

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/361695186>

Diagnosis and treatment of acute post-infection demyelinating disease. Case-study

Article in *Ukrainian Neurological Journal* · July 2022

DOI: 10.30978/UNJ2022-1-47

CITATIONS

0

READS

15

4 authors, including:



[Maria Shorobura](#)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

12 PUBLICATIONS 26 CITATIONS

SEE PROFILE



М. С. ШОРОБУРА, Т. І. НЕГРИЧ, Н. Л. БОЖЕНКО, Н. О. НЕГРИЧ

Львівський національний університет імені Данила Галицького

Діагностика та лікування гострої постінфекційної демієлінізувальної хвороби. Випадок із практики

Майже 2 роки пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) значною мірою вплинули на світову медицину та наукові дослідження. Ажіотаж, спричинений новим коронавірусом SARS-CoV-2, може стимулювати дослідження демієлінізувальних захворювань (розсіяний склероз, гострий розсіяний енцефаломієліт), а поглиблення знань про патогенез демієлінізації та його зв'язок з вірусними інфекціями — дослідження імунопатогенезу COVID-19. Технологічні досягнення, які були швидко освоєні для боротьби із SARS-CoV-2, незабаром можуть бути використані для вирішення проблем розсіяного склерозу. Яскравим прикладом є потенційне застосування технології на основі мРНК для розробки толерантних вакцин, які пригнічують автоімунітет центральної нервової системи (ЦНС). Тривають клінічні випробування для оцінки інтерферону-В, фінголімоду, диметилфумарату, масінібу (інгібітора тирозинкінази, який показав ефективність у дослідженнях III фази для первинно-прогресивного розсіяного склерозу), як потужних інгібіторів коронавірусу.

Описано клінічний випадок гострого розсіяного енцефаломієліту, пов'язаного із SARS-CoV-2 у 39-річної жінки, яка перебувала на обстеженні та лікуванні у Львівській обласній клінічній лікарні. Жінка скаржилася на виражене головокружіння, періодичне затерпання язика, уповільнену мову. З анамнезу відомо, що з 07.05.2020 до 20.05.2020 р. лікувалася з приводу підтвердженої інфекції COVID-19 у Львівській обласній інфекційній лікарні. Стан середньої тяжкості. Отримувала оксигенотерапію. Неврологічно: горизонтальний ністагм в обидва боки, високі сухожилкові та періостальні рефлексів на всіх кінцівках, двобічний симптом Бабінського, інтенційний тремор при виконанні пальце-носової проби з обох боків. Діагноз демієлінізувального захворювання (можливо, спричиненого COVID-19) встановлено на підставі серологічних досліджень (полімеразна ланцюгова реакція до SARS-CoV-2), клінічних виявів, даних магнітно-резонансної томографії (множинне супра- та інфратенторіальне вогнище ураження білої речовини головного мозку). Відзначено позитивний вплив застосування кортикостероїдів при лікуванні гострого розсіяного енцефаломієліту, пов'язаного із SARS-CoV-2. Таким чином, точна діагностика і своєчасне лікування гострої демієлінізувальної хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, мають важливе клінічне значення.

Ключові слова: гостре демієлінізувальне захворювання ЦНС, розсіяний склероз, гострий розсіяний енцефаломієліт, SARS-CoV-2, діагностика, лікування.

З моменту виявлення в м. Ухані (Китай) наприкінці 2019 р. коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), за даними ВООЗ, призвела до понад 5 млн смертей [44] і безпрецедентного тиску на соціальні, економічні та медичні системи в усьому світі. Новий коронавірус (SARS-CoV-2) переважає у світі після того, як ВООЗ 11 березня 2020 р. оголосила про пандемію

COVID-19, спонукавши країни ввести карантин, щоб пристосуватися до збільшення кількості інфікованих осіб та смертей (середній рівень смертності — близько 2,16 %). Багато осіб, які пережили гостру інфекцію, відчувають стійкі неврологічні симптоми, що призводять до втрати працездатності та мають соціально-економічні та особистісні наслідки [1]. Таким чином, велике значення має глибоке розуміння клінічних синдромів, що

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2022 р.

розвиваються, та основних патофізіологічних механізмів для швидкої і раціональної терапії.

Спочатку SARS-CoV-2 розцінювали, як респіраторний збудник, але під час пандемії клініцисти та дослідники в усьому світі спостерігали імунологічні вияви цієї інфекції, яка уражує різні системи людського організму. Ретроспективні когортні дослідження виявили неврологічні розлади у понад третини пацієнтів під час гострої фази захворювання [14, 22, 42], що дає підставу вважати SARS-CoV-2 нейропатогеном. Ступінь тяжкості ураження легень унаслідок SARS-CoV-2 не завжди корелює із тяжкістю неврологічних ускладнень [46]. Неврологічні розлади іноді можуть передувати розвитку респіраторних симптомів COVID-19 [20].

