

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. И.  
МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОЛИМОВА  
ФАРАХНОЗ ЗАФАРОВНА

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И  
СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Ключева Елена Георгиевна

Санкт-Петербург

2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА В ПЕРИОД НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	15
1.1 Клинико-эпидемиологические особенности COVID -19.....	15
1.2 Цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции ...	22
1.3 Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) на фоне COVID-19, клинико- неврологические проявления.....	27
1.3.1 Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза .....	37
1.4 Генетический анализ факторов риска тромбоза в диагностике цереброваскулярных расстройств .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.....	45
2.2 Методы исследования .....	48
2.2.1 Клинические методы обследования .....	48
2.2.2 Нейровизуализационные методы исследования.....	49
2.2.3 Инструментальные методы диагностики.....	50
2.2.4 Лабораторная диагностика .....	51
2.3 Статистическая обработка результатов выполненного исследования...	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ, ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
3.1 Сравнительная характеристика факторов риска, клинико- неврологических симптомов и тяжести течения COVID-19 у наблюдаемых пациентов .....	54
3.2 Результаты нейровизуализационных методов диагностики (МСКТ, МРТ, МР-веносинусографии) у пациентов первой группы в остром	

периоде ЦВТ .....	62
3.3 Результаты нейровизуализационных методов исследования в последующие периоды ЦВТ и COVID-19.....	66
3.4 Результаты инструментальных методов диагностики .....	71
3.5 Результаты лабораторной диагностики.....	74
3.6 Лечебно-диагностический алгоритм при ЦВТ на фоне COVID-19 .....	84
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	88
4.1 Динамика лабораторных показателей в остром и в последующих периодах ЦВТ и COVID-19 в обследуемых группах .....	88
4.2 Динамика нейровизуализационных методов исследования (МР- веносинусографии) у пациентов первой группы на фоне антикоагулянтной терапии.....	93
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	115
ВЫВОДЫ .....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	155

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

АКБМ – артериальный круг большого мозга

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ВЧГ – внутричерепной гипертензии

ГИ – геморрагический инсульт

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗСоА – задняя соединительная артерия

ИИ – ишемический инсульт

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НОАК – новые оральные антикоагулянты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПОАК – пероральные антикоагулянты

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

ЦВТ – церебральный венозный тромбоз

ЦНС – центральная нервная система

ACTION-CVT – Anticoagulation in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis

(Антикоагулянтная терапия при церебральном венозном тромбозе)

ADC – Apparent Diffusion Coefficient

DWI – diffusion weight imaging

ESO – Европейская инсультная организация

F13A1 – активированный фактор свертывания XIII (фибриназа)

FGB – фибриноген бета

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

IgG – иммуноглобулины G

IgM – иммуноглобулины M

IL – интерлейкин

ITGA2 – интегрин альфа 2

ITGB3 – интегрин бета 3

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

MTR – метионин-синтаза

MTRR – метионин-синтаза-редуктаза

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1

RESPECT-CVT – Clinical trial comparing efficacy and safety of Dabigatran Etxilate with Warfarin in patients with cerebral venous and dural sinus thrombosis (Клинические испытания по сравнению эффективности и безопасности дабигатрана этексилата с варфарином у пациентов с тромбозом церебральных вен и дурального синуса)

TNF – фактор некроза опухоли

VWF – фактор фон Виллебранда

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Анализ литературы в период пандемии COVID-19 показывает широкий спектр неврологических осложнений на фоне инфекции SARS-CoV-2 у относительно молодых пациентов (Щербак С.Г. и соавт., 2023). Данные S. Takasu et al от 2022 года указывают на увеличение частоты ковид-ассоциированного церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) в 30 - 60 раз (Takasu S. et al., 2022). Летальность у пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 существенно превышает летальность пациентов с ЦВТ без COVID-19: 45,5% и 15% (Baud D. et al., 2020; Tu T. M. et al., 2020). Возникновение ЦВТ чаще наблюдается в возрасте 31–50 лет, соотношение женщин и мужчин в этой группе пациентов составляет 3:1, ЦВТ в 70-80% случаев развивается у пациенток репродуктивного возраста (Белова Л.А. и соавт., 2020; Ulivi L. et al., 2020). По данным В. Bikdeli et al. (2020), до пандемии COVID-19, ЦВТ чаще развивался у женщин с распространенными факторами риска (прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, послеродовой период и ожирение), в период пандемии COVID-19 половой разницы обнаружено не было.

Опубликованный обзор М. Abdalkader et al. (2021) показывает, что в период COVID-19, 74% пациентов с ЦВТ и подтвержденным диагнозом COVID-19 не имели идентифицируемых факторов риска ЦВТ.

Развитию ЦВТ способствуют нарушение целостности эндотелия и реологических свойств крови, дисбаланс между протромботическими и фибринолитическими процессами (Tjahjadi M. et al., 2022;). Инфекция SARS-CoV-2 вызывает эндотелиальную дисфункцию (Nagashima S. et al., 2020), гипервоспалительную реакцию, гиперкоагуляцию, путем активации комплемента, цитокинового шторма, дисфункции тромбоцитов и развития гипоксии, что приводит к замедлению кровотока, способствуя развитию тромбоза (Тибекина Л.М. 2021; Hottz E.D. et al., 2020; Ghosh R. et al., 2021; Poillon G. et al., 2021).

Последние месяцы в литературе активно обсуждаются случаи развития ЦВТ после вакцинации против COVID-19, в основном с использованием вирусных векторных вакцин, таких как вакцина Oxford-AstraZeneca (AZD1222 (ChAdOx1)) и вакцина Johnson & Johnson (Sharifian-Dorche M. et al., 2021; Shah A. et al., 2021). Однако, по данным S. Takasu et al. (2022) частота ЦВТ у пациентов с COVID-19 примерно в 40 раз выше, чем частота ЦВТ, связанная с векторными вакцинами против SARS-CoV-2. Когортное исследование M. Taquet et al. (2021) с использованием электронных медицинских карт 537 913 пациентов с инфекцией COVID-19 показало, что частота развития ЦВТ через две недели после постановки диагноза COVID-19 составила 42,8 на 1 миллион человек, что значительно больше, чем в сопоставимой когорте людей, получивших мРНК-вакцину.

При развитии ЦВТ неврологические симптомы могут появиться в течение нескольких часов, дней или недель после первоначального проявления COVID-19 и не имеют конкретных временных рамок, что еще больше усложняет раннюю диагностику ЦВТ (Baldini T. et al., 2021). Примечательным является развитие ЦВТ даже на фоне легкого или бессимптомного течения COVID-19, особенно у пациентов с предрасполагающими факторами риска тромбоза (Ferrolì P. et al., 2020). Изучение клинико-неврологических проявлений, данных лабораторных и нейровизуализационных методов исследования, а также генетического профиля у пациентов молодого и среднего возраста с ЦВТ на фоне COVID-19, с учетом продолжающейся пандемии отражают актуальность данной диссертационной работы.

#### Степень разработанности темы

Широкая вариабельность клинических проявлений, отсутствие патогномоничных для ЦВТ симптомокомплексов и низкая настороженность врачей в отношении данной патологии, обуславливают сложности своевременной верификации ЦВТ. Диагностика ЦВТ в эпоху пандемии COVID-19 представляет особую трудность, так как наиболее распространенный симптом ЦВТ -головная боль

(90%), может расцениваться как проявление COVID-19 (Ferrolì P. et al., 2020). При исключении других нозологических форм цереброваскулярных расстройств, клиницисты должны учитывать риск развития острого ЦВТ, ассоциированного с инфекцией COVID-19, особенно если на фоне головной боли отмечаются другие неврологические симптомы (Abdalkader M. et al., 2021). Изучение частоты заболеваемости и факторов риска ЦВТ в период пандемии COVID-19, выделение клинически значимых особенностей и генетических факторов риска тромбоза у пациентов молодого и среднего возраста, позволят оптимизировать диагностику, способствуют своевременно начать антикоагулянтную терапию и проводить ранние профилактические мероприятия у пациентов с высоким риском развития ЦВТ.

#### Цель исследования

Усовершенствовать раннюю диагностику церебрального венозного тромбоза на фоне новой коронавирусной инфекции у пациентов молодого и среднего возраста для улучшения результатов лечения при своевременном назначении антикоагулянтной терапии и профилактики осложнений.

#### Задачи исследования

1. Выявить частоту развития и факторы риска церебрального венозного тромбоза у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции.
2. Определить клинико-неврологические особенности развития церебрального венозного тромбоза у пациентов молодого и среднего возраста, перенесших COVID-19.
3. Проанализировать результаты нейровизуализационных методов исследования в остром и в последующих периодах церебрального венозного тромбоза на



фоне COVID-19, с проведением сравнительного анализа особенностей строения магистральных артерий и церебральных венозных синусов у наблюдаемых групп.

4. Определить генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, оценить динамику клинических и нейровизуализационных данных в течение 12 месяцев на фоне приема новых оральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К у пациентов молодого и среднего возраста на фоне COVID-19.

#### Научная новизна исследования

Подтверждено влияние новой коронавирусной инфекции на развитие церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста российской популяции, на основе сравнительного анализа частоты, факторов риска и клинических особенностей церебрального венозного тромбоза вследствие COVID-19.

Выделены значимые клинические и лабораторно-инструментальные особенности, определены генетические полиморфизмы, ассоциированные с тромбофилией, способствующие развитию церебрального венозного тромбоза у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции.

Доказана необходимость комплексного проведения нейровизуализационных диагностических исследований (мультиспиральной компьютерной томографии, МСКТ головного мозга с контрастированием/ магнитно-резонансной томографии головного мозга и МР-веносинусографии) для окончательной верификации клинического диагноза и оценки динамики реканализации при церебральном венозном тромбозе.

Разработан алгоритм ведения пациентов молодого и среднего возраста с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19 на всех этапах лечения.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данного исследования уточняют факторы риска развития ЦВТ на фоне новой коронавирусной инфекции, подтверждают значимое увеличение частоты ЦВТ, в период пандемии COVID-19, раскрывают особенности клинических проявлений ЦВТ ввиду разнообразия общемозговых и общеинтоксикационных симптомов, которые могут быть расценены как проявления инфекции SARS-CoV-2. Практическая значимость диссертационной работы отражается в обоснованном проведении комплексного нейровизуализационного обследования (МСКТ головного мозга, МСКТ с контрастированием, МРТ головного мозга, МР-веносинусография и МРТ- с контрастированием), с учетом клинических и анамнестических данных, которые позволят своевременно верифицировать ЦВТ и немедленно начать антикоагулянтную терапию. Определение генетических факторов риска тромбоза позволят выявить долю пациентов с высоким риском развития ЦВТ и проводить ранний скрининг данных пациентов с целью профилактики рецидива ЦВТ, с учетом продолжающегося пандемии COVID-19.

## Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена согласно принципам доказательной медицины, с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Обработка результатов, полученных в ходе исследования, осуществлялась с помощью программ STATISTICA for Windows (десятая версия, лицензия - VXXR310F964808FA-V). Объектом исследования считались пациенты молодого и среднего возраста с церебральным венозным тромбозом на фоне новой коронавирусной инфекции. Предмет исследования: определение частоты, факторов риска, генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбоза.

## Основные положения, выносимые на защиту

1. Тромбоз церебральных венозных синусов преимущественно встречается у женщин молодого возраста (до 44 лет). Основным фактором риска развития церебрального венозного тромбоза на фоне инфекции SARS-CoV-2 является длительный прием комбинированных оральных контрацептивов.

2. Наличие общемозговых симптомов, которые могут быть расценены как проявления COVID-19, в том числе интенсивной головной боли, не купирующейся анальгетиками и появление очагового неврологического дефицита обосновывают расширение спектра диагностики церебрального венозного тромбоза, даже на фоне легкого течения COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста с предрасполагающими факторами риска.

3. ДНК -диагностика генетических факторов риска тромбоза позволяет провести ранний скрининг пациентов с высоким риском развития церебрального венозного тромбоза, что способствует профилактике рецидива церебрального венозного тромбоза, с учетом продолжающейся пандемии COVID-19.

4. Модифицированный лечебно-диагностический алгоритм обеспечивает поэтапное проведение комплексного обследования, включая нейровизуализационное исследование (мультиспиральной компьютерной томографии, МСКТ- с контрастированием, магнитно-резонансной томографии головного мозга и МР-веносинусографии), лабораторно-инструментальное и генетическое обследование, с учетом клинических и анамнестических данных, что позволит своевременно верифицировать ЦВТ и немедленно начать антикоагулянтную терапию.

## Степень достоверности и обоснованности результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется обеспечением репрезентативного объема исследуемой совокупности данных, основанных на открытых проверяемых источниках. Использованные современные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным задачам. Сформулированные в

диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования.

### Апробация результатов исследования

Результаты исследования доложены на XXIII конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (2021), конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и СЗФО РФ с международным участием «Инновации в клинической неврологии и нейрохирургии» и Выездного заседания Президиума Правления Всероссийского Общества неврологов (2021). Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «XX Северная школа» (2022), "Неврология XXI века: актуальные вопросы, достижения и инновации"-(2022), во Всероссийской научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием «Эйхвальдские чтения-2022» для апробации научных исследований, The 8<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology Vienna, Austria (2022), Ежегодном Конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (2022), Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения» посвящённая 35-летию СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1» (2023), Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-западного федерального округа РФ «XXI Северная школа» (2023).

Официальная апробация полученных результатов диссертационного исследования прошла на заседании научной проблемной комиссии №9 «Нервные и психические болезни» ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол №1 от 17.02.2023 г.).

## Личное участие автора в выполнении исследования

Автор непосредственно участвовал в формировании научной гипотезы, дизайна исследования, определении цели и задач, составление аналитических анкет, в сборе и обработке набранного материала, интерпретации полученных данных. Автором лично проведены анализ обзора мировой и отечественной литературы, публикации статей, подготовка диссертации и автореферата.

## Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 6 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

## Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертации внедрены в лечебно-диагностический процесс неврологических отделений №1 (12-2) и №2 (12-3) клиник ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Первичного Сосудистого Отделения СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Первичного Сосудистого Отделения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 2 неврологического отделения для больных ОНМК регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская больница №26» и в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

## Объем и структура и диссертации

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов исследования, практических рекомендаций и

указателя литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 270 источника (109 отечественных, 161 иностранных).

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА В ПЕРИОД НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Клинико-эпидемиологические особенности COVID-19

В декабре 2019 года в Китае появилась серия случаев пневмонии различной степени тяжести, неизвестного происхождения, похожая на вирусную пневмонию. 11 марта 2020 года заболевание было классифицировано как пандемия, поскольку количество инфицированных и пораженных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) стремительно возрастало (Помников В.Г. и соавт. 2021; Романов Б. К. и соавт., 2020; Танащян М.М. и соавт., 2020; Евсеева Г.П. и соавт., 2021; Драпкина О.М., и соавт., 2022; Mohammad-Rafi B.et al., 2020).

Новая коронавирусная инфекция, вызываемое SARS-CoV-2 является высоко-контагиозным заболеванием, распространившийся по всему миру (Мануковский В.А. и соавт., 2021; Вишнева Е.М. и соавт., 2021), передается главным образом воздушно-капельным путем, при чихании или кашле инфицированного человека (Никифоров В. В. и соавт., 2020). Существует также алиментарный и фекально-оральный путь передачи вируса (Шаробаро В.И. и соавт., 2022; Dhama K. et al., 2020;).

Коронавирусная инфекция впервые была идентифицирована в 60-х годов и разделена на 4 подсемейства:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  коронавирусы. Подсемейство  $\alpha$ - и  $\beta$  поражают в основном млекопитающих,  $\gamma$ -  $\delta$  коронавирусы -птиц (Бегова М.Р. и соавт., 2020). P. Zhou et al. (2020) полагают, что данный вирус возможно образовался в результате рекомбинации вируса летучих мышей (bat-CoV-RaTG13) и коронавируса панголинов pangolin-CoV. SARS-CoV-2 относится к РНК - содержащим бета-коронавирусам и имеет сферическую форму, придающая ему вид «короны». Генетическая последовательность 2019-nCoV на 79,5% совпадает с SARS-CoV, но в отличии от других видов коронавирусов (SARS-CoV и MERS-CoV) является более заразным (Zhou P. et al., 2020). Вирусная оболочка корона-вируса состоит из

четырёх структурных компонентов- белка шипа (S), оболочечного белка (E), мембранного (M) и нуклеокапсидного белка (N) (Алексеева Н.Т. и соавт., 2020; Демьяновская Е. Г. и соавт., 2021; Коган Е. А. и соавт., 2020).

У SARS-CoV-2 афинность связывания рецептора S-белка в 10 раз сильнее чем S-белка SARS-CoV, что обусловлено отличием первичной аминокислотной последовательности рецептор-связывающего домена нового коронавируса (Amin M. et al., 2020). SARS-CoV-2 имеет различные полиморфизмы, в результате чего приобретает различную структуру, вирулентность, контагиозность и трансмиссивность, к которым иммунная система человека успевает приспособиться (Сметанина С.В. и соавт., 2021). Идентифицировано одиннадцать генов, кодирующих белок SARS-CoV-2, а именно ORF1ab, шип (S), ORF3a, оболочка (E), мембрана (M), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, нуклеокапсид (N) и ORF10 (Nguyen T.T. et al., 2021).

Korber et al. (2020) наблюдали за мутацией белка -шипа S SARS-CoV-2, поскольку этот белок опосредует взаимосвязь инфекции с клеткой-мишенью и является важным при разработке вакцин и терапии антителами (Kumar G. V. et al., 2020). В исследовании полученных из разных стран, было выявлено 64 мутаций в последовательностях S-белка.

Вдыхаемый вирус SARS-CoV-2, связываясь с эпителиальными клетками полости носа реплицируется (Куташов В.А. и соавт, 2020), а основным рецептором как для SARS-CoV2, так и SARS-CoV является ангиотензинпревращающий фактор 2 (АПФ 2) (Баздырев Е. Д. и соавт. 2020; Янишевский С. Н.2022). АПФ 2-представляет собой ингибирующий белок, который угнетает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Vaduganathan M. et al., 2020). В результате связывания новой коронавирусной инфекции с АПФ 2 при COVID-19, возникает дисбаланс АПФ1/АПФ2 (Сизова Е.Н. и соавт., 2020; Рубакова А.А., 2022). Снижение активности и экспрессии АПФ2 приводит к нарушению превращения ангиотензина II до ангиотензиновых пептидов, которые устраняют патологические эффекты ангиотензина II (Хайтович А.Б. и соавт., 2020). Вероятность заражения SARS-CoV-2 и тяжесть течения болезни зависят от



полиморфизмов гена, кодирующем синтез и экспрессию АПФ2 (Liu Y. et al., 2020). Связывание новой коронавирусной инфекции с АПФ-2 происходит посредством гликопротеина S, расположенного на поверхности вируса. Далее вирус внедряется в клетку и высвобождает в цитоплазме вирусный геном (Guo Y.R. et al., 2020; Li Z. et al., 2020).

Другой путь попадания нового коронавируса в клетку осуществляется через CD147, представляющий собой мембранный белок – басигин и внеклеточную металлопротеиназу. Басигин является продуктом человеческого гена BSG, участвует в перераспределении межклеточного вещества, регуляции лимфоцитарного ответа и в процессах ангиогенеза. Нарушение активности CD147 утяжеляет течение заболевания (Успенская Ю.А. и соавт., 2019). Взаимодействие SARS-CoV-2 с CD147 происходит при помощи белка SP (signal peptide) (Сизова Е.Н. и соавт., 2020). Связываясь с эритроцитарным CD147 - рецептором, вирус проникает в клетку, приводит к деструкции гемоглобина и высвобождению железа. Железо в свою очередь способствует формированию активных форм O<sub>2</sub> и индуцирует окислительный стресс (Воронина Т. А., 2020). Мишенью S-белка SARS-CoV-2 также является нейропилин-1, представляющий собой мембрано-связанный рецептор эндотелиального фактора роста сосудов. Нейропилин-1 участвует в процессе пролиферации клеток, миграции и ангиогенезе (Han X. et al., 2020).

Ряд исследований показывают, что COVID-19 чаще поражает мужчин, чем женщин (Некаева Е.С. и соавт., 2021; Peckham H. et al., 2020), что подтверждается в исследовании S. de Lusignan et al. (2020) с соотношением: 18,4% vs 13,3% (de Lusignan S. et al., 2020). Такое гендерное преобладание мужчин, вероятно связано с ролью половых гормонов (эстрогена) у женщин и защитной X-хромосомой, играющей важную роль в адаптивном и врожденном иммунитете (Kopel J. et al., 2020). Мужской пол более подвержен тяжелому течению заболевания, необходимости в искусственной вентиляции легких и высокой смертности, что возможно связано с преобладанием у мужчин андрогенов и более низкой концентрации антител к патогенному агенту, чем у женщин (Montopoli M. et al., 2020; Leung C., 2020).

Напротив, другие исследования подтверждают, что на поверхности X-хромосомы расположен АПФ2, который служит входными воротами для SARS-CoV - 2 (Batlle D. et al., 2020), следовательно, поскольку у женщин уровень АПФ2 больше, они более восприимчивы к COVID-19, чем мужчины (Hu D. et al., 2021). Более высокому риску заражения, также подвержены представители этнических меньшинств, азиаты и чернокожие, в сравнении с пациентами белой расы (Jahromi A. H. et al., 2020). Роль нового коронавируса в развитии мультисистемного воспалительного синдрома до конца не изучена, однако большинство морфологических симптомов совпадают с системным постинфекционным воспалением, обусловленным циркуляцией иммунных комплексов и/или антител (лимфопения, нейтрофильный лейкоцитоз, повышения уровня: ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, NT- про-BNP и Т-тропонина) (Анисенкова А.Ю. и соавт., 2021).

Цитокиновый шторм способствует развитию иммуноопосредованного тромбоза различными механизмами. При COVID-19 отмечается положительная корреляция коагулопатии с маркерами воспаления (гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, нейтрофилез и моноцитоз) (Ranucci M. et al., 2020). Тяжесть течения COVID-19 коррелирует с повышенным уровнем ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 (Costela-Ruiz V.J. et al., 2020; Кох М. et al., 2020).

