 7-е сутки госпитализирована в неврологический стационар, установлен уретральный катетер. При поступлении получен ложноотрицательный результат ПЦР на COVID-19 (тест-система «РеалБест УниМаг» серия 99) при заборе биоматериала из носо- и ротоглотки. Вероятно, сбор материала произошел на поздней стадии развития инфекции SARS-CoV-2. С вечера 7-го дня постепенно нарастала мышечная слабость

в ногах, и к 10-м суткам пациентка не могла передвигаться самостоятельно. В неврологическом статусе: тяжелый нижний спастический парапарез с силой проксимальных групп мышц до 2 баллов, дистальных – 0 баллов, а также выраженное нарушение глубокой чувствительности с отсутствием вибрационной чувствительности ниже уровня реберной дуги.

На 15-е сутки была выполнена люмбальная пункция (Научно-методический центр по молекулярной медицине, лаборатория диагности-

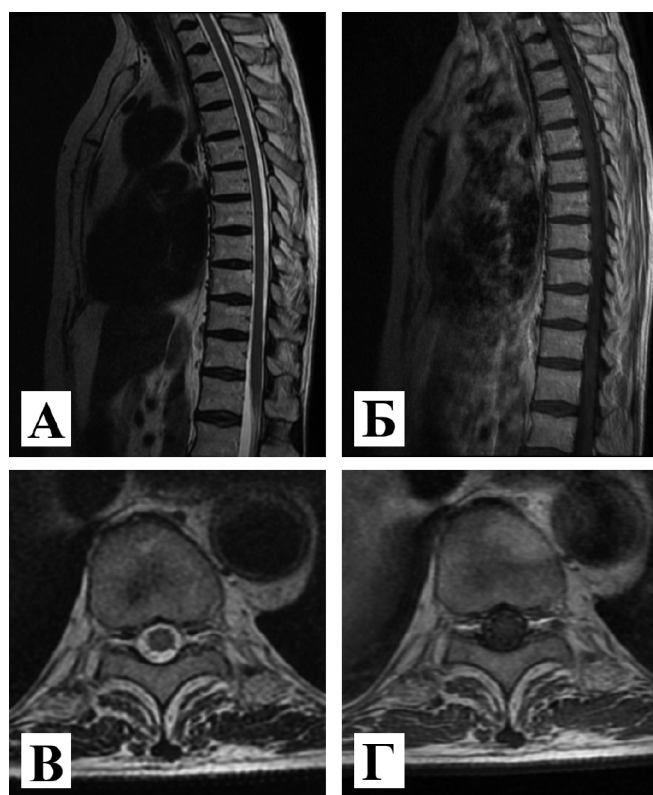


Рис. 1. МРТ грудного отдела спинного мозга с контрастным усилением, 3 Тл. Сагиттальная проекция в режимах: А – T2-FLAIR; Б – T1 с контрастным усилением. Аксиальная проекция на уровне Th-10 в режимах: В – T2-FLAIR; Г – T1 с контрастным усилением. МР-сигнал от спинного мозга не изменен, структура спинного мозга однородная. Патологического накопления контрастного препарата не выявлено.

Fig. 1. Contrast-enhanced MRI of the thoracic spinal cord, 3 Tesla. Sagittal projection in modes: А – T2-FLAIR; Б – T1 with contrast enhancement. Axial projection at Th-10 level in modes: В – T2-FLAIR; Г – T1 with contrast enhancement. The MR signal from the spinal cord is unchanged, the spinal cord structure is homogeneous. No pathological accumulation of contrast agent was detected.

ки аутоиммунных заболеваний; тест-система «Изоэлектрофокусирование IgG»): в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) содержание белка и клеток в пределах нормы, выявлены патологический олигоклональный тип синтеза иммуноглобулина (Ig) G в ликворе (2-й тип), выраженное повышение уровня свободных легких цепей Ig λ до 1,94 мкг/мл (норма < 0,1 мкг/мл). В сыворотке крови обнаружены антитела IgG к S-белку SARS-CoV-2 – индекс позитивности 18,5 (положительный > 1,1), индекс avidности титра антител (АТ) к S-белку не оценен, однако в связи с соответствующим эпидемиологическим анамнезом пациентки, высокоположительным титром АТ к S-белку нельзя исключить связь между COVID-19 и поражением спинного мозга. Компьютерная томография органов грудной клетки не выявила очаговых и инфильтративных интерстициальных изменений. На 17-е сутки на GE Signa HDx 1.5T МР-томографе выполнена МРТ грудного отдела позвоночника (ГОП) с КУ (парамагнитное средство гадолиамид) (рис. 1): структурных изменений, накопления оболочками и веществом мозга контрастного вещества не обнаружено. На 20-й день получены результаты скрининга на герпес-вирусные инфекции, клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит методом ПЦР в СМЖ и крови, данных за наличие нейроинфекции не получено.