Розрізняють гострі та хронічні ураження нервової системи. Одним з найпоширеніших є інсульт — тяжкий гострий вияв ураження ЦНС [3, 4, 20, 37, 45]. Описано також випадки енцефалопатії [13], менінго-енцефаліту [26], гострої некротизувальної енцефалопатії [35], демієлінізувальні розлади та судоми [9, 28]. Ураження периферичної нервової системи, пов'язане з COVID-19, здебільшого мало вигляд синдрому Гієна—Барре та міозиту [3, 20, 37, 38, 40, 45].

Хронічні неврологічні симптоми, пов'язані з COVID-19, менш чітко виражені, хоча турбують пацієнтів і впливають на їхню якість життя. До них належать дизавтономія, біль, хронічна втома, а також нейрокогнітивні та психіатричні дисфункції. Нині набагато глибше розуміння як найближчих, так і віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2, ніж рік тому.

Одне з найбільш інтригуючих питань стосується механізмів, що лежать в основі дуже різних виявів хвороби в мозку. Найімовірніше, SARS-CoV-2 впливатиме на мозок різними способами (психологічні наслідки хвороби та її системний вплив). Більшість виявів нейроCOVID-19 мають імуноопосередкований характер. Фактично ураження мозку, пов'язані з COVID-19, відображають як судинну, так і демієлінізувальну етіологію, та здебільшого пов'язані з інтенсивною імунною активацією і масовою продукцією нейротоксичних цитокінів (зокрема інтерлейкіном-1 β та інтерлейкіном-6) [5]. Зрозуміло, що SARS-CoV-2 є нейротоксичним і нейроінвазивним та може проникати в ЦНС гематогенним шляхом або трансневралью і спричинити енцефаліт, енцефалопатію та гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ) у пацієнтів з COVID-19. Існує ризик розвитку розсіяного склерозу (РС), опосередкованого SARS-CoV-2 у майбутньому, порівняно зі сплеском випадків хвороби Паркінсона після іспанського грипу в 1918 р. [46].

У літературі описано чотири випадки дебюту РС за критеріями McDonald (2017), виявлені під час або після легкого перебігу підтвердженого COVID-19. У всіх чотирьох пацієнтів відзначено наявність олігоклональних смуг у лікворі або спинномозковій рідині та множинних вогнищ демієлінізації на магнітно-резонансних томограмах. М. Palao та співавт.

[30] описали неврологічний випадок у 29-річної жінки, в якій після 3-тижневого легкого перебігу COVID-19 виникли скарги на втрату зору. Y. D. Frago та співавт. [11] у 27-річної жінки спостерігали втрату чутливості та пірамідні симптоми після 6-місячного COVID-19. L. Moore та співавт. [25] доповіли про 28-річного чоловіка, в якого після 10-денного легкого перебігу COVID-19 розвинулася внутрішня офтальмоплегія. A. Naser Moghadasi [27] у 31-річної жінки виявив оптичний неврит під час встановлення діагнозу COVID-19. Такий каскад подій може бути випадковим, тобто РС дебютував випадково після зараження SARS-CoV-2, або специфічним, оскільки інфекція SARS-CoV-2 діє як екологічний чинник ризику розвитку РС. З огляду на недавнє відкриття нового коронавірусу доказів недостатньо, щоб зробити висновки. Слід провести масштабні дослідження.

Відомо, що інфекція SARS-CoV-2 спричиняє цитокіновий шторм [24]. Прозапальний стан, зумовлений цитокіновим штормом, який підтримується переважно інтерлейкіном-6, інтерлейкіном-1 і фактором некрозу пухлин α , може бути відповідальним за активацію гліальних клітин, що також може спричинити початок демієлінізації [39]. M. Khateb та співавт. виявили, що різні штами коронавірусів (HCoV-OC43 і MERS-CoV) ініціюють кілька імунопатогенних реакцій, які спричиняють прогресування демієлінізації у ЦНС [17].

T. S. Kim та S. Perlman продемонстрували, що експериментальний штам коронавірусу JHM навіть за відсутності Т- і В-клітин призвів до автоімунного демієлінізувального розладу у моделі миші [18]. Це свідчить про те, що утворення антитіл проти JHM є достатнім, щоб спричинити демієлінізацію.

N. Arbour та співавт. виявили РНК HCoV у ЦНС пацієнтів з демієлінізувальними розладами, що свідчить про можливий зв'язок між коронавірусами та демієлінізацією [2].