Избыточная продукция ИЛ-6 способствует экспрессии тканевого фактора на поверхности эндотелиоцитов, макрофагах, моноцитах и ассоциирован с риском летального исхода, а TNF  $\alpha$  и ИЛ -1 ингибируют активность антикоагулянтов (Абатуров А.Е. и соавт., 2020). В патогенезе COVID-19 значимую роль играют интерферопатии, способствующие аутовоспалительному синдрому (Ebstein F. et al., 2019). Выживаемость организма при вирусной атаке связана со степенью активации системы интерферона. Одним из механизмов гибели клеток под воздействием SARS- CoV-2 который индуцируется активацией каспазы 1 называется «пироптоз». При этом нарушается целостность структуры плазмолеммы - увеличивается ее проницаемость, что сопровождается выходом содержимого клетки в окружающую среду (Забозлаев Ф.Г. и соавт., 2020).

SARS-CoV-2 способен проникать в красный костный мозг и подавлять процесс эритропоэза, что приводит к гипоксии и сопровождается повреждением эндотелиоцитов (Reva I. et al., 2020). Изменение структуры гемоглобина под воздействием SARS-CoV-2 способствует диссоциации железа, синтезу порфирина и повышению уровня ферритина. Совокупность этих взаимодействий усиливают воспалительный процесс, развитие гипоксии и гипоксемии, приводя к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и оксидативному стрессу (Wang D. et al., 2020).

Таким образом, основными механизмами развития COVID-19 являются: вирусная пневмония, ангиогенный отек легких и ОРДС, далее возможно развитие дисфункции микроциркуляторного русла с генерализованным вирусным васкулитом и/или гиперкоагуляции с развитием ДВС-синдрома (Хайтович А.Б. и соавт., 2020, Юпатов Е. Ю. и соавт., 2020, Маев И. В. И соавт., 2020). Нарушение микроциркуляции связано главным образом с наличием АПФ2-рецепторов на поверхности эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток (Петрищев Н. Н. и соавт., 2020). У большинства пациентов с COVID-19 в эндотелиоцитах обнаруживаются вирусные включения, которые провоцируют воспалительный процесс. Избыточная концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) приводят к нарушению противовоспалительных и антитромботических свойств эндотелия (Кутелев Г.Г. и соавт., 2022; Pons S. et al., 2020). При этом степень и объем поражения микроциркуляторного русла прямо пропорциональны с тяжестью и продолжительностью заболевания (Liu Y. et al., 2020). Коагулопатия при тяжелых течениях COVID-19 приводит к генерализованной васкулопатии (Tang N. et al., 2020; Fogarty H. et al., 2020), которая обусловлена цитокиновым штормом и оксидативным стрессом. Дисфункция клеток приводит к их гибели и накоплению деструктурированных фрагментов в зоне воспаления, что увеличивает продолжительность острого воспаления и способствует развитию ДВС-синдрома. Нарушение коагуляции сопровождается образованием и распространением микротромбов, особенно в сосудах легких (Кузник Б.И. и соавт., 2020, McGonagle D. et al., 2020).

Клиническое исследование J. O'Sullivan et al (2020) показало, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышается концентрация фактора фон Виллебранда (VWF), синтезируемого эндотелием. VWF связывается с VIII фактором, способствуя прикреплению тромбоцитов и лейкоцитов в поврежденном месте сосуда. Следовательно, недостаток VWF приводит к кровотечениям, а чрезмерная активность повышает риск тромбообразования. Накопление полимеров VWF приводит к развитию тромботической микроангиопатии, окклюзии в микроциркуляторном русле и нарушению ангиогенеза (O'Sullivan J.M. et al., 2020).

Таким образом, SARS-CoV-2 приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляторного русла, периваскулярному воспалению, что повышает риск тромбообразования (Байгозина Е.А., и соавт., 2022).

Иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 включает как клеточно-опосредованные, так и гуморальные реакции, но его защитная роль от повторного инфицирования, а также окончательный клиренс вируса сомнительны (Grifoni A. et al., 2020). При попадании инфекции в организм, помимо активации В-лимфоцитов и плазматических клеток, происходит продукция антител. Выработка IgM и IgG играет решающую роль для стремительной элиминации нового коронавируса (Lee C. Y. P. et al., 2020). Первая линия защиты организма от вирусных инфекций обеспечивается антителами IgM, тогда как за длительный иммунитет с образованием клеток памяти отвечают высоко - афинные иммуноглобулины класса G. После инфицирования вирусом, спустя 96 часов формируется специфический иммунный ответ (Абакушина Е.В. и соавт., 2020). Следовательно, через 3-6 дней в сыворотке крови выявляются IgM, что подтверждает недавнее проникновение вируса в организм. IgG вырабатываются на 8 день после контакта с антигеном (Li Z. et al., 2020). В настоящий момент, срок формирования и длительность существования протективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции неизвестны. В клинических исследованиях, оценивших уровень специфических SARS-CoV-антител у перенесших COVID-19 пациентов, выявилось, что SARS-CoV- специфические титры IgA и IgM сохраняются меньше шести месяцев, максимальная концентрация IgG 1 год (Huang A.T. et al., 2020).

Клинический спектр течения COVID-19 весьма широк: от бессимптомного течения (Белопасов В.В. и соавт., 2020) вплоть до тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс- синдрома и отека легких, приводящих к полиорганной недостаточности и даже смерти (Баринов А.Н и соавт., 2021, Цинзерлинг В.А. и соавт., 2020; Tsatsakis A. et al., 2020;). По результатам метаанализа I. Borges do Nascimento et al. (2020) с участием 59 254 пациентов из 11 стран, наиболее частыми симптомами у пациентов с инфекцией SARS-CoV-19 были лихорадка (82%), кашель (61%), мышечные боли или усталость (36%) и одышка (26%). Смертность у данной когорты пациентов составила 3,0%, что было связано с задержкой постановки диагноза COVID – 19 и диагноза тяжелой пневмонии. При этом мужской пол и возраст  $\geq 60$  лет чаще подвергались тяжелому течению COVID-19 (Borges do Nascimento I.J. et al., 2020). В большинстве случаев COVID-19 протекает в более легкой форме, с наиболее часто встречающимися симптомами такими как лихорадка и кашель (Perisetti A. et al., 2020), однако, лихорадка не всегда выступает первым клиническим симптомом заболевания. У части пациентов преобладают одышка и гипоксемия, способствующие быстрому развитию острого респираторного дистресс-синдрома (Сабинов И.С. и соавт., 2020), септического шока и метаболического ацидоза, с нарушением коагуляции и полиорганной недостаточности (David C. et al., 2020). Пациенты также демонстрируют атипичные симптомы, влияющие на тяжесть и прогрессирование заболевания, такие как абдоминальные боли, анорексия, диарея (Ардатская М.Д. и соавт., 2021; Tin S.S. et al., 2020) заложенность носа, потеря вкуса или запаха, сыпь и конъюнктивит (Vaira L.A. et al., 2020).

Длительность инкубационного периода при COVID – 19 составляет от 3 до 7 дней (Сперанская А.А. и соавт., 2020). Длительность инкубационного периода по оценкам исследований различается, так исследование W.Y.T. Tan et al. (2020) в Сингапуре показывает, что инкубационный период варьирует от 5 до 12 дней (Tan W.Y.T. et al., 2020), другие авторы предполагают, что он может длиться до 3-4 дней (Linton N.M. et al., 2020) или до 6-7 дней (Backer J.A. et al., 2020). Такая разница вероятно обусловлена вариациями штаммов новой коронавирусной инфекции. У

пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) длительность инкубационного периода больше, чем у молодых пациентов, что вероятно обусловлено медленным иммунным ответом у пациентов старшей возрастной группы (Tan W.Y.T. et al., 2020).

Таким образом, симптомы новой коронавирусной инфекции в большинстве случаев характеризуются общеинтоксикационным синдромом, а выраженность клинических проявлений зависит от тяжести течения COVID-19.

## 1.2 Цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции

В литературе появляются все больше сведений о многоступенчатости повреждающего влияния COVID-19, утверждающих возможность вируса способствовать развитию полиорганной недостаточности, к которым относятся интерстициальная пневмония, спленомегалия, гемоглинурийный нефроз, гепатопатия, миопатия, цереброваскулярные нарушения и другие расстройства (Вознюк И.А. и соавт., 2020).

Нарушение реологических свойств и повышения свертываемости крови являются одним из значимых механизмов, способствующих развитию острых нарушений мозгового кровообращения (Поспелова М.Л., и соавт., 2018).

Патогенез поражения органов при COVID-19 состоит из трех между собой взаимосвязанных факторов: 1- цитопатическое действие вируса, 2- цитокиновый шторм, запускающий воспалительную реакцию, с инфильтрацией лейкоцитов, макрофагов и лимфоцитов в очаг поражения, 3- коагулопатия, вследствие поражения печеночных клеток и эндотелия сосудов, приводящая к тромбозам и кровоизлияниям (Коган Е. А. и соавт., 2020).

Патологические изменения вызываемые SARS-CoV-2 затрагивают не только легкие, но и другие органы и системы (Perrella A. et al., 2020). Полиорганное поражение органов связано с наличием рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2- (АПФ2) в различных органах и тканях (Обельчак И.С и соавт., 2022; Madjid M. et al., 2020): сердце, почки, печень (Ульянова О.В., и соавт., 2022),

эндотелий артерий и вен, в том числе сосудов головного мозга (Петрищев Н. Н. и соавт., 2020; Хохлова З.А. и соавт., 2022; Becker R.C. et al., 2020).

Большинство коронавирусов обладают нейроинвазивным потенциалом (Фурсова Л.А. и соавт., 2021; Чернышева А.А. и соавт., 2020; Varatharaj A. et al., 2020; Li Y.C. et al., 2020). Обнаружение SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости (CSF) пациента с вирусным энцефалитом (Moriguchi T. et al., 2020) и наличие вируса в нервных и капиллярных эндотелиальных клетках головного мозга при вскрытии пациента с COVID-19 (Paniz-Mondolfi A. et al., 2020), поддерживают вирусный нейротропизм (Reddy S.T. et al., 2020). Пути нейротропизма может осуществляться ретроградно - через нервные окончания носовой полости и решетчатую пластинку (Прохорова М.В. и соавт., 2022; Щербак С.Г. и соавт., 2022) или гематогенным путем. При ретроградном пути, вирус достигает центральную нервную систему через аксоны, тогда как гематогенный путь проникновения в ЦНС осуществляется путем поражения коронавирусом эндотелиальных и эпителиальных клеток гематоэнцефалического барьера (Парфенов В.А. и соавт., 2022; Н.В. Цыган и соавт. 2021; Онбыш Т. Е., и соавт. 2022). Реализуя все пути транспорта вирус достигает головной мозг и взаимодействует с АПФ-2 рецепторами, которые экспрессируются в нейронах, олигодендроцитах, астроцитах и микроглиоцитах, выполняющие основные функции мозга (Трофимова Т.Н. и соавт., 2021; Забирова А.Х. и соавт., 2022).

COVID-19 поражает как центральную нервную систему (Fifi J.T. et al., 2020), так и периферическую (Камчатнов П.Р. и соавт., 2021). Типичными симптомами поражения могут быть головная боль (Нестеровский Ю.Е и соавт., 2020), вертиго, когнитивные нарушения, гипосмия, гипогевзия, эпилепсия, острая цереброваскулярная атаксия и невралгия (Авраменко С.П. и соавт., 2022; Евдокименко и соавт., 2022; Niazkar H.R. et al., 2020,).

В ходе обследования и лечения ряда пациентов с диагнозом COVID-19 на момент постановки диагноза вместо типичных респираторных симптомов, таких как лихорадка и кашель, выявлялись только неврологические симптомы, в виде неспецифических симптомов проявления COVID-19: головная боль, вялость,

нарушения ходьбы и недомогания, а также более тяжелые нарушения: васкулиты и/или васкулопатии, венозные тромбозы, кровоизлияния, инфаркт мозга, реверсивные синдромы и другие неврологические расстройства (Gupta A. et al., 2020).

В исследовании, проведенном Mao et al. среди 214 пациентов с диагнозом COVID-19, у 78 выявлены неврологические расстройства: со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, головокружение, нарушение сознания, ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, острый геморрагический энцефалит, некротизирующая энцефалопатия, энцефалопатия критических состояний, такие как цитокиновая и гипоксии-ишемическая, энцефалит, менингит, менингоэнцефалит, венитрикулит, миелит, демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания головного мозга; периферической нервной системы – аносмия, агевзия, невропатическая боль, синдром Гийена-Барре, синдром Миллера Фишера, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, краниальные мононевропатии и со стороны опорно-двигательного аппарата - мышечная боль, с повышением уровня сывороточной креатинкиназы, воспалительные миопатии, миастенический криз, злокачественный синдром. Среди всех неврологических проявлений симптомы со стороны ЦНС были наиболее значимыми, так из 5 пациентов с диагностированным ишемическим инсультом выжил только один (Mao L. et al., 2020). Острые неврологические осложнения у госпитализированных пациентов с COVID-19 были описаны в нескольких когортах по всему миру (Melmed K.R. et al., 2021; Kremer S. et al., 2020), однако данные о когнитивных расстройствах вследствие COVID-19 ограничены. Также описаны случаи развития миастении после перенесения новой коронавирусной инфекции (Алексеева Т.М. и соавт., 2021).

Длительное сохранение симптомов новой коронавирусной инфекции после острого периода обозначаются как «Пост-COVID-синдром» (Парфенов В.А. и соавт., 2022, Самарцев И.Н. и соавт., 2021) или «долгий COVID» (Белоцерковская Ю.Г. и соавт., 2021)



«Пост-COVID-синдром» может развиваться независимо от тяжести течения COVID-19 (Боголепова А.Н., и соавт., 2021, Долгополов И.С. и соавт., 2021; Stefanou M.I. et al., 2022)

В проспективном исследовании J. A. Frontera et al. (2021) изучались исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в течение 6 месяцев. Из 606 пациентов с COVID-19 и неврологическими осложнениями выжили 395. Последующее наблюдение удалось проводить только у 196 пациентов этой когорты и 186 пациентов контрольной группы. В результате, в 56% случаев отмечено ограничение повседневной активности, у 50 % пациентов - когнитивные расстройства; тревога, депрессия, усталость и сонливость наблюдались у 62 % пациентов, 47% пациентов не смогли вернуться к прежней работе (Frontera J. A. et al., 2021).

К цереброваскулярным осложнениям COVID-19 можно отнести острое нарушение мозгового кровообращения (Khattar N.K. et al., 2020), судороги и энцефалопатию (Avula A. et al., 2020). COVID-19 способствует гиперкоагуляции, приводящей к сердечно-сосудистым и острым неврологическим осложнениям (Гусев Е.И. и соавт., 2020; Кутлубаев М. А и соавт., 2020; Maier C.L. et al., 2020;).

В исследовании A. Mahammedi et al. (2020) у 108 госпитализированных пациентов с COVID-19, по результатам нейровизуализации, острая ишемия головного мозга была выявлена в 31% случаев (Mahammedi A. et al., 2020). В ретроспективном исследовании L. Chougar et al. (2020) у 73 пациентов с COVID-19 и неврологическими симптомами, у 23% был инфаркт мозга (Chougar L. et al., 2020). О неврологических проявлениях COVID-19, в частности инсульте, обычно сообщают на более позднем этапе течения заболевания (Filatov A. et al., 2020). Помимо множественных описанных случаев возникновения острого ишемического инсульта в сочетании с COVID-19 у пожилых пациентов, с установленными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, также представлены сведения о развитии данной патологии у лиц молодого возраста (Антипенко Е. А., 2022), не имеющих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (Остроумова Т. М. и соавт., 2021; Viguiet A. et al., 2020). Данные отчета D.E. David et al., (2020),

подтверждают наличие цереброваскулярных осложнений новой коронавирусной инфекции у молодых пациентов, не имеющих факторов риска, с проявлением атипичной картины болезни и первичными цереброваскулярными синдромами (David D.E. et al., 2020). Подтверждением цереброваскулярных осложнений при коронавирусной инфекции являются данные T.J. Oxley et al. (2020), свидетельствующие о 7-кратном увеличении частоты ишемического инсульта у пациентов в возрасте до 50 лет (Oxley T. J. et al., 2020).

Известно, что основной причиной кардиогенной эмболии у лиц молодого возраста является поражение клапанов сердца, инфаркты миокарда, кардиомиопатии, опухоли сердца (Хаханова О.Н. и соавт., 2017). Поражение сердца у лиц молодого возраста может быть потенциальным механизмом, связывающим COVID-19 с острым ишемическим инсультом, следовательно, такие осложнения COVID-19 как миокардит, аритмия и гипотония могут способствовать гипоперфузии головного мозга и развитию острого ишемического инсульта (Kochi A.N. et al., 2020). Редкой причиной инсульта у пациентов с COVID-19 является тромбоз экстракраниальных сонных артерий (Franceschi A.M. et al., 2020). Развитие тромбоза обусловлено нарушением регуляции каскада свертывания крови (Левин О.С., и соавт. 2022; Шатравка А. 2022; Виноградова А. Д., и соавт 2022) эндотелиальной дисфункцией и эндотелиитом (Giannis D. et al., 2020). Более того, гипоксемия, возникающая на фоне повышения вязкости крови и активации генов, которые опосредуют коагуляцию и фибринолиз, способствуют развитию тромботических явлений (Gupta N. et al., 2019). У пациентов с тяжелым течением COVID-19, в отличии от пациентов с более легкими формами, отмечено повышение уровня D-димера (Panigada M. et al., 2020; Fara M.G. et al., 2020). По данным Яги и др. (2020), у 32 госпитализированных пациентов с положительным тестом на COVID-19 из 3556, был подтвержден криптогенный инсульт, почти половина которых (43,8%) были госпитализированы из-за инфаркта головного мозга, что еще раз свидетельствует о том, что развитие инсульта неизвестной этиологии, вероятно связано с гиперкоагуляцией, вызванной инфекцией SARS-CoV-2 (Yaghi S. et al., 2020).

Среди причин цереброваскулярной патологии, у пациентов с COVID-19 ведущее место занимает криптогенный инсульт (19,7-39,5%), в том числе у лиц молодого и среднего возраста (Merkler A.E. et al., 2020).

Таким образом, новая коронавирусная инфекция может вызвать опасные для жизни осложнения такие как синдром Гийена -Баре, синдром задней обратимой энцефалопатии и церебральный венозный тромбоз, частота которых на фоне пандемии COVID-19 увеличивается (Белопасов В.В. и соавт., 2020).

### 1.3 Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) на фоне COVID-19, клинико-неврологические проявления

Последние годы все чаще сообщаются о случаях ЦВТ на фоне COVID-19 (Romoli M. et al., 2020; Varatharaj A. et al., 2020; Fifi J.T. et al., 2020; Ellul M. et al., 2020, Кривопалов А.А. и соавт., 2022). Однако, ввиду разнообразности клинической картины и отсутствия специфических симптомов, ЦВТ часто не распознается или диагностируется с опозданием, тогда как своевременная его верификация и лечение предрасполагают к относительно благоприятному прогнозу (Агафонова А. Н., 2020; Матвеева Т.В., и соавт. 2019; Ferro J.M. et al., 2019; Aliprandi A. et al., 2020). ЦВТ может осложниться развитием венозного инфаркта головного мозга, нетравматического внутричерепного кровоизлияния, что приводит к инвалидизации и смерти (Рамазанов Г.Р. и соавт., 2021; Shakibajahromi B. et al., 2019).

Пик заболеваемости у пациентов наиболее часто приходится на возраст 31–50 лет (Белова Л.А. и соавт., 2020; Ахунова А. Г., и соавт., 2021). ЦВТ в три раза чаще диагностируется у лиц молодого и среднего возраста, при этом соотношения мужчин и женщин составляет 3:1, в 70-80% случаев преобладают пациентки репродуктивного возраста (Shatzel J.J. et al., 2019; Alimohammadi A. et al., 2022).

Факторы риска ЦВТ делятся на транзиторные и постоянные. К транзиторным факторам относятся: инфекции (инфекции ЦНС, особенно абсцесс, эмпиема, менингит, мастоидит, синусит, отит, флегмона лица, тонзиллит и остеомиелит, а

также эндокардит, туберкулез, корь, герпес, ВИЧ, цитомегаловирус, малярия, аспергиллез и криптококк) (Medicherla C. V. et al., 2020), беременность и послеродовой период (Тибекина Л. М. и соавт., 2016; Попова Т.Ф. и соавт., 2020), механические повреждения головного мозга, дегидратация и прием комбинированных оральных контрацептивов, усиливающие прокоагулянтную активность (Фурсова Л. А., и соавт., 2019). К постоянным факторам риска ЦВТ можно отнести воспалительные и аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, болезнь Бехчета, злокачественные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) (Абусуева Б.А., и соавт., 2019), а также гранулематоз Вегенера, облитерирующий тромбангиит, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз; солидные опухоли вне ЦНС, дуральные фистулы, врожденные пороки сердца и тиреоидит (Белова Л.А. и соавт., 2020). Особая роль принадлежит протромботическим состояниям, которые подразделяются на врожденные и приобретенные. К ним относятся: дефицит протеинов С и S, дефицит антитромбина III, протромбина G20210A, полиморфизм F5 Leiden (Степанов И.Н., и соавт., 2020; Garrido-Barbero M. et al., 2019), антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, миелопролиферативные заболевания, нефротический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, полицитемия, тромбоцитопения и тяжелая анемия (Green M. et al., 2018). Генетические факторы риска тромбоза в сочетании с активацией тромбоцитарного гемостаза у пациентов с наличием патологической извитости магистральных артерий головы, повышают риск тромбообразования, способствуя развитию цереброваскулярных нарушений (Green M. et al., 2018). Наличие в анамнезе тромбозов и наследственной отягощенности по тромбообразованию обуславливают необходимость определения данных полиморфизмов у молодых пациентов с инсультами, ассоциированными с тромбофилией (Ключева Е. Г. и соавт., 2021). Пациенты с ЦВТ часто предрасположены к конституциональной венозной недостаточности, с типичными проявлениями структурно-функциональной несостоятельности венозной системы, характеризующиеся нарушением венозного оттока, венозного застоя и микроциркуляции (Белова Л.А. и соавт., 2020).

Различают тромбоз венозных синусов, глубоких вен мозга (вены Галена, Розенталя и их притоков) и кортикальных вен (вены Лаббе). Тромбоз церебральных венозных синусов является наиболее распространенным типом ЦВТ, тогда как тромбоз глубоких церебральных вен отмечается у 10 % пациентов. В зависимости от распространенности тромба, у пациентов с ЦВТ в большинстве случаев отмечают вовлечение нескольких синусов (Рамазанов Г.Р. и соавт., 2021). Так, в исследовании Sassi S.B. et al. (2017) множественный тромбоз синусов был выявлен у 71% пациентов (Sassi S.B. et al., 2017).