К 21-му дню заболевания у пациентки сохранился тяжелый неврологический дефицит в виде центральной нижней параплегии с яркими патологическими стопными знаками и спинальными автоматизмами, значимым повышением мышечного тонуса в ногах, с гипестезией поверхностной чувствительности по проводниковому типу с уровня Th8, полной анестезией с уровня Th12, отсутствием вибрационной чувствительности с уровня реберных дуг и нарушением мышечно-суставного чувства на уровне голеностопных суставов, нейропатическими болями в нижних конечностях.

На 21-й день заболевания на GE Signa HDx 1.5T МР-томографе выполнена МРТ головного мозга с КУ (парамагнитное средство гадолиамид), на которой выявлен очаг в валике мозолистого тела: гиперинтенсивный на T2 ВИ и Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), не накапливающий парамагнитный контрастный препарат, с преобладанием вазогенного отека и линейным участком цитотоксического отека на DWI (b = 1000) (рис. 2).

В связи с дальнейшим нарастанием неврологического дефицита с 21 по 25-й день заболевания и данными о воспалительном характере поражения нервной системы пациентка получила пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно с последующим переходом на пероральный прием с ежедневной дозой 0,5 мг/кг и последующим ее уменьшением. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде появления возможности самостоятельных поворотов в положении лежа.

На 46-й день с жалобами на слабость, непроизвольные движения и боли в нижних конечностях пациентка госпитализирована в неврологическое отделение № 1 ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Несмотря на проводимую терапию, в неврологическом статусе сохранялись тяжелые кли-

нические проявления миелопатии на грудном уровне в виде выраженных двигательных, чувствительных расстройств, нарушения функции тазовых органов, а также нейропатического болевого синдрома.

На 48-е сутки повторно выполнена люмбальная пункция. В СМЖ выявлено повышение уровня белка 910 мг/л (норма 150–450 мг/л), лимфоцитарный плеоцитоз ($14,3 \cdot 10^6$ /л; норма: $5 \cdot 10^6$ /л), нормальный поликлональный паттерн IgG (Научно-методический центр по молекулярной медицине, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний; Тест-система «Изоэлектрофокусирование IgG») в ликворе и сыворотке (1-й тип синтеза). На повторной МРТ головного мозга (МР-томограф GE Signa HDx 1.5T), выполненной на 52-й день заболевания, сохранялись структурные изменения в валике