Необхідно з'ясувати, який вплив має COVID-19 на мозок і чому деякі пацієнти є вразливішими, ніж інші. Системні ефекти, зокрема дія цитокінів та інших медіаторів запалення, також можуть відігравати вирішальну роль.

Вірус SARS-CoV-2 асоціюється зі зростанням кількості параінфекційних і постінфекційних неврологічних станів, зокрема ГРЕМ [33]. Виникнення параінфекційного ГРЕМ часто корелює з тяжкістю COVID-19, що свідчить про нецільові ефекти гіперзапальної відповіді, що охоплює тканину мозку та судинну систему [47]. Окрім глибокої демієлінізації білої речовини, у цих випадках часто спостерігають внутрішньошлуночкові та паренхіматозні крововиливи (наприклад, мікрокрововиливи) з ознаками фульмінантного некротичного енцефаліту [8, 12, 35, 41]. І навпаки, ГРЕМ після COVID-19 не пов'язаний з ураженням органів дихання і не відрізняється від спричинених іншими інфекціями [19, 29]. Цікаво, що COVID-19 призводить до загострення ГРЕМ, спричиненого вірусом Коксаки [15]. Припускають,

що при ГРЕМ, асоційованому із SARS-CoV-2, нетипово часто уражається хребет, особливо сіра речовина хребта [6].

G. C. Román та співавт. провели аналіз літератури і виявили 43 випадки гострого поперечного мієліту (ГПМ), про які повідомили до січня 2021 р. у зв'язку з COVID-19 [36]. Оскільки у перших повідомленнях про неврологічні ускладнення інфекції SARS-CoV-2 не згадано мієліт, така кількість випадків (0,5 на 1 млн) насторожує. Цікаво, що не виявлено жодного зв'язку між ГПМ та іншими високовірулентними β -коронавірусами, що свідчить про особливу властивість SARS-CoV-2 запускати демієлінізацію хребта. Вік пацієнтів становив від 21 до 73 років, пацієнтів чоловічої статі було більше, ніж осіб жіночої статі, перебіг COVID-19 був переважно легким. У третини випадків протягом 5 днів від появи симптомів COVID-19 розвинулися неврологічні порушення. Мієліт як частина діагнозу ГРЕМ діагностовано у 20% пацієнтів. Поздовжньо-розширені ураження, що охоплюють > 3 сегментів спинного мозку, спостерігали у 70% випадків мієліту, пов'язаного з COVID-19. Описано клінічний випадок 28-річної жінки, в якій демієлінізація охопила весь хребет (від довгастого мозку до кісткового конуса).

M. McCuddy та співавт. описали трьох пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19, у яких розвинувся ГРЕМ [23]. Усі пацієнти були інтубовані з приводу дихальної недостатності. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлено характерні гіперінтенсивні T2-зв'язані зображення від округлої до овальної форми з дещо нечіткими краями, багато з них мали обмежену дифузію, що характерна для ГРЕМ. У всіх пацієнтів у лікворі відзначено підвищений рівень білка з нормальною кількістю лейкоцитів та негативними олігоклональними смугами. Культури ліквору, панелі на менінгіт/енцефаліт, панелі PC і результати тестів на хворобу Лайма та сифіліс були негативними. Усі пацієнти також мали негативний результат полімеразної ланцюгової реакції ліквору на COVID-19. Таким чином, не було доказів прямого ураження ЦНС вірусом SARS-CoV-2. Результати в цілому відповідали імуноопосередкованому процесу. Усі пацієнти отримували внутрішньовенно стероїди, внутрішньовенний імуноглобулін та продемонстрували помірне поліпшення загального стану.

T. Moriguchi та співавт. описали випадок менінгіту/енцефаліту з позитивним результатом тесту RT-PCR на SARS-CoV-2 у лікворі, що свідчило про нейроінвазивний потенціал вірусу [26].

F. Zuhorn та співавт. представили випадок парainфекційного енцефаліту, який, на їхню думку, мав автоімунну природу, оскільки у пацієнта був негативний результат RT-PCR-тесту ліквору [49].

A. Paniz-Mondolfi та співавт. припустили, що відсутність вірусу в лікворі, можливо, свідчить про те, що концентрація вірусу може бути нижчою за рівень виявлення методу тестування або наявність

низьких концентрацій ендонуклеаз/екзонуклеаз та білків, що діють як інгібітори в лікворі [31].