В норме кровь от головного мозга оттекает через мелкие мозговые вены в более крупные вены глубокой венозной системы (включая внутренние мозговые вены, базальные вены, вену Розенталя и Галена), далее в дуральные синусы (прямой синус, поперечные синусы и сагиттальный синус), которые впадают в основном во внутренние яремные вены (Максимова М.Ю. и соавт., 2017). Нарушение целостности сосудистой стенки, реологических свойств крови, скорости кровотока (триада Р. Вирхова 1856 г) и дисбаланс протромботических и фибринолитических процессов, предрасполагают к прогрессирующему венозному тромбозу. Обструкция венозных сосудов вызывает повышение венозного давления, снижение капиллярной перфузии и локальное увеличение церебрального объема крови (Tjahjadi M. et al. 2022).

Патологический процесс на ранних стадиях компенсируется расширением церебральных вен и рекрутированием коллатеральных сосудов, однако продолжающееся повышение венозного давления способствует цитотоксическому/вазогенному отеку (из-за повреждения гематоэнцефалического барьера), снижению церебрального кровотока и церебрального перфузионного давления, с развитием инфаркта ткани (Ulivì L. et al., 2020). Эти патофизиологические изменения могут определить типичные очаговые неврологические симптомы и признаки ЦВТ, которые зависят от участка мозга с нарушением венозного оттока, остроты окклюзии (внезапной или постепенной), степени коллатерализации и повреждение тканей. Медленный рост тромба и коллатерализация венозных сосудов, объясняют постепенное появление симптомов, в течение нескольких

дней, недель или даже месяцев (Eliseeva N. et al., 2015). При достаточном функционировании венозных коллатералей развиваются признаки внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Развитие венозного инфаркта с геморрагической трансформацией, напротив, определяется несостоятельностью коллатералей и венозным застоем (Medicherla C. V. et al., 2020).

Наиболее часто поражается верхний сагиттальный синус (в 62%), вызывая широкий спектр неврологических проявлений в сочетании с головной болью (из-за повышенного внутричерепного давления), очагового неврологического дефицита (нарушение чувствительности, гемипареза, гемианопсии с отеком диска зрительных нервов) и судорог (Ulivi L. et al., 2020). Преимущественное вовлечения в процесс тромбообразования верхнего сагиттального синуса объясняется впадением в него крови от поверхностных кортикальных вен, в результате которого ток крови становится турбулентным, что способствует формированию тромбоза (Рамазанов Г.Р. и соавт., 2021). Тромбоз поперечного синуса (в 45% случаев) часто вызывает височно-теменной геморрагический инфаркт (из-за окклюзии вены Лаббе). При этом если тромбоз локализуется в левом поперечном синусе, неврологические проявления характеризуются афазией и судорогами. Поражение сигмовидного синуса редко бывает изолированным, сопровождается в большинстве случаев болью в сосцевидном отростке. Тромбоз глубоких вен (внутренних церебральных вен, базальных вен Розенталя, вены Галена, прямого синуса) развиваются примерно в 18% случаев и часто приводят к вазогенному отеку в области таламуса, что трудно диагностируется. Изменения в области таламуса сопровождается нарушениями психического статуса, снижением уровня сознания или комой, иногда развивается паралич зрения. Тромбоз кавернозного синуса встречается относительно редко, обычно связан с инфекцией, легко распознается ввиду его характерных проявлений - болезненность глазных яблок, хемоз, экзофтальм и паралич глазодвигательного аппарата (Ulivi L. et al., 2020).

Головная боль является наиболее распространенным симптомом ЦВТ и проявляется в 90% случаев. При этом, головная боль может быть локализованной или диффузной, иногда мигреноподобной, с признаками ауры, обычно

прогрессирует постепенно (часы, дни). В 25% случаев головная боль может быть единственным проявлением ЦВТ (Максимова М.Ю. и соавт., 2017). Различают следующие специфические для ЦВТ признаки головной боли: впервые возникшая - новая для пациента головная боль (у 32%- громоподобная, у 42% -острая, у 26% – подострая), чаще односторонняя, усиливается в горизонтальном положении, во время физических нагрузок и после проведения пробы Вальсальвы; имеет постоянный характер, рефрактерна к приему обычных обезболивающих (Garcia-Azorin D. et al., 2020).

К другим симптомам ЦВТ относятся изменение сознания, тошнота и рвота, судороги, аномалии черепных нервов, афазия, парезы и парестезии (Duman T. et al., 2017). Тошнота и рвота встречаются в 28% случаях ЦВТ, судорожные пароксизмы в 24%, гемианопсия в 27%, изменение уровня сознания в 18%, очаговая неврологическая симптоматика в 18%, поражение черепных нервов 18%. Изменения в неврологическом статусе при этом наблюдаются у 79% больных (Garcia-Azorin D. et al., 2020).

Нарушение зрения возникает в результате отека диска зрительных нервов, вследствие повышенного внутричерепного давления, прямого ишемического повреждения внутричерепных зрительных путей и прямого повреждения черепно-мозговых нервов (глазодвигательных) (Aaron S. et al., 2017). По данным международного исследования тромбоза церебральных вен и дурального синуса, отек диска зрительного нерва выявлен в 28% случаев, потеря зрения в 13%, диплопия также в 13% случаях, часто в результате паралича отводящего нерва (Medicherla C.V. et al., 2020). Развитие эпилептического статуса отмечается у 18% пациентов, чаще связано с тромбозом верхнего сагиттального синуса и геморрагическим инфарктом. В большинстве случаев эпилептический статус развивается у пациентов женского пола, с изменением уровня сознания и наличием очаговой неврологической симптоматики (Kalita J. et al., 2019). Внутричерепное кровоизлияние является фактором риска развития поздних судорог (примерно через 7 дней после развития ЦВТ) и отмечается у 1/10 пациента (van Kammen M. S. et al., 2020).

Результаты крупного исследования VENOST (n=1144) показали, что острое развитие симптомов ЦВТ наблюдалось у 47% больных, подострое у 34%, хроническое у 19% (Duman T. et al., 2017).

ЦВТ, вызванный инфекцией, характеризуется повышением температуры тела, ускорением СОЭ и лейкоцитозом (Ferro J. M. et al., 2017).

Концепция о прямой связи ЦВТ с инфекцией была сформулирована еще в 1825 году, когда проводились первые исследования факторов риска развития тромбозов венозных синусов. Это объясняет возможность нарастания частоты ЦВТ в связи с эпидемиологической обстановкой, вызванной COVID-19 (Cavalcanti D.D. et al., 2020; Mowla A. et al., Hemasian H. et al., 2020; Roy-Gash F. et al., 2020; Poillon G. et al., 2020; Klein D.E. et al., 2020).

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает эндотелиальную дисфункцию (Nagashima S. et al., 2020), гипервоспалительную реакцию (Ye Q. et al., 2020), гиперкоагуляцию, путем активации комплемента, цитокинового шторма, дисфункции тромбоцитов и гипоксии (Hottz E.D. et al., 2020; Bikdeli B. et al., 2020), что приводит к замедлению кровотока. Таким образом, новая коронавирусная инфекция, запускает каскад патофизиологических реакций, воздействуя на все компоненты триады Р. Вирхова (Ghosh R. et al., 2021).

По мере распространении инфекции SARS-Cov-2 и увеличения числа заразившихся по всему миру, в литературных источниках все чаще появлялись отдельно описанные клинические случаи ЦВТ на фоне COVID-19 (Cavalcanti D.D. et al., 2020; Hemasian H. et al., 2020; Poillon G. et al., 2020; Chougar L. et al., 2020; Dakay K. et al., 2021; Sugiyama Y. et al., 2020).

Наконец в метаанализе T. Baldini et al. (2021), с 1 января 2020 года по 1 декабря 2020 года, было собрано 57 случаев церебральных тромбозов вен и синусов на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции. Средний возраст при этом составил 53,5 года, в 11 случаях <50 лет, соотношение мужчин и женщин было 50:50. Результаты показали, что церебральный тромбоз вен и синусов головы может возникать как при легком, так при тяжелом течении COVID-19. В четырех случаях симптомы ЦВТ возникли за несколько дней до появления типичных



признаков COVID-19, тогда как во всех других случаях клинические проявления ЦВТ следовали после подтверждения диагноза COVID-19. Интервал между появлением респираторных симптомов COVID-19 и развитием ЦВТ варьировал в широких пределах: от первого дня возникновения COVID-19 до 47 дней после начала коронавирусной болезни. При этом, преимущественно отмечались тромбозы сразу нескольких венозных синусов. В зависимости от протяженности тромба - тромбоз поперечного синуса составил - 65%, сигмовидного - 47%, верхнего сагиттального - 44% и прямого синуса - 21%. Поражение глубоких вен головного мозга составило - 37% случаев, тогда как по результатам Международного исследования тромбоза церебральных вен и дурального синуса, частота поражения глубоких вен составляет всего 11%. Тромбоз корковых вен был выявлен в 21% случаев, а геморрагические поражения были зарегистрированы в 42%. Факторы риска ЦВТ, не зависящие от инфекции SARS-CoV-2, зарегистрированы в 11 случаях (30,6%) и были связаны с приемом оральных контрацептивов, заболеванием крови (истинная полицитемия), злокачественными новообразованиями и черепно-мозговой травмой. У всех пациентов отмечались неврологические симптомы, вызванные ЦВТ. Изолированный характер головной боли отмечался только в одном случае, наличие очаговой симптоматики и судорог отмечено во всех наблюдениях. Очаговые неврологические симптомы варьировали в зависимости от расположения ЦВТ и пораженной области мозга. Эпилептические припадки были зарегистрированы в 10 случаях (27,8%). Скрининг на тромбофилию проведен в 12 случаев: в 3 - выявился положительный результат на антикоагулянт волчанки, в двух - на антикардиолипиновые антитела. Смертность в стационаре была высокой: из 35 пациентов умерло 14 (40%) (Baldini T. et al., 2021).

В систематический обзор Tu et al. (2020) из 9 исследований были включены 14 пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19, большинство из которых были молодого и среднего возраста. Средний возраст составил 43 года (36-58), 35,7% - женщины, 64,3% - мужчины. Большая часть пациентов (57,1%) не имели значимых сопутствующих заболеваний. Проявления COVID-19 включали лихорадку (75,0%), симптомы острого респираторного заболевания (50,0%) и одышку (41,7%). В двух

случаях (14,3%) никаких симптомов COVID-19 не наблюдалось. У пациентов с ЦВТ течение COVID-19 в 35,7% случаев было легким, в 28,6% - умеренной тяжести и в 35,7% тяжелым или критическим. Нарушение психического статуса отмечалось у 38,5% пациентов, головная боль у 30,8%, гемипарез - 30,8%, сниженный уровень сознания - 30,8% случаев. В четырех (28,6%) случаях, несмотря на легкое течение, COVID-19 манифестировал с неврологических симптомов. Интервал между проявлением симптомов COVID-19 и постановкой диагноза ЦВТ в среднем составил 7 дней (6-14 дней). В 75% случаев был выявлен тромбоз поперечных синусов, в 33,3% случаев - глубоких венозных синусов. Внутричерепное кровоизлияние при первичной нейровизуализации было у 61,5% пациентов. В лабораторных анализах отмечались повышение уровня D-димера -75,0% и СРБ-50,0%. Из 14 пациентов 12 получали антикоагулянтную терапию (85,7%). Чрескожная венозная механическая тромбэктомия в сочетании с тромболизисом было выполнено 1 пациенту. Двум пациентам в связи с развитием венозного инфаркта с геморрагической трансформацией, внутрижелудочковым кровоизлиянием и обструктивной гидроцефалией был установлен наружный вентрикулярный дренаж. Частота летального исхода среди пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 составила 46%, при этом 40% пациентов имели легкое течение COVID-19, что указывает на развитие гиперкоагуляционного состояния даже при легком течении COVID-19. При этом частота летального исхода у пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 значительно превышает частоту смертности у пациентов с ЦВТ без COVID-19 (45,5% vs 15%) (Tu T. M. et al., 2020).

Опубликованный обзор литературы M. Abdalkader et al. (2021) показывает, что 74% из 33 пациентов с ЦВТ и подтвержденным диагнозом COVID-19 не имели идентифицируемых факторов риска ЦВТ (Abdalkader M. et al., 2021). По данным D. Baud et al. (2020) частота ЦВТ при COVID-19, примерно в 3 раза выше, чем опубликованные данные до пандемии COVID-19 (4,5 на 100 000 против 1,6 на 100 000). Наличие COVID-19 в сочетании с ЦВТ предвещает более плохой прогноз, чем каждое заболевание по отдельности (Tu T. M. et al., 2020; Baud D. et al., 2020).

Данные литературы от 2022 года подтверждают увеличение частоты ЦВТ в 30-60 раз (Takasu S. et al., 2022). При этом, если до пандемии COVID-19, ЦВТ чаще развивался у женщин с распространенными факторами риска (прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность и послеродовой период, ожирение), то в период пандемии половой разницы обнаружено не было (Bikdeli B. et al., 2020). Данные S. Nameed et al. (2021) утверждают, что ЦВТ, связанный с COVID-19, чаще встречается среди мужчин в более старшем возрасте (до 70%) по сравнению с ранее зарегистрированными случаями ЦВТ, до пандемии COVID-19. В исследовании S. Nameed et al (2021) у пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 головная боль была отмечено в 85 %, судороги в 65%, отсутствие респираторных симптомов наблюдалось у 45% пациентов. В 65% случаев ЦВТ сопровождался развитием инфаркта, у 20% пациентов отмечались случаи кровоизлияния. Наиболее частая локализация тромба был выявлен в ВСС. Повышение Д-димера в сыворотке крови выше референтных значений отмечалось у 87%, повышение уровня СОЭ- у 69%, С-реактивного белка- в 47% случаях (Nameed S. et al., 2021). В исследовании F. Al-Mufti et al. (2021) где участвовали 13500 пациентов с COVID-19, у двенадцати был выявлен ЦВТ, с частотой 8,8 случая на 10 000 в течение 3 месяцев, что превышает частоту регистрируемой заболеваемости церебральным венозным тромбозом среди населения в целом (5 случаев на 1 миллион человек в год). При этом также отмечалось преобладание пациентов мужского пола 8 против 4 (Al-Mufti F. et al., 2021).

Последние месяцы в литературе появились сообщения о случаях развития ЦВТ после вакцинации против COVID-19, в основном с использованием вирусных векторных вакцин, таких как вакцина Oxford-AstraZeneca (AZD1222 (ChAdOx1)) и вакцина Johnson & Johnson (JNJ-78436735 (Ad26.COV2) (Sharifian-Dorche M. et al., 2021). Предполагается, что основным механизмом, запускаемой вакциной иммунной тромботической тромбоцитопении (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia –VITT), является спонтанная аутоиммунная тромбоцитопения, индуцированная гепарином. Распространенность VITT составляет 1 случай на 100

000 вакцинированных, что аналогично распространенности ЦВТ среди населения, не зараженного SARS-CoV-2 (Cines D.B. et al., 2021).

В исследовании L. Palaiodimou et al (2021) сообщается, что среди синдромов тромбоза и тромбоцитопении, связанных с векторными вакцинами против SARS-CoV-2, показатели заболеваемости и смертности от ЦВТ составили 51% и 38% соответственно (Palaiodimou L. et al., 2021). По данным S. Takasu et al (2022) частота ЦВТ у пациентов с COVID-19 примерно в 40 раз выше, чем частота ЦВТ, связанная с векторными вакцинами против SARS-CoV-2 (Takasu S. et al., 2022).

В исследовании M.V. Gharamaleki et al. (2022), где была показана частота госпитализации пациентов с ЦВТ (на 1 млн человек) до и во время пандемии COVID-19, установлено, что статистически значимые различия отмечались в общей популяции в целом (14,3% и 21,70% соответственно,  $p=0,021$ ), среди пациентов мужского пола (6,82 vs 14,00 соответственно,  $p=0,037$ ) и у пациентов старше 50 лет (5,18% против 22,30%,  $p=0,001$ ). Однако, статистически значимое различие частоты госпитализации женщин до и в период пандемии COVID-19 не наблюдалось (21,99% и 29,51%;  $p=0,167$ ). Таким образом, если до пандемии COVID-19, ЦВТ в три раза чаще диагностировался у женщин с соотношением 3:1, в период пандемии данное соотношение составляет 2:1 (Gharamaleki M. V. et al., 2022).

Когортное исследование с использованием электронных медицинских карт 537 913 пациентов с инфекцией COVID-19 показало, что частота ЦВТ через две недели после постановки диагноза COVID-19 составила 42,8 на 1 миллион человек, что значительно выше, чем в сопоставимой когорте людей, получивших мРНК-вакцину (Taquet M. et al., 2021).

При позднем обращении пациентов за медицинской помощью (более чем через 14 дней) в связи с развитием ЦВТ, существует высокая вероятность отрицательного результата ПЦР- рото-, носоглотки на инфекцию SARS-CoV-2 (Esteve C. et al., 2020), в связи чем возможна недооценка случаев COVID-19 среди пациентов с ЦВТ (Gharamaleki M. V. et al., 2022). С другой стороны, наиболее распространенный симптом ЦВТ -головная боль (90%), может расцениваться как

проявления COVID-19, что также повышает вероятность недиагностированных случаев ЦВТ у пациентов с COVID-19 (Ferrolì P. et al., 2020).

### 1.3.1 Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза

Пациентам с клиническим подозрением на ЦВТ, с учетом факторов риска для прямой визуализации тромба, выявления нарушения венозного кровотока, требуется проведение срочной нейровизуализации (компьютерной томографии - КТ либо магнитно-резонансная томография -МРТ) (Рамазанов Г.Р. и соавт., 2021; Кривопапов А. А. и соавт., 2022).

При проведении бесконтрастной компьютерной томографии головного мозга при ЦВТ, примерно у одной трети пациентов выявляются специфические признаки тромбоза, включая гиперденности венозных синусов или глубоких вен - признак плотного треугольника (высокое затухание в сагиттальном синусе или глубоких церебральных венах в форме треугольника) или признак шнура (высокое затухание из-за тромба в поперечном синусе) (Лукина О.В. и соавт., 2019, ). Компьютерная томография головного мозга также может выявить ишемию (обычно не соблюдают границы артерий, часто с некоторой геморрагической трансформацией), паренхиматозные или субарахноидальные кровоизлияния или признаки отека (Van Dam L.F. et al., 2020).

В рекомендациях ESO для подтверждения диагноза ЦВТ предлагается проведение МР- или КТ-венографии (чувствительность 95% и специфичность 91%). МР-веносинусография, без введения контрастного вещества и выполненная с последовательностями времени пролета, позволяет оценить отсутствие кровотока в тромбированных венах или синусах. При КТ-венографии может выявиться частичное периферическое контрастирование тромбированных венозных синусов (например, симптом пустой дельты) (Котляров П.М. и соавт., 2021). Ложноположительные результаты могут быть связаны с гипоплазией пазух, атрезией, септы или арахноидальными грануляциями (Canedo-Antelo M. et al., 2019).

При помощи МРТ головного мозга (T2\*-взвешенное изображение, SWI) можно определить вероятное начало ЦВТ, полноценно оценить характер поражения паренхимы (ишемия, кровоизлияния, отек). В подострой фазе ЦВТ (5-15 дней) на T1/T2-взвешанном изображении тромб имеет гипоинтенсивный характер, в хронической фазе (более 15 дней) – становится гомогенным, гиперинтенсивным (Кулеш А. А., 2021). В случаи развития внутримозгового кровоизлияния на МРТ отмечаются признаки двустороннего кровоизлияния, мультифокальных геморрагии или геморрагических инфарктов, которые не соответствуют зонам поражения сосудов артериального русла и указывают на венозный тромбоз. Локализация патологического процесса в лобных, теменно-затылочных долях отмечается при тромбозе верхнего сагиттального синуса, а в височных - признак тромбоза сигмовидных и поперечных синусов (Canedo-Antelo M. et al., 2019).

Перед проведением антикоагулянтной терапии рекомендуется рутинное исследование крови (клинический и биохимический анализ крови, международное нормализованное отношение- МНО, протромбиновое и активированное частичное тромбoplastиновое время) (Smith E. et al., 2018).

Текущие руководства в качестве терапии ЦВТ в остром периоде рекомендуют парентеральное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), с последующим переходом на пероральный прием антагонистов витамина К (АВК) в течение 3–12 месяцев (Ferro J. M. et al., 2017). Точные сроки перехода с парентерального на пероральный прием антикоагулянтов не установлены. Рациональным является назначение пероральных антикоагулянтов при стабилизации клинического состояния, через 1-2 недели после развития ЦВТ (Кулеш А.А., 2021).

Длительность антикоагулянтной терапии определяется факторами риска, способствующие развитию ЦВТ:

- а) 1 эпизод ЦВТ+ преходящий фактор риска: 3-6 месяцев;
- б) 1 эпизод ЦВТ + не установленный фактор риска: 6-12 месяцев;

в) 2 и более эпизода ЦВТ или 1 эпизод в сочетании с протромботическим состоянием- в течение всей жизни (Ulivi L. et al., 2020).

Ряд рандомизированных исследований и рекомендаций (Kearon C. et al., 2016; Osteresch R. et al., 2019; Ortel T.L. et al., 2020), показали, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) являются предпочтительной альтернативой варфарину для лечения пациентов с венозной тромбозом (ВТЭ) (Nepal G. et al., 2022).

В исследовании RESPECT-CVT (2019) до пандемии COVID-19, сравнивалась эффективность и безопасность дабигатрана этексилата с варфарином у пациентов с церебральным венозным и дуральным тромбозом. Первичный исход на протяжении исследования оценивался по частоте развития новых венозных тромбозов (рецидив ЦВТ, тромбоз легочной артерии, тромбозы глубоких вен конечностей) и больших кровотечений. Вторичный исход включал реканализацию церебральных венозных синусов и небольшие кровотечения. Продолжительность терапии в группе пациентов принимающих дабигатран составила 22 недели, варфарин -23 недели. Геморрагические очаги отмечались у 32% больных принимающих варфарин и у 30% пациентов группы дабигатрана. Рецидив венозных тромботических событий не было зафиксировано ни в одной группе. В группе дабигатрана у 1 пациента отмечалось кишечное кровотечение (большое), а в группе варфарина у 2 развились внутричерепные кровоизлияния (Ferro J. M. et al., 2019).