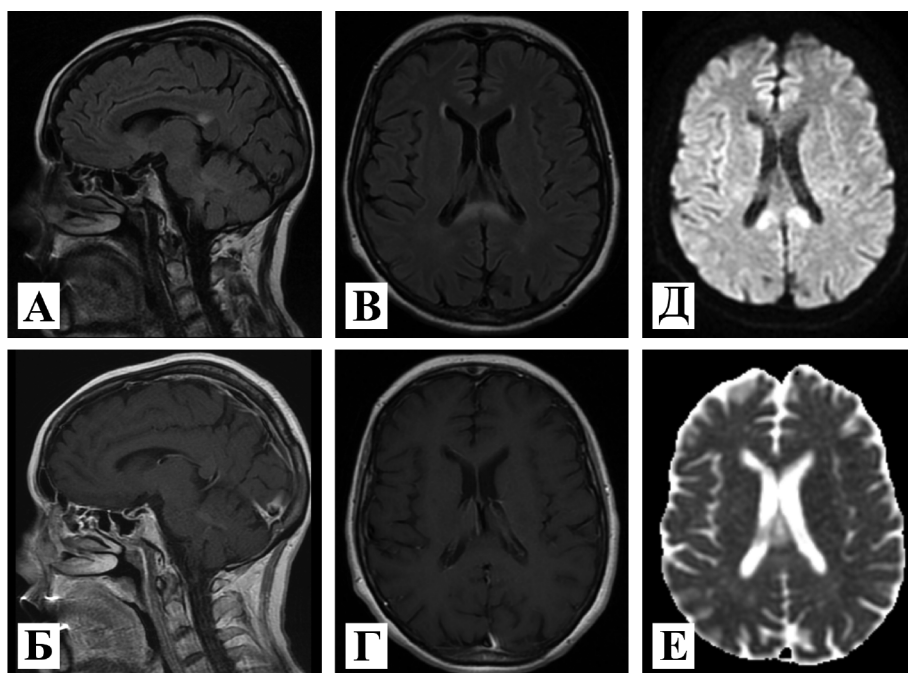


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, 1,5 Тл. Сагиттальная проекция в режимах: А – T2-FLAIR; Б – T1 с контрастным усилением. Аксиальная проекция в режимах: В – T2-FLAIR; Г – T1 с контрастным усилением; Д – DWI; Е – ADC. Отмечается зона патологического МР-сигнала в валике мозолистого тела с нечеткими контурами, характеризующаяся частично неоднородным гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-FLAIR, слабо гипо- и изоинтенсивным на T1 ВИ. При выполнении DWI с $b = 1000$ отмечается преобладание вазогенного отека с наличием линейной формы участка цитотоксического отека.

Fig. 2. Contrast-enhanced 1.5 Tesla MRI of the brain. Sagittal projection in modes: A – T2-FLAIR; Б – T1 with contrast enhancement. Axial projection in modes: В – T2-FLAIR; Г - T1 with contrast enhancement; Д – DWI; Е – ADC. There is an area of pathological MR signal in the valley of the corpus callosum with indistinct contours, characterized by a partially heterogeneous hyperintense MR signal on T2-FLAIR, weakly hypo- and isointense on T1 VI. The DWI with $b=1000$ shows a predominance of vasogenic edema with a linearly shaped area of cytotoxic edema.

мозолистого тела. При повторной МРТ грудного отдела спинного мозга (МР-томограф GE Signa HDx 1.5T) с КУ (парамагнитное средство гадолиамид) на 53-й день заболевания структурных изменений в спинном мозге не выявлено. По результатам повторного скрининга на ревматическую патологию (антинуклеарный фактор, АТ к цитоплазме нейтрофилов, к экстрагируемому ядерному антигену, к миелину IgG и IgM, к двуспиральной ДНК (NcX) класса IgG, к кардиолипину IgG и IgM), исследования уровня ангиотензинпревращающего фермента, определения антител к аквапорино-4, ПЦР на нейроинфекции (*herpesviridae spp.*, боррелии, вирус клещевого энцефалита) – отклонений от нормы не получено. Не выявлено данных о наличии злокачественного новообразования (компьютерная томография органов грудной клетки, маммография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и малого таза, консультация гинеколога, осмотр дерматолога, по данным которых нет признаков неоплазии). Отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе пациентки, в связи с чем принято решение не выполнять паранеопластическое аутоиммунное тестирование.

На 80-й день выполнена МР-трактография на МР-томографе Philips Achieva 3T грудного

отдела спинного мозга (рис. 3), по результатам которой в правой половине конуса спинного мозга обнаружен очаг протяженностью 20 мм и диаметром 4 мм со снижением фракционной анизотропии в 2 раза в сравнении с интактным веществом мозга (параметры последовательности — TE/TR 60/6247мс, размер вокселя 2 x 2 x 2 мм³, расстояние между срезами 0, матрица 112 x 110 пикс, количество срезов 60. Количество повторений 2, максимальный b-фактор 800 с/мм². Программное обеспечение «fiber trace» с автоматическим генерированием карт фракционной анизотропии в трех ортогональных плоскостях и построением трактов).

Пациентка выписана на 85-й день заболевания со спонтанной положительной динамикой в виде дистального сдвига границы гипестезии поверхностной и вибрационной чувствительности, полного регресса нарушений мышечно-суставного чувства, уменьшения нейропатического болевого синдрома на фоне симптоматической комбинированной терапии антиконвульсантами и антидепрессантами. В неврологическом статусе сохранялась нижняя центральная параплегия и нарушение функции тазовых органов, требующее постоянного уретрального катетера. На момент выписки пациентка передвигалась в кресле-коляске с



Рис. 3. Трактография грудного отдела спинного мозга. В правой половине конуса спинного мозга на уровне Th10 обнаружен очаг снижения фракционной анизотропии

Fig. 3. Thoracic spinal cord tractography. A focus of decreased fractional anisotropy was detected in the right half of the spinal cord cone at the level of Th10

посторонней помощью. Направлена на реабилитационное лечение.