A. Zoghi та співавт. описали клінічний випадок появи енцефаломієліту у 21-річного чоловіка через 2 тиж після легкої форми COVID-19 [48]. При госпіталізації у нього виявлено сплутаність свідомості з періодичним блюванням, центральним парепарезом і чутливими провідниковими порушеннями з рівня Th8. МРТ виявила легке посилення гіперінтенсивності у режимі FLAIR, яка поширювалася від внутрішніх капсул до мозкових ніжок і моста, а також гіперінтенсивність мозолистого тіла з мармуровим малюнком та поздовжньо-розширений поперечний мієліт у шийному та грудному відділах хребта. Аналіз ліквору показав плеоцитоз, гіпоглікорахію та гіперпротеїнорахію без олігоклональних смуг. Результати обстеження і клінічний початок вказували на можливий нейрооптикомієліт Девіка, але антитіла до рецептора аквапорину-4 та мієлінового олігодендроцитного глікопротеїну (MOG) у сироватці крові та лікворі були відсутні. Лікування плазмаферезом сприяло лише частковому одужанню. Випадок був оформлений як атипичний ГРЕМ. P. Patel та співавт. [32] повідомили про випадок енцефаліту, спричиненого вірусом Varicella-zoster і пов'язаного з інфекцією COVID-19. Отже, COVID-19 може призвести до імуносупресивного стану (через саму інфекцію або прийом імунодепресантів), що дає змогу іншим патогенам реактивуватися.

M. Jumah та співавт. описали неврологічний випадок, пов'язаний із взаємодією SARS-CoV-2/HHV6 у 61-річного чоловіка, в якого під час COVID-19 виникли лімфопенія, гіпогаммаглобулінемія та гострий парайнфекційний мієліт [16]. Аналіз ліквору виявив високу вірусемію HHV-6, а у сироватці крові — антитіла до MOG. У цьому випадку два віруси, окремо пов'язані із захворюваннями, що асоціюються з MOG [43], могли спричинити імуноопосередковану демієлінізацію. Таким чином, можна припустити пряму взаємодію, подібну до тієї, що спостерігається для HHV-6A з вірусом Епштейна — Барр при PC [10].

Команда дослідників, очолювана S. Giovanna, провела систематичний огляд випадків ГРЕМ і гострого геморагічного лейкоенцефаліту (ГГЛЕ) після COVID-19 у медичній літературі з використанням PubMed [21]. Застосовано стратегію пошуку та фільтр часу звітів (з 1 грудня 2019 р. до 17 травня 2021 р.). Назви статей та реферати, які вказували на можливий центральний нейрозапальний зв'язок із COVID-19, були залучені для детальнішого огляду. До аналізу залучено 26 статей із 435, зокрема клінічні випадки із США (15), Великої Британії (13), Сінгапуру (6), Бразилії (5), Ірану (3), Індії (2), Італії (2) та Греції (1). Різне місцезнаходження випадків ще раз підтвердило, що ГРЕМ і ГГЛЕ є рідкісними ускладненнями тяжкої інфекції COVID-19. Проаналізовано дані 46 пацієнтів (середній вік — 49,5 року), в цілому відзначено переважання

чоловіків (61 та 37 % відповідно). ГРЕМ виник у 31 випадку, ГГЛЕ — у 15. Остаточна оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна ≥ 4 — у 64 % пацієнтів. Крововилив на МРТ головного мозку виявлено у 42 % випадків, що значно частіше, ніж при класичному ГРЕМ. Причина цього невідома, але можна припустити, що схильність COVID-19 до залучення мікроциркуляції може сприяти і є унікальною ознакою цього вірусного тригера або результатом прямого чи вторинного зараження щодо молекулярної мімікрії [21]. Він також може бути побічним продуктом прозапальних цитокінів, що спричиняють ендотеліальну дисфункцію у тяжких випадках інфекції COVID-19. Інтенсивного лікування потребували 67 % пацієнтів, імуномодулювальну терапію, зокрема кортикостероїди, імуноглобуліни внутрішньовенно або плазмаферез, — 70 %. Рівень летальності — 32 % [21]. COVID-19 діє як вірусний тригер для ГРЕМ і ГГЛЕ, оскільки майже всі (91 %) пацієнти мали лабораторно підтверджений COVID-19. Ці висновки підтверджуються тим, що SARS-CoV-2 має спільні епітопи з нейрональними білками, що може спровокувати автоімунітет із залученням ЦНС через молекулярну мімікрію.

Після інфікування COVID-19 ГРЕМ і ГГЛЕ залишаються рідкісними ускладненнями, але наведені вище дані свідчать про необхідність первинної профілактики інфекції. Додатковими рекомендаціями є моніторинг неврологічних ускладнень у пацієнтів із седативними препаратами, ретельний аналіз на наявність попередньої інфекції COVID-19 (анамнестично і за допомогою лабораторних методів) у тих, хто має ГРЕМ або ГГЛЕ, а також оцінка серопозитивності MOG. Поряд із застосуванням терапії, спрямованої на COVID-19, можуть знадобитися більш ранні та агресивніші втручання для ГРЕМ та ГГЛЕ, щоб уникнути смерті. Супутнє неврологічне ураження цього типу (ГРЕМ/ГГЛЕ) можна вважати відносно негативним прогностичним маркером [21].