Похожее исследование было проведено G. K. Lee et al. (2020), где сравнивались эффективность лечения у пациентов с ЦВТ получивших НОАК и антагонисты витамина К (АВК). Было проанализировано 6 исследований (5 наблюдательных и 1 клиническое рандомизированное) с участием 412 пациентов (возрастной диапазон 16–83 года). НОАК принимали 151 пациента, АВК – 261. Срок наблюдения составил 3–11 месяцев. Эффективность НОАК и АВК оценивалась по частоте частичной и полной реканализации тромба и функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина <2. Среди пациентов, получивших НОАК, по сравнению с АВК, случаев больших

кровотечений было меньше, однако не достигало статистической значимости (Lee G. K. H. et al., 2020).

Наконец в марте 2022 года, было проведено многоцентровое международное исследование (ACTION-CVT), с участием 845 пациентов с ЦВТ из 27 центров США, Европы и Новой Зеландии. Средний возраст пациентов составил 44,8 года, 547 (64,7%) были женского пола. Среди пациентов 279 (33,0%) получали только ПОАК, 438 (51,8%) -только варфарин, 128 (15,1%) получали оба препарата в разное время. Среди пациентов, принимавших ПОАК, 55 (13,5%) принимали дабигатран, 74 (18,2%) — ривароксабан, 271 (66,6%) — апиксабан, а 7 (1,7%) — принимали несколько ПОАК. Данное исследование также показало, что лечение НОАК было связано с более низким риском больших кровотечений, по сравнению с терапией варфарином (Yaghi S. et al., 2022). Результаты данной работы согласуются с другими исследованиями, показавшими аналогичную эффективность и более высокую безопасность приема НОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ЦВТ (Bose G. et al., 2021; Cheung Y.W. et al., 2016).

Эндоваскулярное лечение направлено на механическое удаление тромба либо уменьшение его массы с помощью введения фибринолитиков. Показанием к проведению эндоваскулярного вмешательства являются: наличие одного фактора риска неблагоприятного исхода: тромбоз глубокой венозной системы, нарушение психического статуса, внутримозговое кровоизлияние и кома (Coutinho J.M. et al., 2020).

В исследовании J.M. Coutinho et al. (2020) эндоваскулярное лечение (тромболизис/тромбэктомия) в сочетании с консервативной терапией не привело к улучшению функциональных исходов пациентов с ЦВТ (Coutinho J.M. et al., 2020). Однако, исследование Y. Wang et al. (2020) показывает эффективность проведения тромбэктомии (с использованием стента- ретривера) в комбинации с пролонгированным местным тромболизисом у пациентов с ЦВТ, осложнившийся геморрагическим инсультом (Wang Y. et al., 2020).

Противоэпилептические препараты следует назначать только при развитии судорог. Срок приема противоэпилептических средств при эпилептических



припадках вследствие отека головного мозга, инфаркта и внутримозгового кровоизлияния, должен быть не менее одного года (Ulivi L. et al., 2020).

Полное клиническое восстановление наблюдается у 3/4 пациентов с ЦВТ. Риск рецидива венозного тромбоза при этом составляет 2-7% и чаще наблюдается у больных с тромбофилией и пациентов, не принимающих оральные антикоагулянты (Кулеш А.А., 2021). Когнитивные нарушения, симптомы депрессии и тревоги могут сохраняться у части больных. Частота реканализации на фоне антикоагулянтной терапии составляет 85% (Aguiar de Sousa D. et al., 2018). Начало венозной реканализации у пациентов с ЦВТ происходит первые 8 дней на фоне применения антикоагулянтов и связано с ранним регрессом очагов инфаркта (Rezoagli E. et al., 2018). Процесс реканализации может длиться до 11 месяцев, полная реканализация чаще возникает у лиц молодого и среднего возраста (до 50 лет) с изолированным тромбозом верхнего сагиттального синуса (Aguiar de Sousa D. et al., 2018).

#### 1.4 Генетический анализ факторов риска тромбоза в диагностике цереброваскулярных расстройств

Известно, что развитию ЦВТ помимо распространенных факторов риска (беременность, послеродовой период, прием комбинированных оральных контрацептивов, наличие аутоиммунных системных воспалительных и онкологических заболеваний) могут способствовать генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском тромбоза, которые влияют на активность компонентов свертывающей системы крови (Куташов В.А., 2016).

Процесс свертывания представляет собой сложный каскад реакций, в котором различают 2 звена: первичный- тромбоцитарный (адгезия и активация тромбоцитов в участке повреждения эндотелия) и вторичный (плазменный), обеспечивающий формирование прочной фибриновой сети и стабилизирующий тромбоцитарный сгусток от преждевременного разрушения. Плазменное звено гемостаза осуществляется посредством факторов свертывания в ходе фермента-

тивных реакций. Эти факторы циркулируют в крови в виде неактивных предшественников, но в процессе свертывания активируясь, начинают катализировать активность последующих ферментативных реакций. Конечной целью данного каскада является превращение растворимого фибриногена в фибрин (мономерный) и образование нерастворимого фибринового сгустка (Зыбина Н.Н. и соавт., 2018; Баландина А. Н. и соавт., 2019).

К основным полиморфизмам, влияющим на компоненты гемостаза, относятся: ген F2 - кодирует протромбин (фактор II), является предшественником тромбина, обладает прокоагулянтной, антикоагулянтной, антифибринолитической активностью. Выявлено, что среди пациентов с атеросклерозом, у носителей полиморфизма FII 20210 G>A толщина комплекса интимы-медии больше (Королева Т.С. и соавт., 2020; Троицкая Н.И. и соавт., 2021). При этом данный полиморфизм чаще встречается у молодых мужчин с ишемическим инсультом (Стрюкова, Е.В., 2021). Фактор V Leiden – продуцируется печенью, содержит полиморфный локус G1691A (полиморфизм F5 Leiden) (Stefely J.A., et al., 2020). Прием комбинированных оральных контрацептивов и наличия полиморфизма фактор V Leiden риск развития инсультов увеличивается в 9-13 раз, особенно у пациентов молодого возраста (Андреева М.Д. и соавт., 2021). Ген PAI-1 (SERPINE1) содержит генетические варианты, способные изменять уровни PAI-1 в плазме (Tabaei S. et al., 2022). Полиморфизм PAI-1 (4G/4G) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. PAI-1 может быть важным фактором возникновения ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния (Wang J. et al., 2021). Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) обеспечивает взаимосвязь тромбоцита с фибриногеном плазмы крови, ускоряя процесс агрегации тромбоцитов (Пронько Т.П. и соавт., 2021). Ген тромбоцитарного рецептора коллагена (ITGA2) представляет собой гликопротеин, который действует как рецептор для коллагена/ламелина, экспрессируется на самых разных типах клеток: мегакариоциты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты и тромбоциты (Al-Taee H. Z. et al., 2021). Ген ITGA2, имеет несколько полиморфизмов и ассоциируется с повышением риска развития инфаркта миокарда,

инсультов и тромбоэмболических событий (Musashaykhov U. et al., 2021). Ген F7 локализуется на хромосоме 13q34- кодирует VII фактор свёртывания. Повреждение эндотелия сосудов, стимулирует секрецию тканевого фактора, который связывается с фактором VII. В результате происходит быстрое превращение фактора VII в фактор VIIa, связывающий фактор X, с последующим превращением его в фактор Xa (Bernardi F. et al., 2021).

Полиморфизмы 353Gln и 1289 G/A гена F7 является протективным факторам в развитии тромбозов и инфаркта миокарда и ассоциируется со снижением риска кардиоваскулярных патологий (Стрюкова Е.В. и соавт., 2020). Замена G на A в положении 10976 изменяет биохимические свойства и снижает активность F7, что приводит к уменьшению тромбообразования (Панин М.А. и соавт., 2021).

Фактор свертывания XIII (FXIII) преобразуется тромбином в его активную форму FXIIIa, которая сшивает волокна фибрина, делая сгустки более стабильными и устойчивыми к деградации (Dull K. et al., 2021). FXIII влияет на структуру и функцию фибринового сгустка, приводя к более протромботическому фенотипу с более плотными сетями (Bronić A. et al., 2021).

Фолатный цикл представляет собой сложный, последовательный процесс, который контролируется ферментами. К генам фолатного цикла относятся MTHFR, MTRR, MTR (Ефремова О.А., 2020)

Функция фермента редуктазы (MTHFR) метил-тетрагидрофолиевой кислоты заключается в превращении 5,10-метилтетрагидрофолата в 5-метил-тетрагидрофолат, который участвует в превращении гомоцистеина в метионин, в присутствии кофакторов (витамина B6 и B12) (Kaur N. et al., 2021). Нарушение функции ферментов участвующих в метаболизме гомоцистеина (MTHFR, MTRR, MTR), способствует накоплению гомоцистеина. Наличие аллеля T полиморфизма 677 C/T связана со снижением активности фермента и повышением уровня гомоцистеина в крови (Лугачева Ю.Г. и соавт., 2022; Smulska N. et al., 2020).

Таким образом, исследование генетических полиморфизмов, связанных с риском тромбообразования в период пандемии COVID-19 представляют особый интерес, поскольку генетические полиморфизмы регулируют деятельность

компонентов свертывающей системы крови, от активности которых зависит тяжесть сосудистых событий (Kumar G.V. et al., 2020)

Цереброваскулярные нарушения, ухудшают качество жизни не только заболевшего, но и всей его семьи, так как помимо колоссальных моральных страданий, требуют также материальные расходы, связанные с лечением, реабилитацией и уходом. Все это указывает на необходимость повышения эффективности лечения, при ведении пациентов с цереброваскулярными расстройствами.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации и выполнена на клинических базах неврологических отделений клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ангионеврологических отделениях: «Городская многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», «Городская больница №26» и «Городской консультативно-диагностический центр № 1».

Все пациенты были включены в исследование после подписания добровольного согласия на участие в исследовании.

### 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Научно-исследовательская работа состояла из ретро-и проспективного анализа данных. В первом этапе было проведено одномоментное исследование всех обследуемых пациентов. Всем пациентам проводился сбор анамнеза и жалоб, оценка клиничко-неврологических показателей, результатов нейровизуализационных (МРТ-головного мозга, МР-артериография, МР-веносинусография), лабораторных (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма), инструментальных (УЗДГ - брахиоцефальных сосудов) методов диагностики и генетического анализа факторов риска тромбоза.

Второй этап исследования включил проспективное исследование 53 пациентов первой группы в течение 12 месяцев. Проводилась динамическая оценка результатов клинических, лабораторных и нейровизуализационных (МСКТ-головного мозга, МРТ-головного мозга, МР-веносинусография) методов диагностики.

Обследуемые пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от нозологических форм заболеваний. Первую группу составили пациенты (n=70) с ЦВТ на фоне COVID-19. Вторая группа состояла из пациентов (n=50), перенесших COVID-19 без развития ЦВТ. Средний возраст наблюдаемых групп- 40,07 (18-59).

Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Распределение обследованных пациентов по полу и средний возраст

Группы наблюдения	Пол				возраст			
	Мужчины		Женщины		Mea n	sd	M±m	Медиана (Me)
абс	%	абс	%					
Пациенты с ЦВТ и COVID-19 (n=70)	21	30	49	70 *	39,74	11,57	18-59	38,5
Пациенты с COVID-19 без тромбоза (n=50)	27	54	23	46	40,52	9,53	19-58	39,5
Всего (n=120)	48	40	72	60	40,07	10,73	18-59	39

Примечание: \* p=0,00815 с пациентками второй группы

По возрасту группы были сопоставимы: Pearson Chi-square -p=0,7978, M-L Chi-square p=0,7979. Однако, по полу отмечалось статистически значимое различие - доля женщин в основной группе преобладало: Pearson Chi-square- p=0,00815, M-L Chi-square, p=0,0081.

Разделение пациентов на молодого (18-44) и среднего возраста (от 45-59 лет) осуществлялась согласно классификации Всемирной организации здравоохранения и представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Группы	Пол	Возраст			
		18-44		45-59	
1, n=70	Мужчины	абс.	%	абс.	%
		Женщины	33	47,1*	16
	Итого	45	64,2	25	35,8
2, n=50	Мужчины	17	34	10	20
	Женщины	14	28	9	18
	Итого	31	62	19	38

Примечание: \* $p < 0,0004$  с пациентами среднего возраста

При распределении пациентов в зависимости от возраста, доля женщин молодого возраста преобладала над средним возрастом  $p = 0,0004$ .

Дизайн исследования составил набор пациентов в соответствии критериям включения и исключения представленные в таблице 3 и 4.

Таблица 3 – Критерии включения и исключения для пациентов первой группы

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст 18-59 лет</li> <li>• Наличие COVID-19</li> <li>• Наличие ЦВТ</li> <li>• Отсутствие вакцинации</li> <li>• Добровольное согласие на участие в исследовании</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 59 лет</li> <li>• Наличие ранее перенесенного ЦВТ</li> <li>• Перенесенные черепно-мозговые травмы</li> <li>• Эпилепсия</li> <li>• Объемные новообразования</li> <li>• Наличие других значимых сопутствующих заболеваний ЦНС в стадии декомпенсации</li> <li>• Отказ от участия в исследовании</li> </ul>

Таблица 4 – Критерии включения и исключения для пациентов второй группы

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст 18-59</li> <li>• Наличие COVID-19</li> <li>• Отсутствие ЦВТ</li> <li>• Отсутствие вакцинации</li> <li>• Полученное информированное согласие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 59</li> <li>• Перенесенные черепно-мозговые травмы</li> <li>• Эпилепсия</li> <li>• Объемные новообразования</li> <li>• Наличие других значимых сопутствующих заболеваний ЦНС в стадии декомпенсации</li> <li>• Отказ от участия в исследовании</li> </ul>

Диагноз COVID-19 выставлялся на основании клинических проявлений и при обнаружении SARS-CoV-2 в образцах отделяемого рото-, носоглотки, а также на основании данных МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография) грудной клетки и исследования уровня антител к COVID-19. Тяжесть течения COVID-19 и степень поражения легких были установлены согласно актуальным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клинические методы обследования

Всем пациентам был проведен тщательный сбор анамнеза и жалоб. Оценка неврологического и соматического статуса оценивалась по жалобам, анамнезу, неврологическому и соматическому статусу. Неврологическое обследование проводилось по стандартной методике (Михайленко А.А., 2001; Скоромец А.А. и др., 2007).

Для оценки уровня бодрствования у пациентов с острым церебральным венозным тромбозом применялась шкала комы Глазго, включающая следующие



показатели: ясное сознание - 15 баллов, умеренное оглушение - 14-13 баллов, глубокое оглушение - 12-11 баллов, сопор - 10-8, умеренная кома - 7-6 баллов, глубокая кома - 5-4 баллов и 3 балла – терминальная кома и смерть мозга.

Критериями диагностики ЦВТ служили: выявление соответствующих неврологических синдромов (головная боль, очаговые неврологические нарушения и / или энцефалопатия), а также данные лабораторных, радиологических (МСКТ головного мозга, МСКТ с контрастированием, МРТ головного мозга, МР веносинусография - для подтверждения церебрального тромбоза вен и синусов) методов исследования.

### 2.2.2 Нейровизуализационные методы исследования

Магнитно-резонансная томография была проведена 105 пациентам, с использованием аппаратов Magnetom Verio (Siemens), Magnetom Symphony (Siemens), Magnetom Avanto (Siemens) или Panorama (Philips) с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла. При этом применялись режимы T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR), что позволяло изучить изображения головного мозга на сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях.

Признаки цитотоксического отека и геморрагической трансформации при этом лучше выявлялись при использовании МРТ в режимах DWI, ADC и T2 hemodynamic susceptibility weighted (T2\* SWI) последовательностях, которые чувствительны к продуктам распада гемоглобина, позволившие исключить наличие инфаркта артериального генеза.

Помимо режимов T1 и T2, для определения характера очаговых, кистозно-глиозных изменений, атрофических процессов, наличие внутренней и наружной гидроцефалии и внутричерепной гипертензии был использован также режим FLAIR. Расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств в 1,5-2 раза считалось как умеренное расширение.

МР-веносинусография с оценкой состояния церебральных вен и синусов была проведена 116 пациентам. При этом анализировались изображения яремных вен, прямых синусов, верхнего сагиттального синуса, поперечных и сигмовидных

синусов, вены Галена, базальных вен и кавернозных синусов. Интенсивность сигнала от кровотока в церебральных венозных синусах в норме ритмичная, границы потока четкие и ровные, контуры ограничены сосудистыми стенками. Нормальными значениями являлись размеры венозных синусов: поперечные 0,55-0,8 см, сигмовидные-0,5-0,8 см, большая мозговая вена - 0,25-0,27 см, прямой синус - 0,1-0,27 см, верхний сагиттальный синус - 0,25-0,45 см, поверхностные вены - 0,1-0,45 см.

Таким образом, у пациентов основной группы диагноз ЦВТ был окончательно установлен после тщательного изучения анамнестических данных, клинической картины и данных нейровизуализации.

Бесконтрастная МРА в последовательности 3D TOF (время - пролетная ангиография) была проведена 88 пациентам, где оценивались калибр и правильность хода артерий. При этом, большое значение придавалось оценке аномалий строения артерий, наличие стенозов и аневризм, атеросклеротических изменений, наличие патологических сообщений между артериями и венами.

### 2.2.3 Инструментальные методы диагностики

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) магистральных сосудов головного мозга проводилось у 97 пациентов, с применением ультразвукового доплеровского прибора «Ангиодин» - фирма «БИОСС» (Россия), имеющий набор датчиков, с генерацией ультразвуковых волн частотой 2МГц, 4 и 8кГц. Лоцирование интра – и экстракраниальных сосудов проводилось по стандартной методике. Оценка кровотока осуществлялась по аудиовизуальным, количественным показателям и сравнивалась с нормальными показателями (Вознюк И.А., 1999; Гайдар Б.В. с соавт. 2008). Качественная оценка включала направление кровотока, характеристику спектра и звуковые параметры доплерограммы. Были также использованы функциональные тесты, включающие пробы с задержкой дыхания при выдохе - для оценки вазодилататорного резерва и после форсированного дыхания (для оценки вазоконстрикторного резерва). Результаты данных

функциональных проб позволили рассчитать индекс и коэффициенты вазомоторной реактивности.

С помощью ультразвукового дуплексного сканирования произведена оценка площади сечения вен, диаметра, линейная скорость в яремных венах и объёмный кровоток. Нарушение оттока крови сопровождается снижением площади сечения вен, объёма и скорости кровотока. Метод цветного ультразвукового дуплексного ангиосканирования экстракраниальных отделов каротидных артерий и сосудов вертебрально-базиллярной системы позволяет оценить особенности анатомического расположения и хода магистральных артерий, визуализацию сосудистых стенок и параметры кровотока (Лелюк С.Э., Лелюк В.Г., 1995). С применением данной методики изучались следующие артерии: основная артерия (ОА), общие сонные артерии (ОСА) внутренние сонные артерии (ВСА), наружная сонная артерия, подключичные артерии и позвоночные артерии (Лелюк С.Э., Лелюк В.Г., 2002). Гипоплазией считался диаметр сонных артерий до 3 мм, позвоночных артерий - до 2 мм.

Для определения состояния церебральной гемодинамики использовалась транскраниальная доплерография (ТКТГ) по стандартной методике (Вознюк И.А., 2000; Лелюк С.Э., 2002). Проводилась оценка гемодинамической значимости экстракраниальных сосудов, наличие венозной дисциркуляции, тонуса интракраниальных артерий и состояние церебрального венозного кровообращения.

#### 2.2.4 Лабораторная диагностика

Лабораторные методы включали в себя клинический и биохимические анализы крови и параметры коагулограммы. Иммуноферментный анализ проводился для изучения уровня гомоцистеина в плазме крови. Оценка лабораторных показателей производилась в остром и в другие периоды ЦВТ и COVID-19.

Количество тромбоцитов в периферической крови подсчитывалось с помощью гематологического анализатора импедансным методом, с дальнейшей микроскопией окрашенного мазка крови с подсчетом количества тромбоцитов по

методу Фонио (подсчет количества тромбоцитов в мазках крови подвергнутом окрашиванию на 1000 эритроцитов с расчетом на 1 мкл крови).

Определения уровня Д-димера осуществлялась с использованием набора реагентов «D-dimer Red-700» фирмы «Helena Bioscience» и коагулометра «SYSMEX CA-1500» фирмы «Sysmex». Были использованы методы микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия), иммуноферментный анализ и иммунохроматография. Технология иммунотурбидиметрии заключается в добавлении к реагенту плазмы пациента, содержащий Д-димер, происходит увеличение оптической плотности реагента, который представляет собой взвесь микролатексных частиц, покрытых антителами против Д-димера.

Определение показателей коагулограммы: активированная частичная тромбопластиновая время, протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение осуществилось с помощью коагулометров ACL 9000 (Instrumentation Laboratory) и ACL Elite Pro. Уровень гомоцистеина определялась при помощи иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 2000.

ДНК-диагностика генетических факторов риска тромбоза осуществилось при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генетические полиморфизмы были выявлены с помощью комплекта реагентов, представляющий систему «SNP-экспресс-РВ». Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Реакция амплификации было проведено с двумя парами праймеров. Одновременная амплификация и определение молекулы ДНК проводилась модифицированным методом ПЦР в режиме «реального времени» (амплификатор Real-time ДТ-Лайт, ДНК-Технология).

Молекулярно- генетический анализ факторов риска тромбоза включал изучение полиморфизмов в генах системы гемостаза: полиморфизм гена протромбина F2 20210 G>A; F 5 Leiden (G1691A F5, Arg506Gln), фактор VII (протективный полиморфизм) G10976 F7 (Arg353Gln), фактор XIII (протективный полиморфизм) G100T F13 (Val34Leu), фибриноген G (-455AFBG, рецептор

тромбоцитов для коллагена Gr Ia-IIa C807T GP Ia, рецептор тромбоцитов для фибриногена Gr IIb – IIIa T1565C GP IIIa (Leu33Pro), ингибитор активатора плазминогена типа 1 4G/5G PAI-1. Также, были изучены полиморфизмы генов фолатного цикла: метилентетрагидрофолат-редуктаза MTHFR: 677C>T (Ala222Val), метилентетрагидрофолат-редуктаза MTHFR: 1298 A>C (Glu429Ala), метионин-синтаза MTR: 2756 A>G (Asp919Glu), метионин-синтаза-редуктаза - MTRR: 66 A>G (Ile 22Met).