При выписке рекомендована симптоматическая терапия нейропатического болевого синдрома антиконвульсантами, нарушения функции тазовых органов – альфа1-адреноблокаторами, коррекция коагуляционного гемостаза прямыми оральными антикоагулянтами.

На 8-й месяц от появления первых симптомов заболевания у пациентки отмечена положительная динамика в неврологическом статусе в виде нарастания мышечной силы в нижних конечностях до 3 баллов. Однако сохранялись выраженные нарушения функции тазовых органов, требующие уретрального катетера.

На 10-й месяц в связи с сохранением выраженной спастичности в нижних конечностях установлена баклофеновая помпа.

При оценке через 18 мес от начала заболевания – выраженная положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в ногах проксимально до 4 баллов, дистально до 5 баллов с отсутствием патологических стопных знаков, полным регрессом спастичности на фоне баклофеновой помпы и нейропатического болевого синдрома. Отмечается дистальный сдвиг уровня расстройств глубокой чувствительности до коленных суставов. Пациентка передвигается с ходунками из-за высокого страха падения, связанного, вероятно, с сенсорным дефицитом. Сохраняется нарушение функции тазовых органов с необходимостью периодической самокатетеризации.

Обсуждение. Несмотря на широкую распространенность новой коронавирусной инфекции, случаи развития миелопатии на фоне COVID-19, согласно публикациям, довольно редки, в связи с этим описанный клинический случай представляется актуальным. Все описанные в литературе случаи миелопатии следуют за коронавирусной инфекцией легкой и умеренной степени тяжести, причем одним из первых симптомов является нарушение функции тазовых органов, к которому позже присоединяются двигательные и чувствительные расстройства, причем время развития симптомов более характерно для сосудистого механизма патогенеза. Согласно данным литературы, часть пациентов имеет явные очаговые изменения спинного мозга, обнаруживаемые при использовании стандартных импульсных последовательностей МРТ, однако у части пациентов нейровизуализационные отклонения

отсутствуют (табл. 1), что является причиной существенных диагностических трудностей [4, 5].

Особенностью нашего наблюдения было наличие на МРТ бессимптомного поражения головного мозга в виде гиперинтенсивного на T2 и FLAIR очага в валике мозолистого тела, в связи с чем выполнен тщательный диагностический поиск. Дифференциальную диагностику проводили с синдромом Маркиафавы–Биньями, поскольку его патогенез связывают с развитием вазогенного отека мозолистого тела [7], однако этот диагноз был исключен в связи с отсутствием соответствующих метаболических факторов риска и характерных клинических проявлений поражения головного мозга, включая нарушения сознания и эпилептические приступы, а также преобладанием в клинической картине поражения спинного мозга. MOG-IgG-ассоциированное заболевание, напротив, может проявиться и синдромом подострой миелопатии, и бессимптомным очаговым поражением мозолистого тела, по данным МРТ, и транзиторным феноменом олигоклонального синтеза IgG в ЦСЖ. Подтверждением этому диагнозу могло бы послужить наличие в сыворотке аутоантител к MOG, которые выявляются в остром периоде заболевания у многих пациентов. Однако это исследование не выполняли. В случае положительного анализа на анти-MOG-антитела связь с COVID-19 инфекцией, тем не менее была бы вероятной и указывающей на вовлечение аутоиммунных патогенетических каскадов.

В представленном клиническом случае тяжелая миелопатия развилась на фоне легкого течения COVID-19-инфекции и клинически дебютировала нарушением функции тазовых органов. Нарастание неврологических симптомов соответствовало развитию поражения поперечника спинного мозга с вовлечением двигательных путей, путей глубокой и поверхностной чувствительности, автономной иннервации тазовых органов на уровне Th8. Как и в ряде случаев, представленных в литературе [5], при выполнении МРТ спинного мозга с контрастированием структурных изменений на уровне, соответствующем клинической картине, не выявлено.