Проведено дослідження, яке охопило 13 центрів у Ломбардії та Венето в Італії [34]. Когорта містила 25 випадків енцефаліту, діагностованих відповідно до стандартних рекомендацій, з підтвердженою респіраторною інфекцією SARS-CoV-2 і даними СМР, електроенцефалограми, МРТ. Щоб зосередитися на підтипах та результатах енцефаліту, з аналізу вилучили випадки COVID-19 з цереброваскулярними захворюваннями, незважаючи на те, що вони були найпоширенішим неврологічним виявом інфекції SARS-CoV-2 у відділенні невідкладної допомоги. Більшість пацієнтів з енцефалітом мали помірну респіраторну хворобу COVID-19 з виразними неврологічними розладами (делірій, афазія/дизартрія, судоми). Клінічний перебіг, зміни СМР і результати МРТ у цих пацієнтів підтверджують цитокін-опосередкований шлях залучення ЦНС. Кілька випадків ГРЕМ, які характеризувалися відстроченим початком і серйознішим

респіраторним дистрес-синдромом, імовірно, були пов'язані з імуноопосередкованими механізмами. За даними 3-місячного спостереження оцінено коефіцієнт захворюваності на енцефаліт при COVID-19 — щонайменше 50 на 100 тис. випадків [34]. Ці висновки узгоджуються з опублікованими у Великій Британії звітами про COVID-19 і тенденціями до ускладнень ЦНС при ГРБІ та MERS, установлені М. А. Ellul і співавт. [9]. За їхніми даними, захворюваність становила від 37 до 224 випадків на 100 тис. пацієнтів.

Клінічний випадок

Опис клінічного випадку проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукомедичних досліджень (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997). У пацієнтки отримано письмову інформовану згоду. Проведення дослідження схвалене комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 15 лютого 2016 р.).

Пацієнтка П., раніше здорова 39-річна жінка, 21.05.2020 р. почала скаржитися на виражене головокружіння, періодичне затерпання язика, уповільнену мову. З анамнезу відомо, що з 07.05.2020 до 20.05.2020 р. лікувалася з приводу підтвердженої інфекції COVID-19 у Львівській обласній інфекційній лікарні. Стан середньої тяжкості. Отримувала оксигенотерапію. Неврологічно: горизонтальний ністагм в обидва боки, високі сухожилкові та періостальні рефлексії на всіх кінцівках, двобічний симптом Бабінського, інтенційний тремор при виконанні пальце-носової проби з обох боків.

МРТ (10.06.2020) виявила множинне супра- та інфратенторіальне вогнищеве ураження білої речовини головного мозку (рисунк). З огляду на МРТ-патерн вогнищ, дані анамнезу, результати серологічних досліджень (полімеразна ланцюгова реакція до SARS-CoV-2) і клінічні вияви МРТ-картина найхарактерніша для демієлінізуючого захворювання (можливо, спричиненого COVID-19).

Лікування розпочали згідно з міжнародними рекомендаціями з терапії демієлінізуючого процесу. Проведено пульс-терапію кортикостероїдами. Відзначено поліпшення загального стану.

Таким чином, точна діагностика та своєчасне лікування гострої демієлінізуючої хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, мають важливе клінічне значення. При лікуванні високими дозами кортикостероїдів (метилпреднізолон) у гострій фазі показник повного одужання ГРЕМ становить 50—80 % [23]. Використання плазмаферезу обмежене можливістю загострення гемодинамічної нестабільності, ризиком зараження та зниженням вмісту захисних антитіл, які можуть допомогти