Аmplификация проводилась с помощью 2 бесцветных пробирок объемом 0,2мл: 1 и 2 аллель. За 20-30 минут до подготовки амплификационной смеси, комплект с реагентом извлекался из морозильной камеры. Из данных компонентов для амплификации были приготовлены 2 смеси (17,5 мкл разбавителя и 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2мкл красителя Taq - полимеразы). После этого смесь перемешивалась пипетированием. Далее во все приготовленные для амплификации пробирки добавлялись по 20 мкл приготовленной амплификационной смеси. Из обработанной пробы, 5 мкл образца размещались в пробирку с амплификационной смесью «аллель 1» и в «аллель 2». После завершения вышеописанных процедур, закрывали пробирки и подвергали центрифугированию в течение 5 минут, со скоростью 3000 об/мин при комнатной температуре, с использованием аппарата микроцентрифуге-вортекс. Далее составлялся протокол размещения образцов, с применением канала FAM. На основании данных результатов по заданному каналу строились кривые флуоресцентного сигнала. При интерпретации результатов, положительным считался значение FAM Ct образца <27, отрицательным - значение FAM Ct образца >30.

### 2.3 Статистическая обработка результатов выполненного исследования

Статистический анализ материала проводился с помощью прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США), «SPSS 21.0» (IBM, США) на ПК. Параметры рассчитывались методом описательной статистики (средняя арифметическая, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное

значения). Дисперсионный анализ осуществился с помощью критериев  $\chi^2$ . В зависимости от числа наблюдаемых случаев использовался  $\chi^2$  с поправкой Йетса и по  $\phi$ -критерию Фишера. Оценка полученных результатов производилась с использованием критерии Шапиро - Уилка и непараметрического критерия Н – Краскела – Уоллиса. Величина уровня статистической значимости равная или меньше 0.05, принималась за максимально приемлемую вероятность ошибки ( $p$ ).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ, ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Сравнительная характеристика факторов риска, клико-неврологических симптомов и тяжести течения COVID-19 у наблюдаемых пациентов

Сравнительный анализ факторов риска показал, что помимо инфекции SARS-Cov2, дополнительными факторами риска у женщин первой группы, в сравнении со второй группой могли быть длительный прием комбинированных оральных контрацептивов: 22,9% (95% ДИ 13,89-33,39) и 4% (95% ДИ 0,39- 11,12) соответственно ( $p=0,0081$ ). В 5 (7,1%) случаях комбинированные оральные контрацептивы назначались с лечебной целью, в других случаях - с целью предотвращения нежелательной беременности. Среди пациенток первой группы принимающие комбинированные оральные контрацептивы, 14 составили женщины молодого возраста - 31,1% (95% ДИ 11,53-30,10), 2 среднего возраста - 8,3% (95% ДИ 0,29-8,08). При сборе анамнестических данных, 4 пациента первой группы - 5,7% (95% ДИ 1,53-12,29) указали на семейный анамнез тромботических событий у родственников: 3 женщины - 4,3% (95% ДИ 0,84-10,26) и 1 мужчина - 1,4% (0,00-5,45). По наличию других факторов риска как курение, беременность, послеродовой период, воспалительные заболевания придаточных пазух носа, статистически значимых различий не наблюдалось. Основные факторы риска ЦВТ у обследуемых групп приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Факторы риска ЦВТ у обследуемых групп

Факторы риска	Группа I (n = 70)		Группа II (n = 50)		p*
	абс.	(%)	абс.	(%)	
Количество пациентов					
Курение	17	24,3	11	22	p>0,05
Прием комбинированных оральных контрацептивов	16	22,9*	2	4	p<0,05
Беременность	1	1,4	0	0	p>0,05
Послеродовой период	1	1,4	1	2	p>0,05
Воспалительные заболевания придаточных пазух носа	7	10	4	8	p>0,05

Примечание: \*p=0,00815 с пациентками второй группы: Pearson Chi-square p=0,00393, M-L Chi-square p=0,00195, Yates Chi-square p=0,00868.

При распределении наблюдаемых групп в зависимости от сопутствующих заболеваний выяснилось, что большую часть пациентов с наличием сердечно-сосудистых факторов риска в обеих группах составляют пациенты среднего возраста.

Так, артериальная гипертензия в первой группе наблюдалась у 10 пациентов - 14,3% (95% ДИ 7,15-23,40), во второй группе у 6 пациентов - 12% (95% ДИ 4,56-22,34), с соотношением молодого и среднего возраста - 2:8 и 2:4, соответственно.

Соотношение мужчин и женщин в первой группе при этом составило 4:6, во второй группе - 4:2. По наличию гиперлипидемии статистически значимых различий также не наблюдалось. При этом, большая доля пациентов с гиперлипидемией также в обеих группах приходилась на средний возраст: в первой группе соотношение пациентов молодого и среднего возраста составило 3:9, во второй группе - в 4:5.

Ожирение в первой группе встречалось с большей частотой, в сравнении со второй группой – 11,3% (95% ДИ 5,08-19,83) и 6% (95% ДИ 1,18-14,18) соответственно, однако статистически значимого различия выявлено не было.

Сопутствующие заболевания у пациентов наблюдаемых групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у пациентов наблюдаемых групп

Сопутствующие заболевания	Группа I (n = 70)		Группа II (n = 50)	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Количество пациентов				
Сахарный диабет 2 типа (компенсированный)	1	1,4	4	8
Артериальная гипертензия (компенсированная)	10	14,3	6	12
Гиперлипидемия	12	17,1	9	18
Варикозное расширение вен нижних конечностей	4	5,7	2	4
Ожирение	1 степени	4	1	2
	2 степени	2	1	2
	3 степени	2	1	2

Помимо представленных в таблице 6, у наблюдаемых пациентов отмечались и другие сопутствующие хронические заболевания. Так, хронический бронхит встречался у пациентов первой группы в 4 случаях - 5,7% (95% ДИ 1,53-12,29), во второй группе у 2 пациентов - 4% (95% ДИ 0,39-11,12), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, рефлюкс эзофагит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) в первой группе наблюдались в 3 случаях - 4,3% (95% ДИ 0,84-10,26), во второй у 5 пациентов - 10% (95% ДИ 3,32-19,74), поликистоз яичников в первой группе отмечен у 5 пациентов - 7,1% (95% ДИ 2,31-14,23), во второй группе лишь у 1 пациента - 2% (95% ДИ 0,00-7,66). Диффузно-узловой зоб в 2 случаях 2,9% (95% ДИ 0,29-8,08) и аутоиммунное заболевание желудочно-кишечного тракта в 1 случае - 1,4% (95% ДИ 0,00-5,45) отмечались только в первой группе.

Клинические проявления COVID-19. Подозрение на заболевание COVID-19 у наблюдаемых пациентов вызвали повышение температуры тела выше 37,5°C, а



также 1 или более из следующих симптомов: кашель (сухой или с незначительной мокротой), чувство заложенности в груди, одышка, уровень насыщения крови  $O_2$  ( $SpO_2 \leq 95\%$ ), болезненность в горле, ощущение заложенности носа (в некоторых случаях скудная ринорея), нарушение восприятия запаха (гипо/аносмия), дисгевзия, миалгия и утомляемость.

С целью клинического подтверждения COVID-19 учитывались также анамнестические данные: поездка за рубежом за 7 дней до развития клинической симптоматики, близкие контакты с лицами подозреваемыми на COVID-19 и тесные контакты с пациентами с лабораторно подтверждённым диагнозом COVID-19.

Окончательное подтверждение диагноза осуществилось при обнаружении РНК SARS-CoV-2 с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа независимо от клинических проявлений COVID-19.

При анализе клинических симптомов COVID-19 у наблюдаемых пациентов статистически значимого различия не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Клинические симптомы новой коронавирусной инфекции у обследуемых пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Клинические проявления COVID-19 у наблюдаемых групп

Проявления COVID-19	Группа I (n = 70)		Группа II (n = 50)	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Лихорадка	70	100	50	100
Гипо-и/или anosmia	12	17,1	14	28
Кашель	37	52,9	41	82
Миалгия	51	72,9	43	86
Утомляемость	62	88,6	45	90

При проведении сравнительного анализа по степени тяжести выяснилось, что в первой группе преобладает легкая степень тяжести COVID-19 в сравнении со второй группой – 68,6% (95% ДИ 57,32-78,87) и 20% (95% ДИ 10,20-32,09),

соответственно ( $p=0,001$ ). Средняя и тяжелая степени тяжести COVID-19 напротив преобладали во второй группе ( $p<0,05$ ). Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика пациентов обследуемых групп в зависимости от степени тяжести COVID-19

Степень тяжести	Группа I (n = 70)		Группа II (n = 50)		p*
	абс.	(%)	абс.	(%)	
Легкая степень тяжести	48	68,6	10	20	=0,001
Средней степени тяжести	21	30	30	60	<0,05
Тяжелая степень тяжести	1	1,4	10	20	<0,05

Следовательно, в первой группе преобладали пациенты с отсутствием КТ-признаков пневмонии вирусного генеза - КТ-0 (при наличии типичной для COVID-19 клинической картины и соответствующих эпидемиологических данных анамнеза).

Интервал между первыми клиническими симптомами COVID-19 и радиологическим подтверждением ЦВТ у пациентов первой группы колебался в широких пределах (от 1 до 46 дней) и в среднем составил 14 дней [8;21]. Во всех случаях развития ЦВТ сопровождался головной болью: громоподобная у 34 пациентов - 48,6% (95% ДИ 37,04-60,24), острая у 27 пациентов - 38,6 % (95% ДИ 27,61-50,21), подострая в 9 случаях-12,8% (95% ДИ 6,13-21,69). При этом, у пациентов с подострой головной болью в первые дни развития ЦВТ, головная боль была непостоянной, однако постепенно интенсивность ее нарастала и достигала пика. Выраженность головной боли усиливалась при изменении положения тела и характеризовалась рефрактерностью к обычным анальгетикам.

По локализации головной боли у пациентов первой группы отмечалась преобладание диффузной головной боли у 43 пациентов - 61,4% (95% ДИ 49,79-72,39) с иррадиацией в глазные яблоки у 19 пациентов - 27,2% (95% ДИ 17,41-

38,04). Односторонняя пульсирующая головная боль напоминающая мигрень наблюдалась у 8 пациентов -11,4% (95% ДИ 5,08-19,83).

Среди пациентов второй группы головная боль отмечалась у 49 (98%) пациентов: в 19 случаев – 38,8% (95% ДИ 25,77-52,70) представлялась по типу головной боли напряжения, в 21 случаи – 42,9% (95% ДИ 29,50-56,85) имела периорбитальную локализацию, гемикрания наблюдалось у 9 пациентов - 18,3% (95% ДИ 8,92-30,34), из них в анамнезе 3 (6%) пациентов был установлен диагноз мигрени.

Интенсивность головной боли оценивалась по 10 балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ): боль отсутствует - 0, умеренная боль - 5, сильная боль - 10. У пациентов первой группы значительно преобладала выраженная головная боль ( $p < 0,001$ ). Распределение пациентов по выраженности головной боли представлены в таблице 9 и рисунке 1.

Таблица 9 – Оценка головной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) у пациентов обеих групп

Интенсивность головной боли	Группа I (n=70)	Группа II (n = 49)
Среднее значение	8,1	4,6
Стандартное отклонение	1,2	1
Минимум	6	3
Максимум	10	7
медиана	8	5

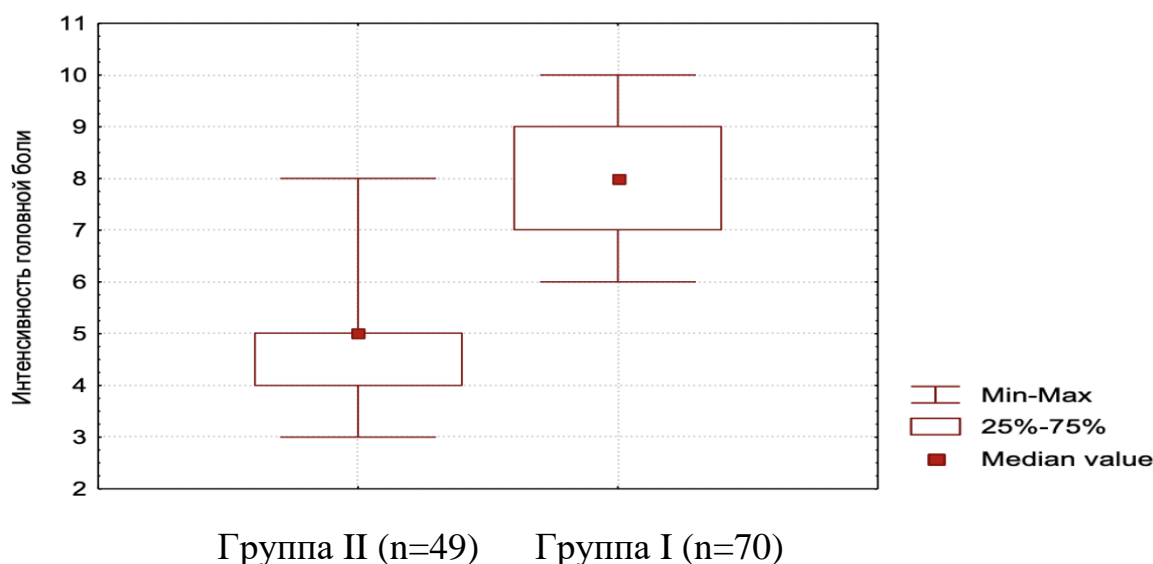


Рисунок 1 – Интенсивность головной боли у наблюдаемых групп  
Примечание: в сравнении со второй группой - Pearson Chi-square  $p=0,001$

Помимо вышеописанных общеинтоксикационных симптомов COVID-19, у пациентов первой группы наблюдался ряд других симптомов. Головокружение в остром периоде ЦВТ с постепенным регрессом встречалось у 61,4% (95% ДИ 49,79-72,39) пациентов. Тошнота с последующей рвотой возникала у 32,9% (95% ДИ 22,46-44,27) и чаще наблюдалась у пациентов с множественным тромбозом венозных синусов. Однократный судорожный приступ встречался у 22,9% пациентов. Уровень сознания оценивалась по шкале Глазго. При этом, нарушение сознания отмечалось у 13 пациентов - 18,6% (95% ДИ 10,43-28,49): оглушение у 7 пациентов (10%), сопор у 6 (8,6%). Случаев летального исхода в наблюдаемых группах не наблюдалось.

В отличие от пациентов первой группы, во второй группе тошнота отмечалась у 10 пациентов 20% (95% ДИ 10,20-32,09) пациентов, но не сопровождалась рвотой. Шум в голове у пациентов во второй группе отмечался в 9 случаях - 18% (95% ДИ 8,71- 29,73). Общемозговые симптомы у пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика общемозговых симптомов у пациентов первой группы

Общемозговые		Группа I (n = 70)	
		абс.	%
Головокружение		43	61,4
Тошнота и рвота		23	32,9
Судорожные приступы	Генерализованные тонико-клонические	14	20
	Фокальные тонические	2	2,9
Нарушения сознания		13	18,6
Шум в голове		38	54,3

В остром периоде ЦВТ двигательные нарушения наблюдались у 34,3% (95% ДИ 23,71-45,75) пациентов: в 32,9% случаях нарушения двигательной сферы характеризовались снижением мышечной силы (парез), в 1,4% случае полной ее утратой.

Патологические пирамидные знаки встречались в различных комбинациях и были выявлены у 38 пациентов - 54,3% (95% ДИ 42,62-65,75). При этом патологический знак Бабинского встречался у 21 пациентов - 30% (95% ДИ 19,91-41,18): правосторонний у 12 (17,1%) пациентов, левосторонний у 7 (10%), с 2 сторон у 2 (2,9%) пациентов.

Нарушение чувствительности отмечались у 20 пациентов - 28,6% (95% ДИ 18,69-39,67), в виде левосторонней гемигипестезии в 9 (12,9%) случаях, правосторонней у 11 (15,7%) пациентов. Нарушение речи в остром периоде ЦВТ отмечалось у 17 пациентов - 24,3% (95% ДИ 15,05-34,96).

Офтальмологические нарушения отмечались у 10 пациентов - 14,3% (95% ДИ 7,15-23,40). В 4 (5,7%) случаях офтальмологические расстройства проявлялись в виде гемианопсии: правосторонняя у 3 (4,3%), левосторонняя у 1 (1,4%) пациента. Бинокулярная диплопия наблюдалась у 5 (7,2%) пациентов, в 1 (1,4%) случае с периодической потерей зрения. Начальные признаки застоя диска зрительных нервов (ЗДЗН) наблюдалась также у 1 (1,4%) пациента (Таблица 11).

Таблица 11 – Основные неврологические симптомокомплексы пациентов первой группы

Клинические синдромы и симптомы		Группа (n = 70)	
		абс.	%
Двигательные нарушения		24	34,3
Рефлексы орального автоматизма		33	47,1
Патологические рефлексы		38	54,3
Речевые нарушения		17	24,3
Офтальмологические нарушения		10	14,3
Менингеальные симптомы		12	17,1
Мозжечковые нарушения	Координаторные	38	54,3
	Нистагм	37	52,9
Нарушение чувствительности		20	28,6

Таким образом, среди пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 преобладали женщины молодого возраста (до 44 лет), 22,9% из которых употребляли комбинированные оральные контрацептивы. При этом, у пациентов первой группы преобладала доля пациентов с легким течением COVID-19 - 48 (68,6%). Развитие ЦВТ проявлялось общемозговыми (интенсивная диффузная головная боль не купирующийся анальгетиками) и двигательными расстройствами (в 34,3% случаях).

### 3.2 Результаты нейровизуализационных методов диагностики (МСКТ, МРТ, МР-веносинусографии) у пациентов первой группы в остром периоде ЦВТ

Диагноз ЦВТ у пациентов первой группы был подтвержден на основании данных нейровизуализационных методов исследования (МСКТ, МСКТ-с контрастированием, МРТ головного мозга, МР-веносинусография).

В 32 случаях - 45,7% (95% ДИ 34,25-57,38) ЦВТ сопровождался развитием венозного инсульта: ишемический у 13 пациентов - 18,6% (95% ДИ 10,43-28,49),

геморрагический у 7 пациентов - 10% (95% ДИ 4,13-18,06), смешанный (ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием) у 12 пациентов - 17,1% (95% ДИ 9,26-26,74). Таблица 12.

Таблица 12 – Распределение пациентов в зависимости вида характера поражения головного мозга

Характер поражения головного мозга	Группа I (n=70)		Пол			
			мужчины		женщины	
Количество	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тромбоз без развития очага поражения в паренхиме	38	54,3	12	17,2	26	37,1
Ишемический инсульт	13	18,6	4	5,7	9	12,9
Геморрагический инсульт	7	10	4	5,7	3	4,3
Ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием и формированием гематомы	12	17,1	5	7,1	7	10

При дифференциальной диагностике артериального и венозного инсульта необходимо обратить внимание на геометрическую форму участка повреждения. При артериальном инсульте, в том числе ишемическом, зона повреждения имеет «правильную» форму, при венозном - форма очагов «неправильная», контуры неровные, нечеткие, границы очагов «стусеваны». Также, очаги поражения при венозном инсульте не совпадают с территориальным рельефом «бассейнов» артериального круга большого мозга (АКБМ).

Наиболее частая локализация венозного инсульта отмечалась в лобно-теменной области в 15 случаях - 21,4% (95% ДИ 12,66-31,70). При этом очаг некроза вследствие ИИ был отмечен у 10 (14,3%) пациентов, очаг некроза с геморрагическим пропитыванием и формированием гематомы у 5 (7,1%) пациентов. Локализация патологического очага в лобных долях было отмечено в 3 случаях - 4,3% (95% ДИ 0,84-10,26), ИИ в 1 (1,4%) случае, ИИ с геморрагическим пропитыванием в 2 (2,9%) случаях. Развитие венозного инсульта в височной области отмечалось у 5 пациентов - 7,1% (95% ДИ 2,31-14,23): ГИ в височной области наблюдалось у 2 (2,8%)

пациентов, ИИ с геморрагическим пропитыванием в этой области также наблюдалась в 3 (4,3%) случаях. В 1 случае 1,4% венозный инсульт был локализован в лобно-теменно- височной области. В 8 случаях - 11,5% (95% ДИ 5,08-19,83) венозный инсульт локализовался в теменно-затылочной области и мозжечке: ИИ в 2 (2,9%) случаях, ГИ в 4 (5,7%) случаях, ИИ с геморрагическим пропитыванием в 2 (2,9%) случаях.

Распределение пациентов основной группы с развитием ОНМК на фоне ЦВТ в зависимости от территориального расположения геморрагических и ишемических очагов по данным МСКТ и МСКТ- с контрастированием приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Локализация патологического очага по данным КТ и МРТ у пациентов первой группы

Локализация патологического очага		Пациенты с венозным инсультом- 45,7% (n=32)					
		Ишемический- 18,6% (n=13)		Геморрагический- 10% (n=7)		ИИ с геморрагическим пропитыванием и развитием гематомы -17,1% (n=12)	
Количество		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лобная	справа	-	-	-	-	1	1,4
	слева	1	1,4	-	-	-	-
	с 2 сторон	-	-	-	-	1	1,4
Лобно-теменная	справа	2	2,9	-	-	2	2,9
	слева	5	7,1	-	-	1	1,4
	с 2 сторон	3	4,3	1	1,4	1	1,4
Височная	справа	-	-	1	1,4	1	1,4
	слева	-	-	1	1,4	2	2,9
Лобно-теменно-височная	справа	-	-	-	-	1	1,4
Теменно-затылочная и мозжечок	справа	-	-	2	2,9	1	1,4
	слева	2	2,9	2	2,9	1	1,4



По данным МР-веносинусографии, у пациентов первой группы изолированный тромбоз был выявлен у 23 пациентов - 32,9% (95% ДИ 22,46-44,27), множественный у 47 пациентов - 67,1% (95% ДИ 55,73-77,54). По локализации тромба, наиболее часто отмечался тромбоз левого поперечного синуса - в 39 случаях 55,7% (95% ДИ 44,01-67,08) и верхнего сагиттального - в 29 случаях - 41,4% (95% ДИ 30,20-53,07), рисунок 2.