Согласно данным литературы, у пациентов с клиническими проявлениями поражения центральной нервной системы, не подтверждаемыми рутинными методиками нейровизуализации, может быть информативно проведение

Таблица 1

Случаи ассоциированной с COVID-19 миелопатии в научных публикациях

Table 1

Cases of COVID-19-associated myelopathy in scientific publications

Источник	N	Данные поражения легких при COVID-19	Клинические проявления миелопатии	Восстановление	Изменения на МРТ	СМЖ
Barman A., Sahoo J. и соавт. [4]	33	КТ 0–2	50 % – моторные нарушения 80 % – сенсорные нарушения 100 % – НФТО	33 % – полное 33 % – частичное 33 % – стойкий неврологический дефицит	76 % – МРТ «+» ПРПМ 21 % – МРТ «+» ПМ 3 % – МРТ н/д	76,7 % – ↑ уровня белка 56,7 % – ↑ лимфоцитов 3 % – 2-й тип синтеза IgG
Abrams R., Safavi F. и соавт [5]	5	КТ 0–2	100 % – моторные нарушения 80 % – сенсорные нарушения 100 % – НФТО	40 % – умеренное 60 % – стойкий неврологический дефицит	МРТ негативные	20 % – ↑ уровня белка

Примечание: КТ 0–2 – степень вирусного поражения легких при COVID-19; МРТ «+» – изменения, визуализируемые при стандартных импульсных последовательностях МРТ; МР «+» ПРПМ – продольно-распространенная поперечная миелопатия; МРТ «+» ПМ – поперечная миелопатия менее 3 сегментов, МРТ н/д – нет данных; МРТ негативные – изменения не визуализируются на стандартных протоколах МРТ; НФТО – нарушение функции тазовых органов; СМЖ – спинномозговая жидкость; N – количество наблюдений.

Note: CT 0–2 – degree of viral lung lesion at COVID-19; MRI “+” – changes visualized by standard MRI pulse sequences; MRI “+” PRPM – longitudinally spread transverse myelopathy; MRI “+” PM – transverse myelopathy less than 3 segments, MRI ND – no data; MRI negative – changes not visualized on standard MRI protocols; NPTO – pelvic organ dysfunction; CSF – cerebrospinal fluid; N – number of observations.

МР-трактографии [6]. При ее выполнении у пациентов с COVID-19 обнаруживались признаки вазогенного отека, что при визуализации проявлялось снижением диффузии в белом веществе головного мозга, не обнаруживаемым стандартными режимами МРТ. Более тяжелое клиническое течение было ассоциировано с цитотоксическим отеком в областях ретикулярной формации моста и среднего мозга. В представленном нами клиническом случае с целью визуализации изменений в грудном отделе спинного мозга была выполнена МР-трактография. Обнаруженный с помощью МР-трактографии очаг вазогенного отека в спинном мозге соответствует неврологическому статусу и объективно подтверждает предполагаемый диагноз.

Несмотря на отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2, что могло быть следствием разных причин, включая погрешности при заборе материала, эпидемиологические данные о тесном контакте пациентки с больными за 2 дня до развития аноسمии (характерного для актуаль-

ного на момент заболевания штамма COVID-19 проявления болезни) и значимое повышение титра IgG к S-белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови позволяют ретроспективно подтвердить перенесенную коронавирусную инфекцию, на 5-й день которой проявились неврологические нарушения. Таким образом, связь между развитием миелопатии и инфекцией COVID-19 представляется закономерной. Тем не менее, согласно современным критериям, представленный случай МР-негативной миелопатии нельзя назвать достоверно связанным с COVID-19 из-за отсутствия соответствующих тест-систем для выполнения ПЦР ликвора на нуклеиновые кислоты SARS-CoV-2 [8].

Механизм повреждающего действия SARS-CoV2 еще недостаточно изучен; *in vitro* установлено, что проникновение вируса в клетки происходит с помощью мембранного рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) в сочетании с сериновой протеазой (TMPRSS2), которые в нервной системе представлены на ограниченном количестве клеток.

Тем не менее однозначно патогенез развития миелопатии, ассоциированной с COVID-19, не установлен [9–11].

Согласно изученной литературе, предполагаются несколько вариантов повреждения нервной системы: параинфекционное, вследствие прямого нейротропного действия вируса или вызванного вирусной инфекцией изменения цитокинового профиля либо постинфекционное вследствие перекрестного аутоиммунного ответа на антиген. По результату мета-анализа короткий латентный период (от 15 ч до 5 дней) наиболее вероятно соответствует параинфекционному процессу, в то время как для формирования аутоиммунного ответа характерен длительный латентный период (от 10 дней до 6 нед).