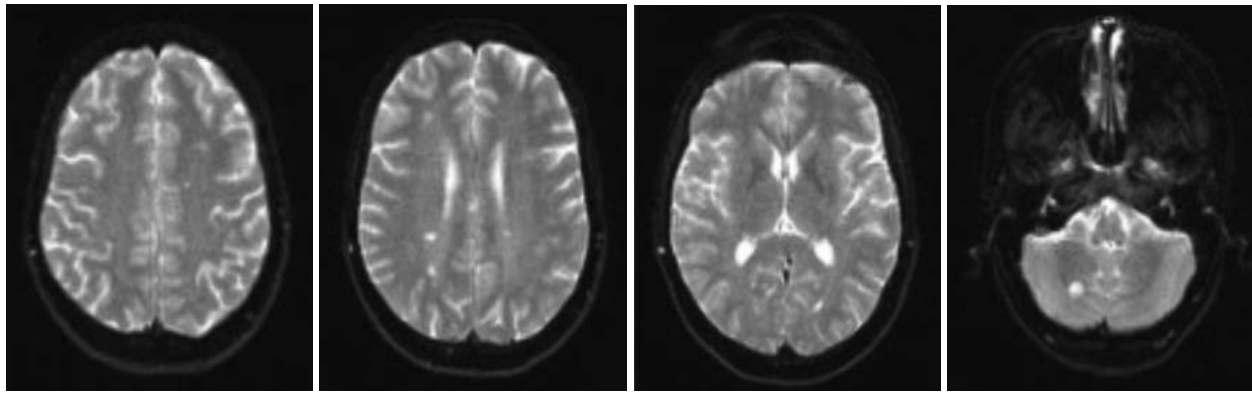


Рисунок. МРТ головного мозку пацієнтки П. Множинні супратенторіальні та інфратенторіальні вогнища ураження білої речовини головного мозку

боротися з COVID-19. Внутрішньовенний імунглобулін може підвищити ризик тромбоемболічних побічних явищ у пацієнтів з COVID-19, які вже мають підвищений ризик гіперкоагуляції [23].

Питання безпечності застосування кортикостероїдів при COVID-19 є предметом дискусій. Використання стероїдів може посилити реплікацію вірусу, стероїди також мають здатність модулювати запальну відповідь, що пов'язана з багатьма тяжкими ускладненнями цієї інфекції [23]. Через відсутність клінічних доказів користі чи шкоди від використання стероїдів при лікуванні ГРЕМ, пов'язаного з COVID-19, слід застосовувати найкраще клінічне судження, а терапію кортикостероїдами не слід ігнорувати.

Гостра енцефалопатія та мультифокальний неврологічний дефіцит, які спостерігаються при ГРЕМ, можуть посилити захворюваність пацієнтів із тяжкими інфекціями COVID-19, подовжити госпіталізацію та призвести до тривалого неврологічного

дефіциту [23]. Отже, точна діагностика та своєчасне лікування ГРЕМ у цих пацієнтів мають важливе клінічне значення.

Спектр неврологічних ускладнень при COVID-19 ще недостатньо вивчений. Його потрібно виявити та пояснити за допомогою більших досліджень. Проте обмежені знання не повинні затьмарювати клінічне судження, а змушувати лікарів детально обстежувати пацієнтів, аналізувати наявні літературні джерела та повідомляти про свої висновки, навіть якщо остаточний діагноз установити не вдалося.

Регулярне секвенування лабораторій-членів Network for Genomics Surveillance виявило нову лінію вірусу під назвою B.1.1.529 «Omicron» у Південній Африці. Усе, що відомо про B.1.1.529, свідчить про те, що універсальна вакцинація є найкращим засобом проти тяжкої форми COVID-19 і разом з нефармацевтичними втручаннями допоможе системі охорони здоров'я впоратися з прийдешньою хвилею.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — М. Ш., Т. Н.; збір та опрацювання матеріалу — М. Ш., Н. Б.; редактування — Т. Н., Н. Н.

Література

- Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // *Nature*. — 2021. — Vol. 594 (7862). — P. 259—264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
- Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P. J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74 (19). — P. 8913—8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
- Asadi-Pooya A. A. Seizures associated with coronavirus infections // *Seizure*. — 2020. — Vol. 79. — P. 49—52.
- Beyrouiti R., Adams M. E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2020. — Vol. 91 (8). — P. 889—891.
- Bodro M., Compta Y., Llansó L. et al. Increased CSF Levels of IL-1 β , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-Associated Encephalitis // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* — 2020. — Vol. 7 (5). — P. 821. doi: 10.1212/NXI.0000000000000821.
- Canavero I., Valentino F., Colombo E. et al. Acute myelopathies associated to SARS-CoV-2 infection // *Viral or Immune-Mediated Damage Travel Med. Infect Dis.* — 2021. — Vol. 40. — 102000. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102000.
- Centonze D., Rocca M. A., Gasperini C. et al. Disease-modifying therapies and SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis. An Expert Consensus // *J. Neurol.* — 2021. — Vol. 10. doi: 10.1007/S00415-021-10545-2.
- Dixon L., Varley J., Gontsarova A. et al. COVID-19-Related Acute Necrotizing Encephalopathy With Brain Stem Involvement in a Patient With Aplastic Anemia // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* — 2020. — Vol. 7. — P. 789. doi: 10.1212/NXI.0000000000000789.
- Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet. Neurol.* — 2020. — Vol. 19 (9). — P. 767—783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction // *Virol J.* — 2017. — Vol. 14. — P. 42. doi: 10.1186/s12985-017-0719-3.
- Fragoso Y. D., Pacheco F. A. S., Silveira G. L. et al. COVID-19 in a temporal relation to the onset of multiple sclerosis // *Mult. Scler. Relat Disord.* — 2021. — Vol. 50. — 102863. doi: 10.1016/j.msard.2021.102863.