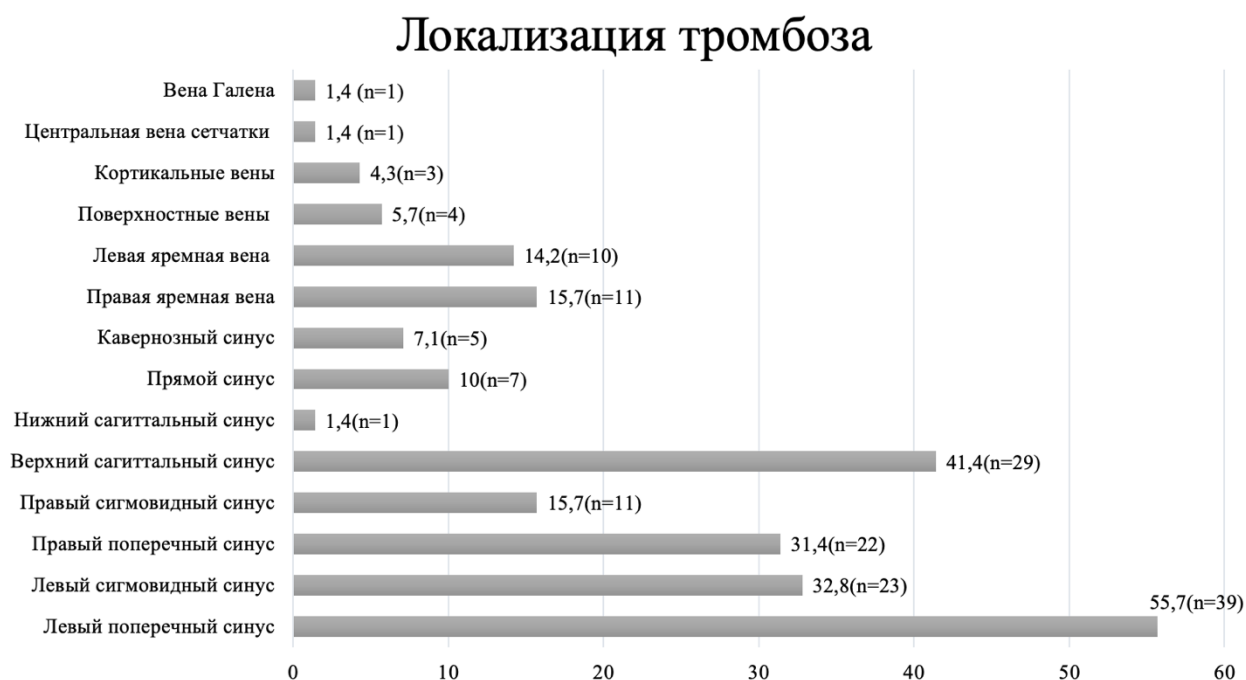


Рисунок 2 – Локализация тромбоза по данным МР-веносинусографии (n=70)

При сравнительном анализе пациентов со множественными тромбозами (67%), выявлено наиболее частое тромбообразование в пределах 2 синусов - у 19 (27,1%) пациентов (Рисунок 3).

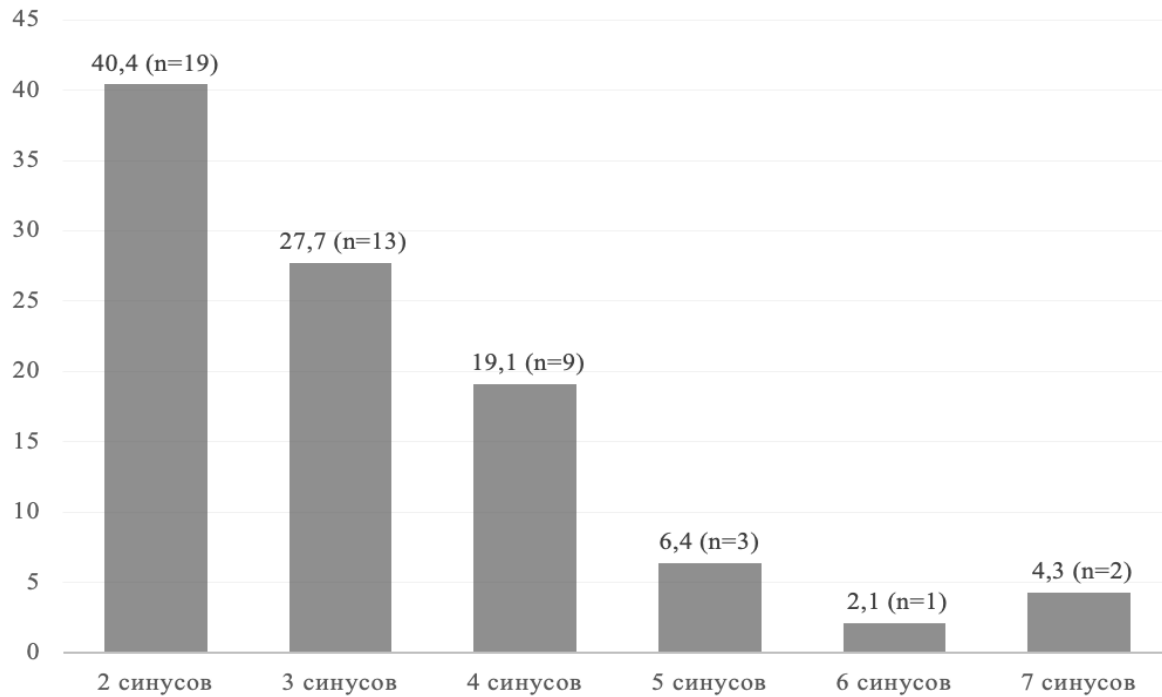


Рисунок 3 – Распространенность множественного тромбоза (n=47)

Таким образом, развитие венозного инсульта на фоне ЦВТ отмечалось в 45,7% случаях: ишемический у 18,6% пациентов, геморрагический у 16%, ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием и формированием гематомы у 17,1%. В 54,3 % случаях ЦВТ не сопровождался развитием острого нарушения мозгового кровообращения. По распространенности тромба, преимущественно выявлен множественный тромбоз (67,1% и 32,9%), с наиболее частым вовлечением в процесс тромбоза левого поперечного синуса.

### 3.3 Результаты нейровизуализационных методов исследования в последующие периоды ЦВТ и COVID-19

МРТ головного мозга пациентам первой группы была проведена в 61 (87%) случае. Помимо очаговых поражений в веществе головного мозга на фоне ЦВТ у пациентов первой группы в конце острого периода, были выявлены ряд других признаков. Неравномерно выраженное субарахноидальное пространство и его умеренное расширение по конвексимальной поверхности лобных и теменных долей, расценивающийся как симптом заместительной наружной гидроцефалии

отмечался у 24 пациентов - 39,3% (95% ДИ 27,51-51,76). Умеренное расширение боковых желудочков, расширение их рогов как признак внутренней заместительной гидроцефалии, наблюдался у 8 пациентов - 13,1% (95% ДИ 5,88-22,63), смешанная заместительная гидроцефалия у 15 пациентов - 24,6% (95% ДИ 14,70-36,09). Расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина по ходу перфорирующих артерий, перивентрикулярно и в области базальных ядер выявлялось у 44 пациентов - 72,1% (95% ДИ 60,27-82,55). Очаговые изменения вещества головного мозга дистрофического характера, имеющие различные формы, размерами 2-3 мм с преимущественной локализацией в лобных и теменных областях наблюдались у 24 пациентов - 39,3% (95% ДИ 27,51-51,76). У 4 пациентов - 6,6% (95% ДИ 1,79-14,12) была выявлена киста шишковидной железы, симптом «пустого» турецкого седла у 3 пациентов - 4,9% (95% ДИ 0,95-11,67), ретроцеребеллярная ликворная киста в 2 случаях - 3,3% (95% ДИ 0,33-9,20) и венозная ангиома у 3 пациентов - 4,9% (95% ДИ 0,95-11,67) случаях (Рисунок 4).

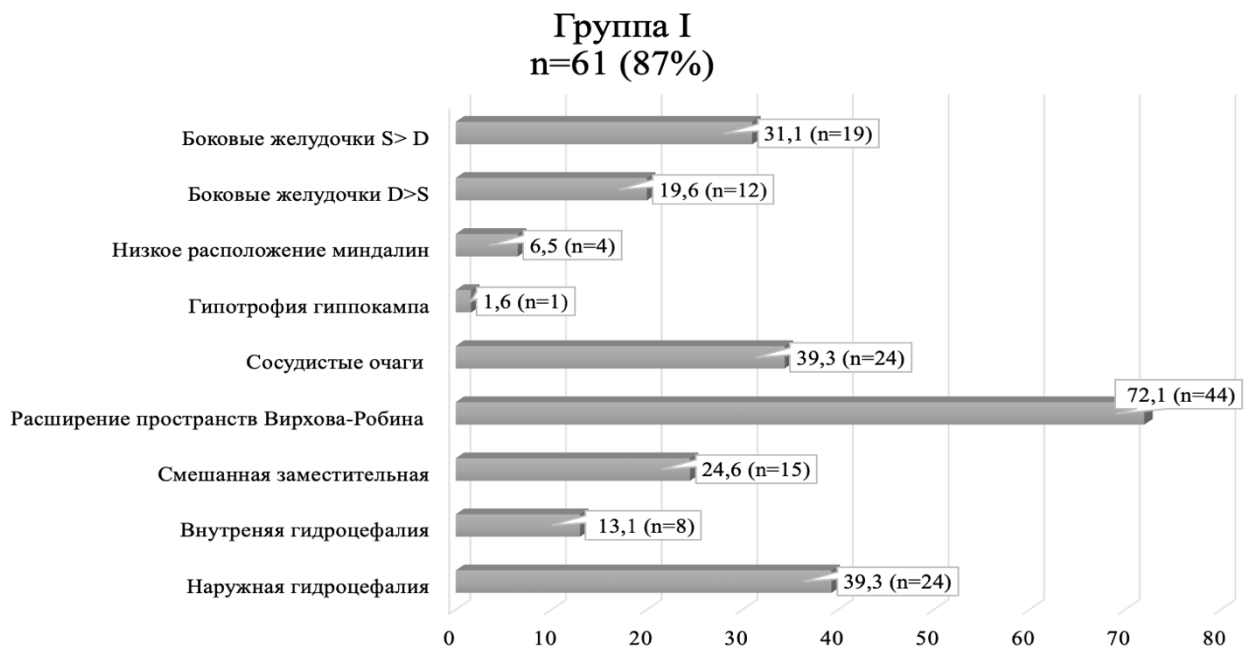


Рисунок 4 – Результаты МРТ-головного у пациентов первой группы

В связи с сохранением неврологической симптоматики (головная боль, головокружение, шум в голове, эпизоды панических атак) в рамках постковидного

синдрома у пациентов второй группы, после подписания добровольного информированного согласия, был проведен ряд исследований, в том числе комплексное нейровизуализационное обследование, МР-артериография, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи.

Так, МРТ головного мозга был проведен 44 (88%) пациентам второй группы из 50. Признаки гидроцефалии выявлены у 21 пациента - 47,7% (95% ДИ 33,26-62,34): наружная гидроцефалия (расширение наружных ликворных пространств) у 17 (38,6%), внутренняя у 2 (4,5%), смешанная заместительная также у 2 (4,5%) пациентов. Расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина отмечалось у 6 пациентов - 13,6% (ДИ 5,20-25,16). Сосудистые очаги дисциркуляторного характера у 12 пациентов - 27,3% (95% ДИ 15,31-41,26), гипотрофия гиппокампа в 1 случае - 2,3% (95% ДИ 0,00-8,73), низкое расположение миндалин у 2 пациентов - 4,5% (95% ДИ 0,44-12,51). Асимметрия боковых желудочков выявлена в 12 случаях - 27,3% (95% ДИ 15,31-41,26):  $D>S$  - в 7 (15,9%),  $S>D$  - у 5 (11,4%) случаях.

С целью оценки состояния магистральных артерий наблюдаемым пациентам была проведена МР-артериография (МРА). При этом оценивались наличие извитости в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах, состояния церебральной гемодинамики.

МРА сосудов головного мозга в первой группе была проведена 47 (67,1%) пациентам, во второй группе 41 (82%).

При распределении пациентов в зависимости от вариантов строения магистральных сосудов, статистически значимого различия не отмечалось ( $p>0,05$ ).

В первой группе S - образная извитость ВСА с 2 сторон была отмечена у 5 пациентов - 10,6% (95% ДИ 3,52- 20,88), С- образная извитость ВСА с 2 сторон наблюдалось в 4 случаях - 8,5% (95% ДИ 2,32-18,05). В одном случае - 2,1% (95% ДИ 0,00-8,09) обнаружилась S -образная извитость правой ВСА. С -образная извитость левой ВСА также встречалась в 1 случае - 2,1% (95% ДИ 0,00-8,09). В 2 случаях - 4,3% (95% ДИ 0,40-11,72) была выявлена С-образная извитость правой

ОСА, в 1 случае - 2,1% (95% ДИ 0,00-8,09) S- образная извитость ОСА с двух сторон.

Во второй группе патологическая извитость ВСА была выявлена у 14 пациентов - 34,1% (95% ДИ 20,55-49,12): S - образная в 9 (21,9%) случаях, C-образная в 5 (12,2%).

Отсутствие задней соединительной артерии у пациентов первой группы было выявлено в 7 случаях -14,8% (95% ДИ 6,28-26,37). При этом, в 3 случаях- 6,4% (95% ДИ 1,27-15,07) не визуализировались обе соединительные артерии. Левая задняя соединительная артерия отсутствовала у 2 пациентов - 4,3% (95% ДИ 0,43-11,88), правая также не визуализировалась в 2 случаях - 4,3% (95% ДИ 0,43-11,88). Во второй группе отсутствие задней соединительной артерии было отмечено у 8 пациентов -19,5% (95% ДИ 8,98-32,86): отсутствие левой соединительной артерии наблюдалось в 4 случаях - 9,8% (95% ДИ 2,71-20,63), правой ЗСоА в 3 случаях - 7,3% (95% ДИ 1,45-17,2). Двустороннее отсутствие визуализации ЗСоА наблюдалось лишь в 1 случае -2,4% (95% ДИ 0,00-9,22).

Задняя трифуркация ВСА в первой группе отмечалась у 4 пациентов - 8,5% (95% ДИ 2,32-18,05). При этом неполная задняя трифуркация правой ВСА была выявлена в 1 случае 2,1% (95% ДИ 0,00-8,09), неполная задняя трифуркация левой ВСА также отмечалась в 1 случае - 2,1% (95% ДИ 0,00-8,09). Полная задняя трифуркация ВСА наблюдалась в 2 случаях - 4,3% (95% ДИ 0,43-11,88): в первом случае задняя трифуркация левой ВСА, во втором - задняя трифуркация правой ВСА.

Во второй группе задняя трифуркация ВСА было выявлено у 6 пациентов - 14,6% (95% ДИ 5,60-26,89): неполная задняя трифуркация левой ВСА у 3 пациентов - 7,3% (95% ДИ 1,45-17,12), неполная задняя трифуркация правой ВСА в 2 случаях - 4,9% (95% ДИ 0,49-13,50), полная задняя трифуркация левой ВСА в 1 случае - 2,4% (95% ДИ 0,00-9,22).

Разомкнутый артериальный круг большого мозга в первой группе наблюдался у 11 пациентов - 23,4% (95% ДИ 12,54-36,42), во второй группе у 14 пациентов – 34,1% (95% ДИ 20,55-49,12), рисунок 5.

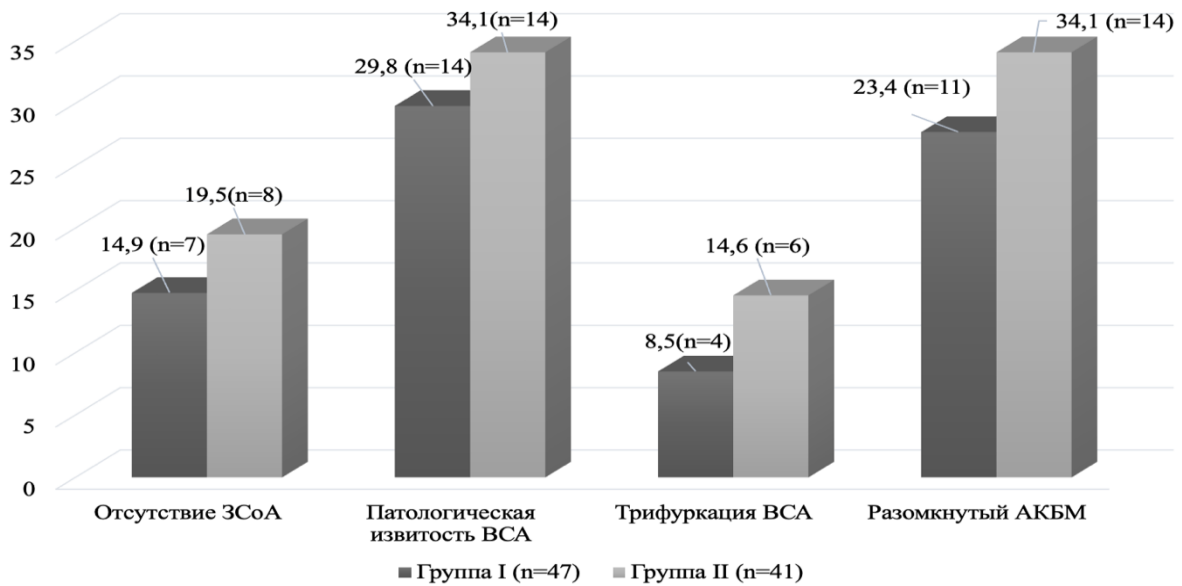


Рисунок 5 – Данные МРА сосудов головного мозга у обследуемых пациентов. Таким образом, при проведении МР-артериографии, варианты строения магистральных артерий (отсутствие ЗСоА, патологическая извитость ВСА, трифуркация ВСА, разомкнутый АКБМ) встречались с одинаковой частотой.

С целью оценки вариантов строения венозных синусов (наличия гипо/аплазий, пахионовых грануляций) всем пациентам первой группы (n=70, 100%) и 46 (92%) пациентам второй группы была проведена МР-веносинусография.

При сравнительном анализе вариантов строения венозных синусов, у пациентов обеих групп наиболее часто выявилась асимметрия поперечных синусов - D>S: в первой группе у 31 пациента - 44,3% (95% ДИ 32,92-55,99), во второй группе у 22 пациента - 47,8% (95% ДИ 33,66-62,13). При этом, гипоплазия левого поперечного синуса в первой группе отмечалась у 14 пациентов - 20% (95% ДИ 11,53-30,10), во второй группе у 8 пациентов - 17% (95% ДИ 7,95-29,56) - p>0,05 (Таблица 14, 15).

Таблица 14 – Сравнительная оценка частоты асимметрии венозных синусов у наблюдаемых групп

Асимметрия венозных синусов		Группа I (n = 70)		Группа II (n = 46)	
		абс.	%	абс.	%
Поперечные синусы	D>S	31	44,3	22	47,8
	S>D	10	14,3	11	23,9
Сигмовидные синусы	D>S	8	11,4	1	2,2
	S>D	2	2,9	-	-
Яремные вены	D>S	8	11,4	6	13
	S>D	4	5,7	2	4,3

Таблица 15 – Частота гипоплазии венозных синусов у наблюдаемых групп

Гипоплазия венозных синусов		Группа I (n = 70)		Группа II (n = 46)	
		абс.	%	абс.	%
Поперечные синусы	Правый (D)	3	4,3	2	4,3
	Левый (S)	14	20	8	17,4
Сигмовидные синусы	Правый (D)	3	4,3	1	2,2
	Левый (S)	8	11,4	-	-
Яремные вены	Правая (D)	2	2,9	6	13
	Левая (S)	3	4,3	2	4,3
Гипоплазия верхнего сагиттального синуса		1	1,4	1	2,2
Гипоплазия нижнего сагиттального синуса		1	1,4	-	-

Таким образом, при сравнительном анализе вариантов строения венозных синусов, у большинства пациентов выявилась асимметрия поперечных синусов - D>S и гипоплазия левого поперечного синуса, однако статистической разницы при этом не было выявлено.

### 3.4 Результаты инструментальных методов диагностики

Ультразвуковое сканирование сосудов головы и шеи проводилось 54 (77,1%) пациентам первой группы и 43 (86%) пациентам второй группы.

При сравнительной оценке показателей УЗИ сосудов головы шеи, в первой группе начальные признаки атеросклеротических изменений без гемодинамически значимых зон стенозирования выявлена у 20 пациентов - 37% (95% ДИ 24,73-50,19), из них 8 пациентов - 14,8% (95% ДИ 6,69-25,40) составили молодого возраста, 12 среднего - 22,2% (95% ДИ 12,23-34,14). Начальные признаки атеросклеротических изменений во второй группе отмечено в 13 случаях - 30,2% (95% ДИ 17,56-44,60), 9 из которых составили пациенты среднего возраста - 20,9% (95% ДИ 10,22-34,16).

Среди пациентов первой группы в 10 случаях - 18,5% отмечалось расширение позвоночных и яремных вен. Правосторонняя дилатация яремной вены отмечалось у 1 пациента - 1,9% (95% ДИ 0,00-7,20), левосторонняя в 2 случаях - 3,7% (95% 0,36-10,31). Расширение позвоночных и яремных вен с 2 сторон с незначительным увеличением скоростных показателей отмечалась в 3 случаях - 5,6% (95% ДИ 1,11-13,23). Расширение позвоночных вен с 2 сторон в горизонтальном положении было выявлено у 4 пациентов - 7,4% (95% ДИ 2,01-15,81). Признаки венозной дисциркуляции у пациентов второй группы была выявлена в 17 случаях - 39,5% (95% ДИ 25,57-54,36).