На основании позднего дебюта неврологического дефицита относительно предполагаемого срока инфицирования (не менее 7 дней) и ввиду отсутствия респираторных проявлений и интоксикации, параинфекционный процесс маловероятен, предполагается аутоиммунный процесс с локальной каналопатией проводников [12, 13].

После проведения пульс-терапии глюкокортикоидами в неврологическом статусе нарастания симптомов не отмечалось, при выполнении МРТ не обнаружено новых изменений, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования заболевания. Регресс неврологических проявлений может быть обусловлен купированием возможных патогенетических компонентов патологического процесса (воспаления) кортикоидами на фоне возможной монофазной природы неврологического осложнения, однако с учетом данных мировой литературы объективно указать причины для положительной динамики не представляется возможным. Наиболее вероятно, наступила стабилизация патологического процесса, что при повторной люмбальной пункции подтвердилось трансформацией оли-

гоклонального синтеза IgG в ликворе в поликлональный, в связи с чем было принято решение воздержаться от дальнейшей терапии глюкокортикоидами. Подобное изменение типа синтеза также наблюдается при монофазных дизимунных заболеваниях, например, остром диссеминированном энцефаломиелите. Наличие олигоклональных полос IgG в ЦСЖ в остром периоде и раннем периоде реконвалесценции после инфекционного заболевания без анализа специфичности антител, представленных в олигоклональных полосах, может указывать как на адекватный иммунный ответ в отношении потенциально нейротропного возбудителя, так и на аберрантный кратковременный аутоиммунный ответ вследствие «bystander»-активации системы В-лимфоцитов на фоне воздействия вирусных антигенов/суперантигенов.

Заключение. С помощью рутинной нейровизуализации у пациентов с миелопатией на фоне инфекции SARS-CoV-2 можно обнаружить зоны поражения проводников спинного мозга, но некоторые случаи являются МР-негативными, несмотря на выраженные клинические проявления. В сложных случаях для объективизации поражения нервной системы потенциально целесообразно выполнение МР-трактографии, хотя сам метод не полностью стандартизирован и имеет ряд ограничений. Возможно, основную роль в развитии ассоциированной с COVID-19 МРТ-негативной миелопатии играет вазогенный отек вещества спинного мозга на фоне индуцированного инфекцией аутоиммунного процесса, приводящий к нарушению проведения нервных импульсов и неврологическому дефициту, потенциально обратимому при своевременно назначенной патогенетической терапии. COVID-19 ассоциированная миелопатия – редкое, но характерное осложнение на фоне новой коронавирусной инфекции.

Сведения об авторах:

Кушнир Яна Богдановна – врач-невролог отделения неврологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0000-0001-7891-9883; SPIN: 7590-0184; e-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru

Безводинских Александр Игоревич – клинический ординатор отделения неврологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0000-0003-2846-6411; SPIN-код: 5195-4102; e-mail: a.bezvodinskih@mail.ru

Владыкина Анастасия Владимировна – клинический ординатор отделения неврологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0000-0003-3666-9622; e-mail: vladykina.anastasiya@gmail.com

Готовчиков Андрей Александрович – врач-невролог, заведующий отделением неврологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0000-0002-8567-6442; e-mail: gotovchikov_73@mail.ru

Тотолян Наталья Агафоновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID: 0000-0002-6715-8203; e-mail: ntolyan@mail.ru

Information about the authors:

Yana B. Kushnir – Neurologist, Department of Neurology №1, Pavlov University; 197022, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6-8; ORCID: 0000-0001-7891-9883; SPIN: 7590-0184; e-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru

Alexander I. Bezvodinskikh – Clinical Resident of the Department of Neurology №1 of the Pavlov University; 197022, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6-8; ORCID: 0000-0003-2846-6411; SPIN: 5195-4102; e-mail: a.bezvodinskikh@mail.ru

Anastasiya V. Vladykina – Clinical Resident of the Department of Neurology № 1, Pavlov University; 197022, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6-8; ORCID: 0000-0003-3666-9622; SPIN:5176-4859; e-mail: vladykina.anastasiya@gmail.com

Andrey A. Gotovchikov – MD neurologist, head of the Department of Neurology №1, Pavlov University; St. Petersburg; ORCID: 0000-0002-8567-6442; e-mail: gotovchikov_73@mail.ru