12. Handa R., Nanda S., Prasad A. et al. COVID-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis // *Neurol. Sci.* — 2020. — Vol. 41. — P. 3023—3026. doi: 10.1007/s10072-020-04703-z.
13. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 2268—2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
14. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10223). — P. 497—506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
15. Hussein O., Elazim A. A., Torbey M. T. COVID-19 systemic infection exacerbates pre-existing Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) // *J. Neuroimmunol.* — 2020. — Vol. 349. — P. 577405. doi: 10.1016/J.JNEUROIM.2020.577405.
16. Jumah M., Rahman F., Figgie M. et al. COVID-19, HHV6 and MOG antibody: a perfect storm // *J. Neuroimmunol.* — 2021. — Vol. 353. — P. 577521. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577521.
17. Khatib M., Bosak N., Muqary M. Coronaviruses and central nervous system manifestations // *Front. Neurol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 715. doi: 10.3389/fneur.2020.00715.
18. Kim T. S., Perlman S. Virus-specific antibody, in the absence of T cells, mediates demyelination in mice infected with a neurotropic coronavirus // *Am. J. Pathol.* — 2005. — Vol. 166. — P. 801—809. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62301-2.
19. Kumar A., Olivera A., Mueller N. et al. Delayed SARS-CoV-2 leukoencephalopathy without severe hypoxia // *J. Neurol. Sci.* — 2020. — Vol. 418. — P. 117146. doi: 10.1016/J.JNS.2020.117146.
20. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 pandemic: a neurological perspective // *Cureus.* — 2020. — Vol. 12(4). — P. e7889. doi: 10.7759/cureus.7889.
21. Manzano J. S., McEntire C. R. S., Martinez-Lage M. et al. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* — 2021. — Vol. 8(6). — P. e1080. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001080>.
22. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA.* — 2020. — Vol. 77(6). — P. 683—690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
23. McCuddy M., Kelkar P., Zhao Y., Wicklund D. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 infection: a case series // *Neurol. India.* — 2020. — Vol. 68(5). — P. 1192—1195. doi: 10.1101/2020.07.15.20126730.
24. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10229). — P. 1033—1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
25. Moore L., Ghannam M., Manousakis G. A first presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection // *eNeurologicalSci.* — 2021. — Vol. 22. — P. 100299. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100299.
26. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 94. — P. 55—58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
27. Naser Moghadasi A. A 31-year-old female patient with concurrent clinical onset of multiple sclerosis and COVID-19: possible role of SARS-CoV-2 in the pathogenesis of multiple sclerosis // *Autoimmun. Rev.* — 2021. — Vol. 20. — P. 102803. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102803.
28. Nepal G., Rehrig J. H., Shrestha G. S. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review // *Crit. Care.* — 2020. — Vol. 24. — P. 421. doi: 10.1186/s13054-020-03121-z.
29. Novi G., Rossi T., Pedemonte E. et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* — 2020. — Vol. 7. — P. 797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797.
30. Palao M., Fernández-Díaz E., Gracia-Gil J. et al. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection // *Mult. Scler. — Relat. Disord.* — 2020. — Vol. 45. — P. 102377. doi: 10.1016/j.msard.2020.102377.
31. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // *J. Med. Virol.* — 2020. — Vol. 92(7). — P. 699—702. doi: 10.1002/jmv.25915.
32. Patel P., Undavia A., Choudry R. et al. COVID-19 associated with concomitant Varicella zoster viral encephalitis // *Neurol. Clin. Pract.* — 2021. — Vol. 11(2). — P. e219-e221. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000902.
33. Paterson R. W., Brown R. L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings // *Brain.* — 2020. — Vol. 143. — P. 3104—3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
34. Pilotto A., Masciocchi S., Volonghi I. et al. SARS-CoV-2 related encephalopathies (ENCOVID) Study Group. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: The ENCOVID multicenter study // *J. Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 223(1). — P. 28—37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609.
35. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // *Radiology.* — 2020. — Vol. 296. — P. 119—120. doi: 10.1148/RADIOLOGY.2020201187.
36. Román G. C., Gracia F., Torres A. et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with cCOVID-19-associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine (AZD1222) // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786.
37. Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 Pandemic // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2021. — Vol. 48(1). — P. 9—24. doi: 10.1017/cjn.2020.173.
38. Sánchez-Raya J., Sampol J. Spinal cord injury and COVID-19: some thoughts after the first wave // *Spinal Cord.* — 2020. — Vol. 58. — P. 841—843. doi: 10.1038/s41393-020-0524-5.
39. Schett G., Sticherling M., Neurath M. F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases // *Nat. Rev. Immunol.* — 2020. — Vol. 20(5). — P. 271—272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
40. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 2574—2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
41. Varadan B., Shankar A., Rajakumar A. et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in a COVID-19 patient — a case report with literature review // *Neuroradiology.* — 2021. — Vol. 63(5). — P. 653—661. doi: 10.1007/S00234-021-02667-1.
42. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M. A. et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study // *Lancet. — Psychiatry.* — 2020. — Vol. 7(10). — P. 875—882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
43. Vieira J. P., Sequeira J., Brito M. J. Postinfectious anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis and myelitis // *J. Child Neurol.* — 2017. — P. 996—999. doi: 10.1177/0883073817724927.
44. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>.
45. Yavarpour-Bali H., Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19 // *Life Sci.* — 2020. — Vol. 15. — P. 257. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118063.
46. Zandi M. How coronavirus affects the brain // *The Conversation.* — 2020. <https://theconversation.com/how-coronavirus-affects-the-brain-141100>.
47. Zanin L., Saraceno G., Panciani P. P. et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions // *Acta Neurochir.* — 2020. — Vol. 162. — P. 1491—1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x.
48. Zoghi A., Ramezani M., Roozbeh M. et al. A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19 // *Mult. Scler. — Relat. Disord.* — 2020. — Vol. 44. — P. 102324. doi: 10.1016/j.msard.2020.102324.
49. Zuhorn F., Omairan H., Ruprecht B. et al. Parainfectious encephalitis in COVID-19: «the claustrum sign» // *J. Neurol.* — 2020. — Vol. 3. — P. 1—4. doi: 10.1007/s00415-020-10185-y.