Таблица 16 – Данные УЗИ сосудов головы и шеи у наблюдаемых групп:

Виды аномалий		Группа I (n=54)		Группа II (n=43)	
		абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6
Извитость ПА	справа	3	5,6	2	4,7
	слева	2	3,7	2	4,7
	с 2 сторон	8	14,8	4	9,3
Отклонение основной артерии		3	5,6	8	18,6
Извитость основной артерии и ПА с 2 сторон		1	1,9	-	-



Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6
Гипоплазия ПА	справа	6	11,1	6	13,9
	слева	6	11,1	5	11,6
	с 2 сторон	1	1,9	1	2,3
Асимметрия ПА	справа	7	12,9	10	23,3
	слева	6	11,1	9	20,9
Начальные признаки атеросклеротических изменений без гемодинамически значимых стенозов		20	37	13	30,2

На рисунке 6 представлена локализация извитости позвоночных артерий по сегментам: V1- от устья до вхождения в канал поперечных отростков шейных позвонков, V2- до выхода из отверстия поперечного отростка второго шейного позвонка, V3- до вхождения в полость черепа, V4- до слияния правой и левой позвоночных артерий в основную артерию на нижней поверхности продолговатого мозга или моста (Рисунок 6):

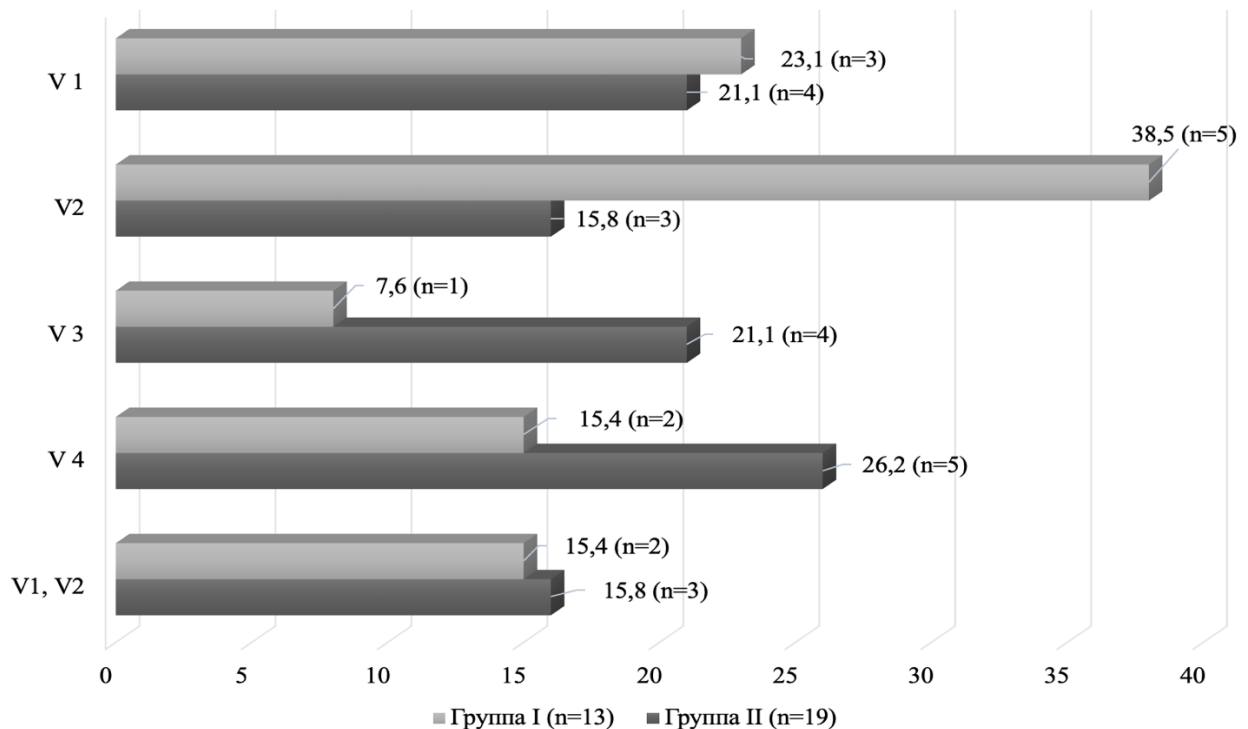


Рисунок 6 – Локализация извитости сегментов позвоночных артерий у наблюдаемых групп

Таким образом, при сравнительном анализе частоты локализации патологической извитости в наблюдаемых группах достоверных статистических различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

### 3.5 Результаты лабораторной диагностики

Молекулярно-генетическое исследование включало в себя изучение полиморфизмов системы гемостаза и метионин - гомоцистеинового обмена. Распределение пациентов с полиморфизмами генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена в зависимости от пола приведено в таблице 17.

Таблица 17 – Распределение пациентов с полиморфизмами генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена в зависимости от пола

Поли - морфизмы генов	Системы гемостаза					Метионин-гомоцистеинового обмена				
	Общее число	Мужчины		Женщины		Общее число	Мужчины		Женщины	
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
Группы	98					84				
Группа I	53	21	39,6	32	60,4	44	17	38,6	27	61,4
Группа II	45	25	55,6	20	44,4	40	22	55	18	45

Ингибитор активатора плазминогена PAI. При анализе полиморфизмов в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI -1-675 5G>4G) установлено, что генотипы (-5G/4G, 4G/4G), связанные с риском развития тромбоза, достоверно чаще встречались в первой группе (n=28 пациентов) - 52,8% (95% ДИ 39,42-65,98), в сравнении со второй группой (n=14 пациентов) - 31,1% (95% ДИ 18,57-45,23), соответственно (Pearson –  $p=0,0304$ ; Yets  $p=0,04996$ ). Частота гетерозиготных генотипов - 675 (5G/4G) у пациентов первой группы при этом составила 18,9% (95% ДИ 9,61-30,43), во второй группе 20% (95% ДИ 9,75-32,75) и не была

статистически значима (Pearson  $p=0,8877$ ; Yets  $p=0,9084$ ). Однако, при сопоставлении гомозиготных по минорному аллелю генотипов - 675 (4G/4G), выявились статистически значимые различия – 33,9% (95% ДИ 21,89-47,07) и 11,1% (95% ДИ 3,70-21,80) - Pearson  $p=0,0078$ ; Yets –  $p=0,0155$ . Носители гомозиготного «нейтрального» генотипа PAI - 1-675 (5G/5G) напротив, чаще встречались у пациентов второй группы, в сравнении с первой группой: 68,9% (95% ДИ 54,77-81,43) и 47,2% (95% ДИ 34,02-60,58), однако статистически не были значимы ( $p>0,05$ ), таблица 18.

Таблица 18 – Сравнительная оценка полиморфизмов ингибитора активатора плазминогена (PAI)

Полиморфизмы генов	Ингибитор активатора плазминогена PAI					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
Группы		5G	4G	-675 (5G/5G) абс. (%)	-675 (5G/4G) абс. (%)	-675 (4G/4G) абс. (%)
Группа I	53	60 (57%)	46 (43%)	25 (47,2%)	10 (18,9%)	18 (33,9%) *
Группа II	45	71 (79%)	19 (21%)	31 (68,9%)	9 (20%)	5 (11,1%)

Примечание: \* $p<0,05$  со второй группой

Полиморфизм в гене ITGB3, кодирующем интегрин (тромбоцитарный рецептор к фибриногену). Частота патологических генотипов, связанных с риском тромбоза, у пациентов первой группы, в сравнении со второй группой преобладала: (n=20) - 37,7% (95% ДИ 25,25-51,03) и (n=9) - 20% (95% ДИ 9,75-32,79), но статистически значимой разницы не было выявлено (Pearson -  $p=0,0552$ , Yets -  $p=0,0901$ ). При сопоставлении гетеро - и гомозиготных генотипов также достоверной разницы не наблюдалось (Pearson -  $p=0,0705$ , Yets -  $p=0,1144$ ), таблица 19.

Таблица 19 – Сравнительная оценка полиморфизмов в гене ITGB3, кодирующем интегрин

Полиморфизмы генов	Тромбоцитарный рецептор к фибриногену (ITGB3)					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
Группы		Т	С	1565 (Т/Т)	1565 (С/Т)	1565 (С/С)
	абс. (%)			абс. (%)	абс. (%)	
Группа I	53	84 (54%)	22 (21%)	33 (62,3%)	18 (33,9%)	2 (3,8%)
Группа II	45	80 (89%)	10 (11%)	36 (80%)	8 (17,8%)	1 (2,2%)

Полиморфизм в гене фибриногена бета FGB: - 455 G>A. Анализ полиморфизмов FGB-455 G>A, выявил статистически значимые различия между наблюдаемыми группами, при общем сопоставлении полиморфизмов гена кодирующем фибриноген.

Так, частота полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбообразования, в первой группе наблюдалась у 21 пациентов - 39,7% (95% ДИ 26,97-52,98), во второй группе у 6 пациентов - 13,3% (95% ДИ 5,07-24,64), соответственно (Pearson -  $p=0,0064$ , Yets- $p=0,0125$ ). При этом гетерозиготное носительство - 455 (G/A) в первой группе наблюдалось в 32,1% случаях (95% ДИ 20,33-45,16), а во второй группе у 8,9% пациентов (95% ДИ 2,44-18,94) - Pearson -  $p=0,0091$ , Yets- $p=0,0185$ . Гомозиготные генотипы (A/A) встречались у 7,5% пациентов первой группы (95% ДИ 2,03-16,04) и у 4,4% пациентов второй группы (95% ДИ 0,43- 12,24), но статистически не были значимы. Статистического различия при распределении «нейтрального» генотипа -455 (G/G) между первой группой 60,4% (95% ДИ 47,02-73,03) и второй группой 86,7% (95% ДИ 75,36-94,93) также не было выявлено -  $p>0,05$ , таблица 20.

Таблица 20 – Сравнительная оценка полиморфизм в гене фибриногена бета FGB: -455 G>A

Полиморфизмы генов	Полиморфизм в гене фибриногена бета FGB: -455 G>A					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
Группы		G	A	-455 (G/G)	-455 (G/A)	-455 (A/A)
	абс. (%)			абс. (%)	абс. (%)	
Группа I	53	82 (77%)	24 (23%)	32 (60,4%)	17 (32,1%) *	4 (7,5%)
Группа II	45	82 (91%)	8 (9%)	39 (86,7%)	4 (8,9%)	2 (4,4%)

Примечание: \* $p < 0,01$  со второй группой

Полиморфизм гена интегрин альфа (гликопротеин Gp1a) ITGA2: 807 C>T. Патологические генотипы полиморфизмов C807T гена ITGA2 (рецептор тромбоцитов для коллагена) в первой группе встречались у 19 пациентов 35,8% (95% ДИ 23,56-49,06), во второй группе у 14 пациентов - 31,1% (95% ДИ 18,57-45,23), но не были статистически значимы - Pearson -  $p = 0,7943$ , Yets- $p = 0,9619$ .

При оценке каждого генотипа в гене ITGA2 (C/C, C/T, T/T) по отдельности между группами, также статистически значимых различий не наблюдалось - $p > 0,05$  (Таблица 21).

Таблица 21- Сравнительный анализ полиморфизмов гена интегрина альфа  
(гликопротеин Gp1a) ITGA2: 807 C>T

Полимор- физмы генов	Интегрин альфа (гликопротеин Gp1a) ITGA2					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
		С	Т	-807 (С/С)	-807 (С/Т)	-807 (Т/Т)
Группы				абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Группа I	53	82 (77%)	24 (23%)	34 (64,2%)	14 (26,4%)	5 (9,4%)
Группа II	45	72 (80%)	18 (20%)	31 (68,9%)	10 (22,2%)	4 (8,9%)

При исследовании гена протромбина F2: 20210 G>A. Как видно из таблицы 28, большая часть пациентов в обеих группах: в первой - 96,2% (95% ДИ 89,45-99,62), во второй группе - все пациенты имели генотипы (G/G), не связанные с риском тромбообразования. Гетерозиготный генотип (G/A) встречался лишь у 3,8% пациентов (95% ДИ 0,38-10,55) первой группы. Гомозиготных по минорному аллелю генотипов (A/A) ни в одной из групп обнаружено не было (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительный анализ полиморфизмов гена протромбина F2: 20210  
G>A

Полимор- физмы генов	Протромбин F2: 20210 G>A					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	20210 (G/G)	20210 (G/A)	20210 (A/A)
Группы				абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Группа I	53	104 (98%)	2 (2%)	51 (96,2%)	2 (3,8%)	0 (0%)
Группа II	45	90 (100%)	0 (0%)	45 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Ген активированного фактора XIII (фибриназа) FXIIIА1: 103 G>T. При общем распределении генотипов активированного фактора XIII (фибриназа) FXIIIА1: 103 G>T между группами, статистически значимых различий не наблюдалось (Pearson -  $p=0,9185$  Yets- $p=0,9079$ ). Гетерозиготное носительство в первой и второй группах встречалось почти с одинаковой частотой: 22,7% (95% ДИ 12,46-34,71) и 24,4% (95% ДИ 13,11-37,86) - Pearson - $p=0,8338$ , Yets- $p=0,9866$ . Гомозиготные генотипы незначительно преобладали в первой группе: 9,4% (95% ДИ 3,10-18,62) и 6,7% (95% ДИ 1,33-15,74), соответственно (Pearson - $p=0,6185$ , Yets 0,8978), таблица 23.

Таблица 23 – Сравнительная оценка гена активированного фактора F13 34 G>T

Полиморфизмы генов	Ген активированного фактора F13 34 G>T					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	T	34 (G/G) абс. (%)	34 (G/T) абс. (%)	34 (T/T) абс. (%)
Группы						
Группа I	53	84 (79%)	22 (21%)	36 (67,9%)	12 (22,7%)	5 (9,4%)
Группа II	45	73 (81%)	17 (19%)	31 (68,9%)	11 (24,4%)	3 (6,7%)

Ген фактора F7: 10976 G>A. Анализ протективного гена фактора F7: 10976 G>A, при общем сопоставлении генотипов между наблюдаемыми группами статистического различия также не показал (Pearson- $p=0,0797$ , Yets- $p=0,1414$ ). При сопоставлении отдельных генотипов установлено, что частота гетерозиготных генотипов преобладали у пациентов второй группы, в сравнении с первой группой: 22,2% (95% ДИ 11,41-35,35) и 9,4% (95% ДИ 3,10-18,62), однако эти различия статистически не значимы (Pearson- $p=0,07997$ , Yets- $p=0,1414$ ). Гомозиготных генотипов ни в одной из групп отмечено не было (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительная оценка частоты полиморфизма гена фактора F7:  
10976 G>A

Полиморфизмы генов	Ген фактора F7: 10976 G>A					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	T	10976 (G/A) абс. (%)	10976 (G/A) абс. (%)	10976 (A/A) абс. (%)
Группы						
Группа I	53	101 (95%)	5 (5%)	48 (90,6%)	5 (9,4%)	0 (0%)
Группа II	45	80 (89%)	10 (11%)	35 (77,8%)	10 (22,2%)	0 (0%)

Полиморфизмы фактора F V Leiden 1691 G>A, встречались также редко. При общем сопоставлении полиморфизмов между группами статистически значимых различий не наблюдалось (Pearson  $p=0,3544$ , Yets- $p=0,9344$ ). Гетерозиготное носительство (G/A) данного гена отмечалось у 1,9% пациентов первой группы (95% ДИ 0,00-7,07), а в группе сравнения данный полиморфизм не был выявлен. Гомозиготные генотипы (A/A) также не обнаружены ни в одной из групп (Таблица 25).

Таблица 25 – Сравнительный анализ полиморфизма F V Leiden 1691 G>A

Полиморфизмы генов	Фактор F V Leiden 1691 G>A					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
		G	A	1691 (G/G) абс. (%)	1691 (G/A) абс. (%)	1691 (A/A) абс. (%)
Группы						
Группа I	53	103 (99%)	1 (1%)	52 (98,1%)	1 (1,9%)	0 (0%)
Группа II	45	90 (100%)	0 (0%)	45 (100%)	0 (0%)	0 (0%)



Характеристика полиморфизмов в генах метионин-гомоцистеинового обмена у обследуемых пациентов.

Полиморфизм в гене метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR:677 C>T. При общем распределении патологических генотипов, отмечались статистически значимые различия между первой и второй группами: (n=34) - 77,3% (95% ДИ 63,92-88,32) и (n=12) - 30% (95% ДИ 16,98-44,93) - Pearson  $p=0,000014$ , Yets  $p=0,00004$ . Сопоставление гетерозиготных генотипов также показало достоверную разницу между первой и второй группами: 59,1% (95% ДИ 44,39- 73,02) и 25% (95% ДИ 12,99-39,40), соответственно - Pearson  $p=0,001614$ , Yets  $p=0,0034$ . Однако, достоверной разницы при распределении гомозиготных генотипов этого гена в первой и второй группах выявлено не было - 18,2% (95% ДИ 8,34-30,81) и 5% (95% ДИ 0,50-13,79), соответственно (Pearson  $p=0,062$ , Yets  $p=0,1270$ ), таблица 26.

Таблица 26 – Сравнительная характеристика полиморфизмов гена метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR:677 C>T у обследуемых пациентов

Полиморфизмы генов	MTHFR:677 C>T					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
Группы		С	Т	Ala222Val 1 (C/C)	Ala222Val (C/T)	Ala222Val (T/T)
				абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Группа I	44	46 (52%)	42 (48%)	10 (22,7%)	26 (59,1%)*	8 (18,2%)
Группа II	40	66 (83%)	14 (17%)	28 (70%)	10 (25%)	2 (5%)

Примечание: \* $p<0,01$  со второй группой

Полиморфизм в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR:66 A>G. При общем распределении и сравнении каждого генотипа по отдельности патологических аллелей статистически значимого различия между первой и второй группами не выявлено 27,3% (95% ДИ 15,31-41,26) и 12,5% (95% ДИ 4,20-24,37) - Pearson  $p=0,0924$ , Yets  $>0,1582$  (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительная оценка полиморфизмов в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR:66 A>G

Полиморфизмы генов	MTRR:66 A>G					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
Группы		A	G	Пе22Met (A/A)	Пе22Met (A/G)	Пе22Met (G/G)
	абс. (%)			абс. (%)	абс. (%)	
Группа I	44	73 (83%)	15 (17%)	32 (72,7%)	9 (20,5%)	3 (6,8%)
Группа II	40	75 (94%)	5 (6%)	35 (87,5%)	5 (12,5%)	0 (0%)

Полиморфизм в гене метионин-синтазы MTR 2756 A>G. При анализе полиморфизмов в гене метионин-синтазы MTR: 2756 A>G, выяснилось преобладание патологических генотипов в гетерозиготной форме в первой группе, в сравнении со второй группой: 27,3% (95% ДИ 15,31-41,26) и 10% (95% ДИ 2,76-21,05) -Pearson  $p=0,0441$ ,  $Yets<0,0827$  (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительная оценка полиморфизмов в гене метионин-синтазы MTR: 2756 A>G

Полиморфизмы генов	MTR: 2756 A>G					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
Группы		A	G	Asp919Gly (A/A)	Asp919Gly (A/G)	Asp919Gly (G/G)
	абс. (%)			абс. (%)	абс. (%)	
Группа I	44	76 (86%)	12 (14%)	32 (72,7%)	12 (27,3%)*	0 (0%)
Группа II	40	76 (95%)	4 (5%)	36 (90%)	4 (10%)	0 (0%)

Примечание: \* $p<0,05$  со второй группой

Полиморфизм МТНFR: 1298A>C. При общем распределении патологических генотипов, а также при сравнении гетеро-и гомозиготных генотипов по отдельности статистической разницы не получено ( $p>0,05$ ), таблица 29.

Таблица 29 – Сравнительная оценка полиморфизмов в гене метилен-тетрагидрофолат- редуктазы МТНFR: 1298A>C

Полиморфизмы генов	МТНFR: 1298A>C					
	Общее число	Частота аллеля		Частота генотипа		
		А	С	Glu429Ala (A/A)	Glu429Ala (A/C)	Glu429Ala (C/C)
Группы				абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Группа I	44	68 (77%)	20 (23%)	29 (65,9%)	10 (22,7%)	5 (11,4%)
Группа II	40	65 (81%)	15 (19%)	28 (70%)	9 (22,5%)	3 (7,5%)

Следует отметить, что в первой группе сочетание 2 полиморфизмов в генах системы гемостаза и метионин -гомоцистеинового обмена отмечалось у 4 (7,5%) пациентов, 3 генов- у 9 (17%), 4 генов – у 4 (7,5%), 5 генов- у 7 (13,2%), 6 генов- у 3 (5,7%), 7 генов у 1 (1,9%) пациента. Во второй группе чаще встречались полиморфизмы 2 генов – у 19 (42,2%) пациентов, 3 генов – у 6 (13,3%), 4 генов у одного (2,2%). Сочетание 5 и более полиморфизмов во второй группе не наблюдалось.

При определении уровня гомоцистеина, повышенное значение гомоцистеина, ( $17,6\pm 6,6$  мкмоль/л) было отмечено у пациентов первой группы ( $p<0,001$ ) (Таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительный характеристика уровня гомоцистеина у наблюдаемых групп

Группы	Основная группа (n=53)	Группа сравнения (n=45)	p
Значения	мкмоль/л (M±sd)		
Концентрация гомоцистеина	17,6±6,6	9,7±2,1	0,001

Через 3 месяца, на фоне соответствующей терапии отмечалось снижение концентрации гомоцистеина до  $8 \pm 5$  [7,7; 9,6] мкмоль/л.

Таким образом, среди пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 отмечено преобладание полиморфизмов, связанных с риском тромбоза. Полиморфизмы генов системы гемостаза: ген ингибитор активатора плазминогена- PAI (в гомозиготном по минорному аллелю генотипу) отмечен у 18 (33,9%) и 5 (11,1%) -  $p < 0,05$ , полиморфизм гена кодирующем фибриноген (FGB) в гетерозиготном состоянии у 17 (32,1%) и 4 (8,9%) -  $p < 0,01$ . Полиморфизмы метионин-гомоцистеинового обмена - MTR A>G 2756 в гетерозиготном состоянии у 12 (27,3%) и 4 (10%) -  $p < 0,05$ , MTHFR 677 C>T в гетерозиготном состоянии у 26 (59,1%) и 10 (25%)-  $p < 0,05$ .