Natalya A. Totolyan – Dr of Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Pavlov University; St. Petersburg; ORCID: 0000-0002-6715-8203; e-mail: ntolyan@mail.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: наблюдение и терапия пациента, подготовка черновика рукописи – Я. Б. Кушнир. Подготовка черновика рукописи – А. И. Безводинских, А. В. Владыкина. Наблюдение и терапия пациента – А. А. Готовчиков. Доработка и редактирование рукописи – Н. А. Тотолян.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: KYaB observation and therapy of the patient, preparation of the draft manuscript. BAI, VAV preparation of the draft manuscript. GAA observation and therapy of the patient. TNA revision and editing of the manuscript.

Соответствие принципам этики: информированное согласие от пациента получено. Публикация одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

Adherence to ethical standards: informed consent is obtained from patient. The publication was approved by the local Ethics Committee of the Pavlov University (St. Petersburg, Russia).

Финансирование. Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Funding. No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors stated that there is no potential conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received 07.03.2023

Принята к печати / Accepted: 01.12.2023

Опубликована / Published: 20.12.2023

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taquet M., Geddes J. R., Husain M., Luciano S., Harrison P. J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 2021, Vol. 8, № 5, pp. 416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
2. Cabral G., Gonçalves C., Serrazina F., Sá F. MRI Negative Myelitis Induced by Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *J Clin Neurol.*, 2022, Vol. 18, № 1, pp. 120–122. doi: 10.3988/jcn.2022.18.1.120.
3. Chou S.H., Beghi E., Helbok R., et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-Neuro COVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*, 2021, Vol. 5, № 4, e2112131. Published 2021 May 3. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
4. Barman A., Sahoo J., Viswanath A., et al. Clinical Features, Laboratory, and Radiological Findings of Patients With Acute Inflammatory Myelopathy After COVID-19 Infection: A Narrative Review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2021, Vol.100, № 10, pp. 919–939. doi: 10.1097/phm.0000000000001857. PMID: 34347629; PMCID: PMC8436817.
5. Abrams R. M. C., Safavi F., Tuhim S., et al. MRI negative myelopathy post mild SARS-CoV-2 infection: vasculopathy or inflammatory myelitis? *J. Neurovirol.* 2021, Vol. 27, pp. 650–655. doi: org/10.1007/s13365-021-00986-w.
6. Newcombe V. F. J., Spindler L. R. B., Das T., et al. Neuroanatomical substrates of generalized brain dysfunction in COVID-19. *Intensive Care Med*, 2021, Vol. 47, № 1, pp. 116–118. doi: 10.1007/s00134-020-06241-w.
7. Дамулин И. В., Струценко А. А. Болезнь (синдром) Маркиафавы—Биньями. *Российский медицинский журнал*. 2016. Vol. 22, № 6. 332—336. doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-6-332-336 [Damulin I. V., Strutsenko A. A. The disease

- (syndrome) of Marchiafava-Bignami. *Medical Journal of the Russian Federation*, 2016, Vol. 22, N. 6, pp. 332–336. doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-6-332-336 (In Russ.).
8. Ellul M. A, Benjamin L., Singh B., et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020, Vol. 19, № 9, pp. 767–783. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
 9. Johansson A., Mohamed M.S., Moulin T.C., Schiöth H.B. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. *J Neuroimmunol*, 2021, Vol. 358, pp. 577658. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577658.
 10. McQuaid C., Brady M., Deane R. SARS-CoV-2: is there neuroinvasion? *Fluids Barriers CNS.* 2021, Vol. 18, № 1, 32. Published 2021 Jul 14. doi: 10.1186/s12987-021-00267-y.
 11. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M., Talavera-López C., Maatz H., Reichart D., Sampaziotis F., Worlock K.B., Yoshida M., Barnes J.L. HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020, Vol. 26, № 5, pp. 681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
 12. Franke C., Ferse C., Kreye J., Reincke S.M., Sanchez-Sendin E., Rocco A., Steinbrenner M., Angermair S., Treskatsch S., Zickler D., Eckardt K.U., Dersch R., Hosp J., Audebert H.J., Endres M., Ploner J.C., Prüß H. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021, Vol. 93, pp. 415–419. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022.
 13. Román G. C., Gracia F., Torres A., Palacios A., Gracia K., Harris D. 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, Vol. 12, pp. 653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786.