M. S. SHOROBURA, T. I. NEHRYCH, N. L. BOZHENKO, N. O. NEGRYCH

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

Diagnosis and treatment of acute post-infection demyelinating disease. Case-study

For almost 2 years, the SARS-CoV-2 pandemic has had a profound impact on the world of medicine and research. Research excitement caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus may stimulate the study of demyelinating diseases (multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis acute), conversely, deepening our knowledge of the pathogenesis of demyelination and its association with viral infections may lead to studies in the immunopathogenesis of COVID-19. Technological advances that have been rapidly mastered to combat SARS-CoV-2 may soon be used to address multiple sclerosis. A striking example is the potential use of mRNA-based technology to develop tolerant vaccines that suppress CNS autoimmunity. Clinical trials are already underway to evaluate IFN- β , fingolimod, dimethyl fumarate, and masitinib (a tyrosine kinase inhibitor that is effective in phase 3 studies for primary progressive multiple sclerosis) as potent inhibitors of coronavirus.

The study presents a clinical case of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with SARS-CoV-2 in a 39-year-old woman who was examined and treated at the Lviv Regional Clinical Hospital. The woman complained of severe dizziness, periodic numbness of the tongue, and snowlines of speech. From the anamnesis, it is known that from 07.05.2020 to 20.05.2020 she was treated for confirmed COVID19 infection in the Lviv Regional Infectious Diseases Hospital. Her condition was of moderate severity, she received an oxygen therapy. Neurological manifestations are horizontal nystagmus in both directions, high tendon and periosteal reflexes on all limbs, bilateral Babinski's symptom, intentional tremor when performing a finger test on both sides. The diagnosis of demyelinating disease (possibly caused by COVID19) was established on the basis of serological studies (polymerase chain reaction to SARSCoV2), clinical findings, magnetic resonance imaging (multiple supra and infratentorial focal lesions of the white matter of the brain). The positive use of corticosteroids in the treatment of acute diffuse encephalomyelitis associated with SARSCoV2 has been reported. Thus, accurate diagnosis and timely treatment of acute demyelinating disease caused by SARSCoV2 virus are of great clinical importance.

Keywords: acute demyelinating CNS disease, multiple sclerosis, acute multiple encephalomyelitis, SARS-CoV-2, diagnosis, treatment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Шоробура М. С., Негрич Т. І., Боженко Н. Л., Негрич Н. О. Діагностика та лікування гострої постінфекційної демієлінізувальної хвороби. Випадок із практики // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 47—53. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-47>.

Shorobura MS, Nehrych TI, Bozhenko NL, Negrych NO. Diagnosis and treatment of acute post-infection demyelinating disease. Case-study (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:47-53. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-47>.