### 3.6 Лечебно-диагностический алгоритм при ЦВТ на фоне COVID-19

Широкая вариабельность клинических симптомов (от головной боли до отека головного мозга с последующим дислокационным синдромом) и отсутствия патогномичных именно для ЦВТ клинических проявлений, особенно в период пандемии COVID-19, при котором наличие общемозговых симптомов ЦВТ могут восприниматься как проявления COVID-19 еще больше затрудняет верификацию ЦВТ и требует комплексного подхода. При подозрении ЦВТ на МСКТ- головного мозга, с учетом данных анамнеза, факторов риска (транзиторные и постоянные), генетической предрасположенности к тромбозам и возраста пациента (особенно молодой и средний возраст), необходимо проведение МСКТ - с введением

контраста, МР-веносинусографии и МРТ-головного мозга (для уточнения очагового поражения) с целью окончательной верификации диагноза ЦВТ. Лабораторные методы диагностики позволят уточнить причинно-следственную связь развития ЦВТ на фоне COVID-19. Целесообразное использование ниже приведенного алгоритма позволит проведению последовательных диагностических методов исследования (нейровизуализационных, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических) и назначению соответствующей терапии (Рисунок 7).

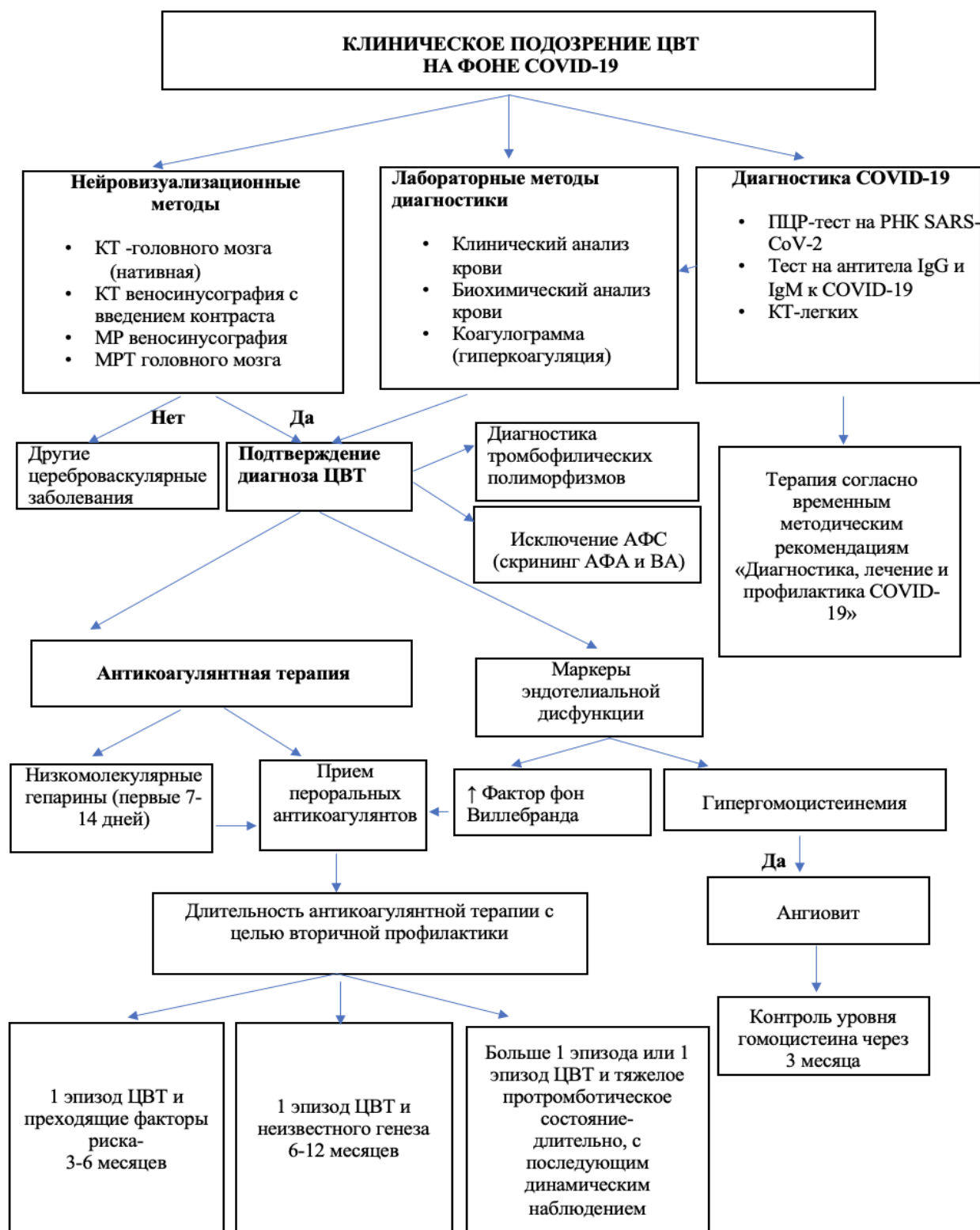


Рисунок 7 – Лечебно-диагностический алгоритм при ЦВТ на фоне COVID-19

Таким образом, лечебно-диагностический алгоритм, адаптированный в условиях пандемии COVID-19 обеспечивает поэтапное проведение комплексного обследования, включая нейровизуализационное исследование (мультиспиральной

компьютерной томографии, МСКТ - с контрастированием, магнитно-резонансной томографии головного мозга и МР-веносинусографии), лабораторно-инструментальное и генетическое обследование, с учетом клинических и анамнестических данных, что позволит своевременно верифицировать ЦВТ и немедленно начать антикоагулянтную терапию.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

### 4.1 Динамика лабораторных показателей в остром и в последующих периодах ЦВТ и COVID-19 в обследуемых группах

Терапия COVID-19 у пациентов обеих групп соответствовала актуальным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Антикоагулянтную терапию в первой группе получили все пациенты (100%). Во второй группе 17 (34%) и в большинстве случаев это были пациенты среднего возраста, с наличием сердечно-сосудистых факторы риска тромбоза.

Оценка антикоагулянтной терапии в первой группе был проведен у 53 (75,7%) пациентов первой группы (Таблица 31).

Таблица 31 – Распределение пациентов первой группы в зависимости от принимаемых антикоагулянтов

Антикоагулянт	Группа I (n=53)		
	абс.	%	М : Ж
АВК (варфарин)	11	20,8	4:7
Ривароксабан (ксарелто)	15	28,2	4:11
Апиксабан (эликвис)	16	30,2	7:9
Дабигатран (прадакса)	11	20,8	3:8

Необходимо отметить, что на фоне антикоагулянтной терапии у всех пациентов первой группы к концу острого периода ЦВТ (21 сутки) отмечался выраженный регресс острой неврологической симптоматики, с сохранением остаточных патологических пирамидных рефлексов, координаторных нарушений и расстройств чувствительной сферы.

На фоне проведенной терапии COVID-19, отмечалось значительное улучшение лабораторных показателей к концу острого периода (ЦВТ и COVID-19) у пациентов обеих групп.



В остром периоде COVID-19 и ЦВТ у пациентов обеих групп отмечалось снижение абсолютного числа лимфоцитов (референсный интервал:  $1,2 - 3,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и их увеличение в последующие периоды. При этом, во второй группе, в остром периоде COVID-19 лимфопения отмечалась чаще, чем в первой группе:  $1,1 \pm 0,6$  [0,84; 1,8] и  $1,4 \pm 0,8$  [0,9; 1,9], но статистической разницы выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При сравнительном анализе абсолютного числа лимфоцитов внутри каждой группы по отдельности, в остром и в последующие периоды, выявлены статистически значимые различия. Так, в первой группе, в остром периоде абсолютное число лимфоцитов равнялось  $1,4 \pm 0,8$  [0,9; 1,9], но в последующие периоды наблюдалось его повышение до  $2,6 \pm 0,6$  [1,5; 2,52], соответственно -  $p < 0,001$ . Во второй группе, количество лимфоцитов в остром периоде составило  $1,1 \pm 0,6$  [0,84; 1,8], в последующие периоды  $2,2 \pm 0,7$  [1,69; 2,91] -  $p < 0,001$ , рисунок 8.

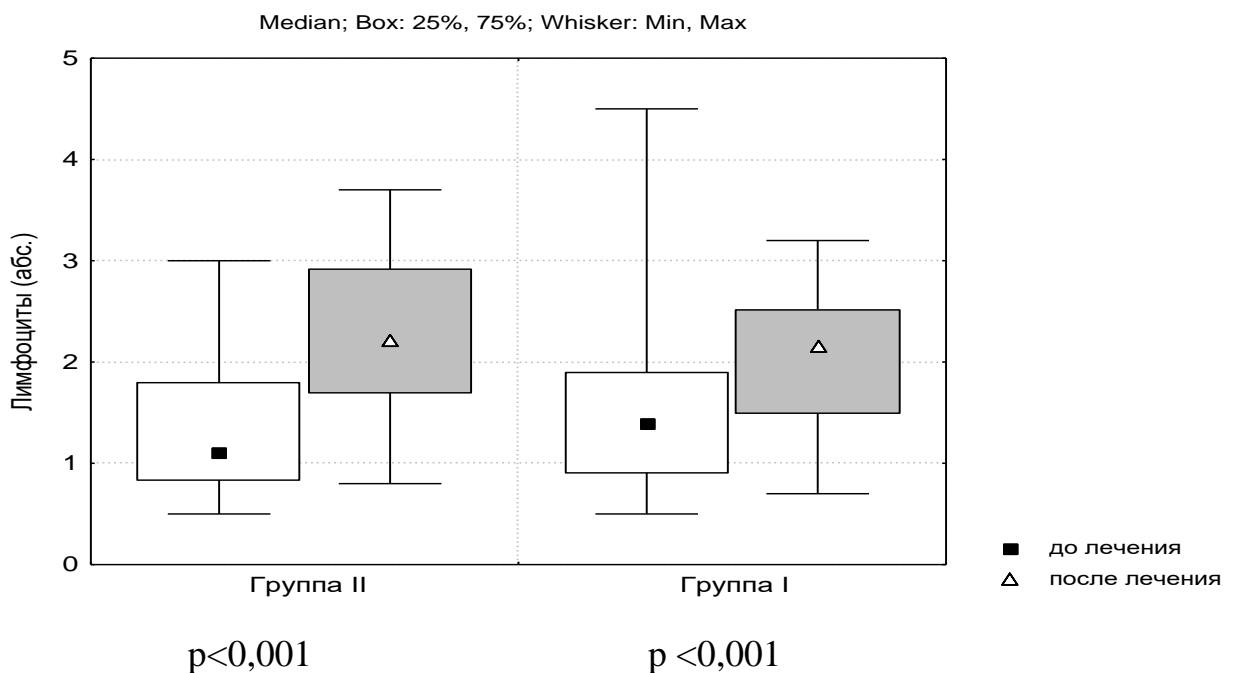


Рисунок 8 – Сравнительная оценка абсолютного числа лимфоцитов у наблюдаемых групп в остром и последующие периоды COVID-19

Количество тромбоцитов (референсный интервал:  $180 - 400 \times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов первой группы, в остром периоде ЦВТ составило  $257 \pm 81,8$  [208; 294], в последующие периоды отмечалось его нарастание до  $304 \pm 100$  [207; 362] -  $p < 0,0008$ . Во второй группе, в остром периоде COVID-19 количество тромбоцитов

было равно  $251 \pm 93$  [199; 287], в другие периоды также наблюдалось его увеличение до  $349 \pm 134$  [290; 436] -  $p < 0,0001$ . Примечательным является то, что при сравнении количества тромбоцитов между группами выявилось статистически значимое различие по нарастанию числа тромбоцитов в последующих периодах COVID-19 в первой и второй группе:  $304 \pm 100$  [207; 362] и  $349 \pm 134$  [290; 436], соответственно -  $p < 0,0385$  (Рисунок 9).

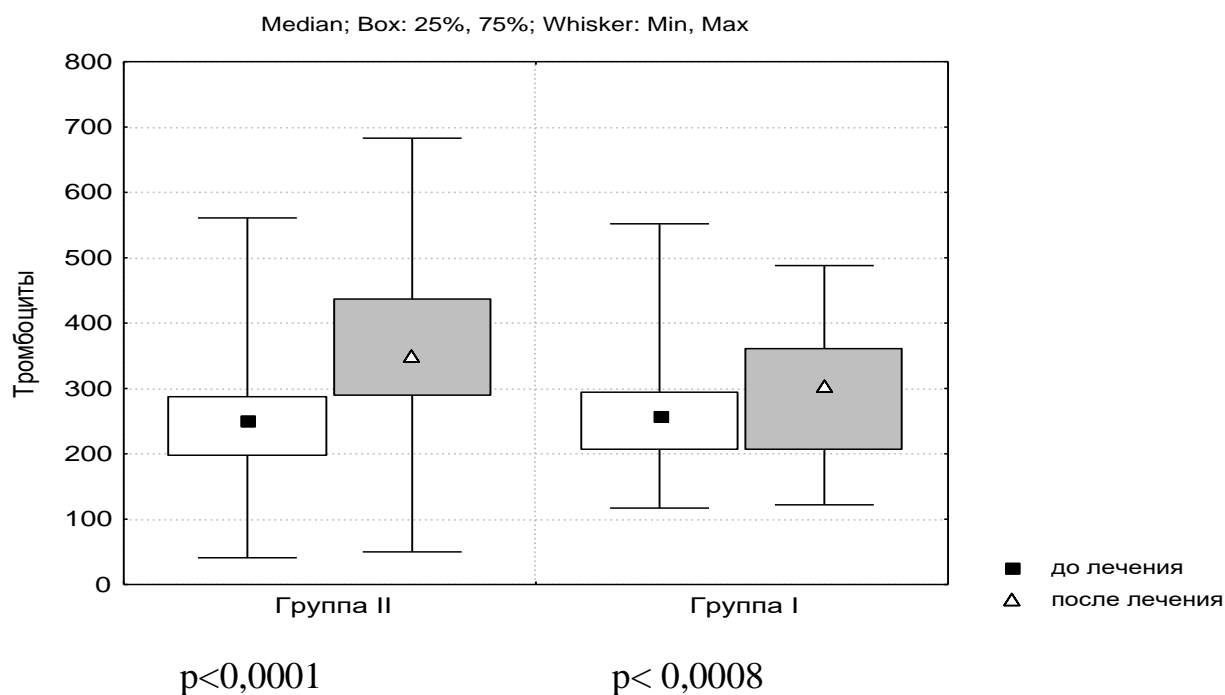


Рисунок 9 – Сравнительная оценка количества тромбоцитов у наблюдаемых групп в остром и последующие периоды COVID-19

Уровень СОЭ (референсный интервал: 2-15 мм/ч) в остром периоде также был повышен у пациентов обеих групп, но в последующие периоды отмечалось его снижение. Так, в первой группе, в остром периоде ЦВТ уровень СОЭ был равен  $18 \pm 16$  [10; 30] мм/ч, в другие периоды отмечалось его снижение до  $10 \pm 8$  [3; 15] мм/ч -  $p < 0,0001$ . Во второй группе, в остром периоде COVID-19 уровень СОЭ был равен  $47,5 \pm 32$  [33; 70], в последующие периоды -  $23 \pm 15$  [16; 32]  $p < 0,0001$ . При сравнительном анализе СОЭ между первой и второй группами, выявлены статистически значимые различия как в остром -  $18 \pm 16$  [10; 30] мм/ч и  $47,5 \pm 32$  [33;

70]мм/ч-  $p < 0,001$ ; так и в последующие периоды:  $10 \pm 8$  [3; 15]мм/ч и  $23 \pm 15$  [16; 32]мм/ч, соответственно  $p < 0,001$  (Рисунок 10).

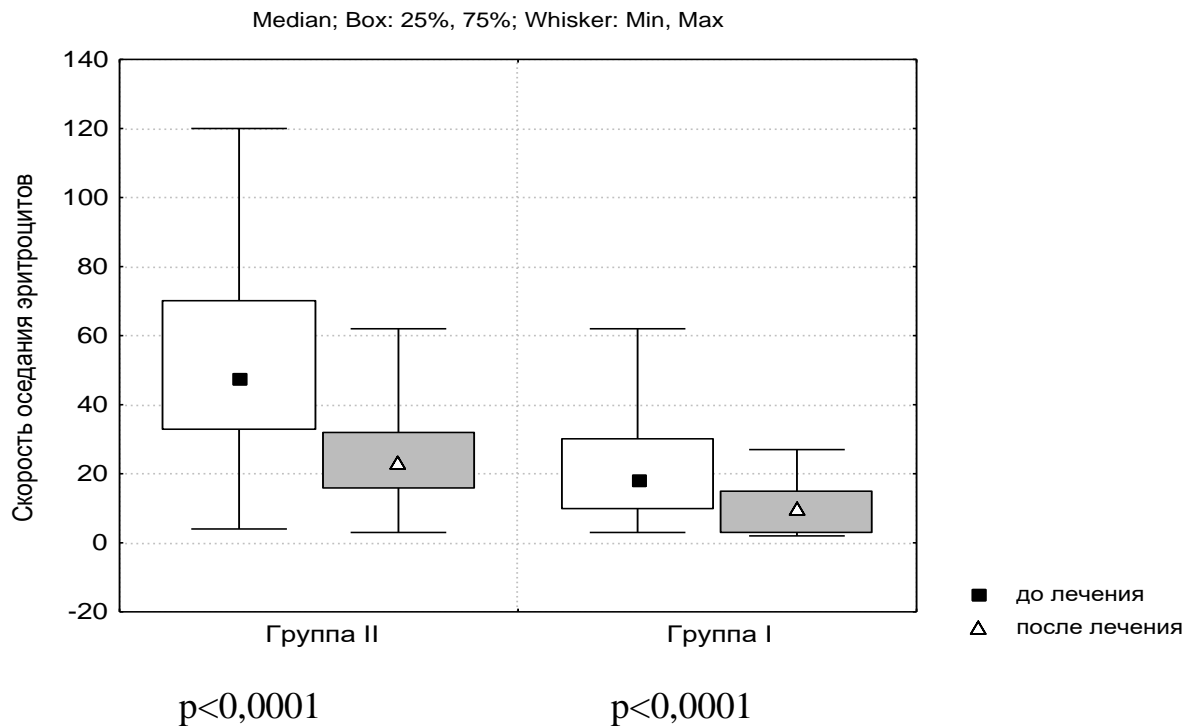


Рисунок 10 – Сравнительная оценка уровня СОЭ у наблюдаемых групп в остром и последующие периоды COVID-19

В биохимическом анализе крови, у пациентов обеих групп в остром периоде был повышен уровень С-реактивного белка (0-1 мг/л). Так, в первой группе, в остром периоде ЦВТ уровень СРБ равнялся  $4 \pm 17$  [2; 16], а в последующие периоды отмечалось его снижение до  $1,96 \pm 3,3$  [0,51; 3,5] -  $p < 0,0009$ . Во второй группе, в остром периоде COVID-19, среднее значение СРБ составило  $4,86 \pm 9$  [1,24; 12,6], в последующие периоды, на фоне терапии, также отметилось его снижение -  $0,64 \pm 4$  [0,17; 2,5] -  $p < 0,001$ . При сравнении уровня СРБ между первой и второй группами, статистически значимых различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ), рисунок 11.

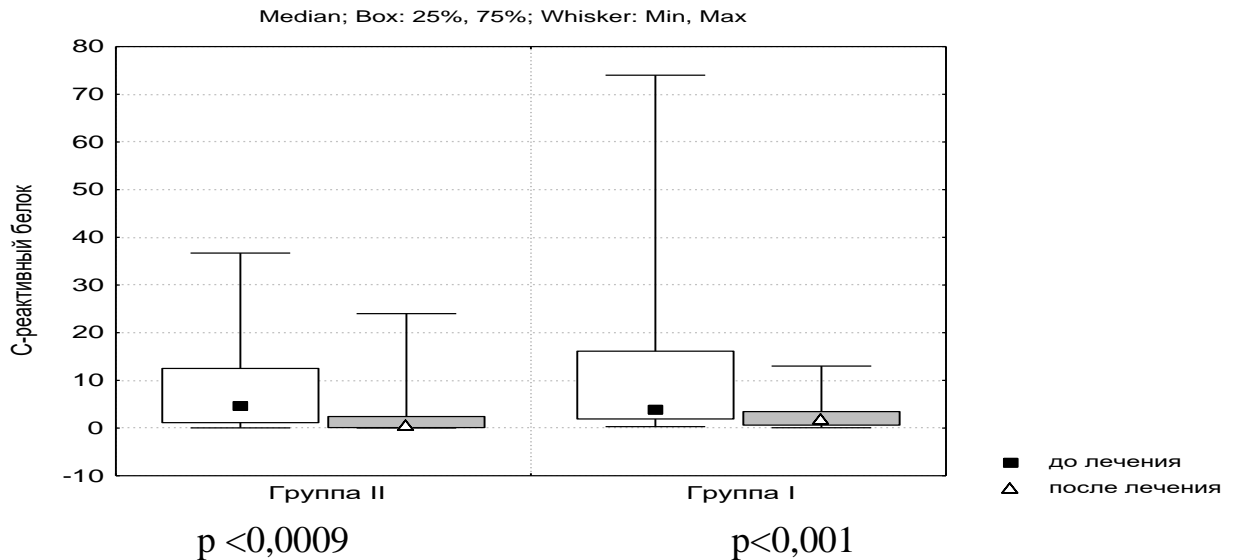


Рисунок 11 – Сравнительная оценка уровня СРБ у наблюдаемых групп в остром и последующие периоды COVID-19

Уровень Д-димера (референсный интервал 0.00 - 232.00 нг/мл) в остром периоде ЦВТ у пациентов первой группы составил 321 [244; 653] нг/мл, во второй группе в остром периоде COVID-19- 283 [189; 533] нг/мл-  $p < 0,05$ .

Динамическая оценка уровня фибриногена (референсный интервал 2,0 -3,9 г/л) была проведена у 30 пациентов первой группы. Так, в остром периоде ЦВТ уровень фибриногена составил  $3,69 \pm 1,70$  [3,1; 5;39], а в последующие периоды отмечалось его снижение –  $3,2 \pm 0,85$  [2,48; 3,8].

Уровень антитромбина оценивался у 53 (75,7%) пациентов первой группы и среднее его значение составило -  $103,6 \pm 14\%$  [94,3;112]. Дефицита антитромбина у наблюдаемых пациентов не выявлялось.

С целью исключения антифосфолипидного синдрома у пациентов первой группы, были определены значения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину (IgM и IgG). Среднее значение АТ к кардиолипину IgG составило  $1,8 \pm 2,73$  [1,1; 6,17], IgM- $1,9 \pm 1,49$  [0,7; 3,25] (референсный интервал 0-10). Средний уровень волчаночного антикоагулянта был равен  $1,025 \pm 1,31$  [0,89; 1,23], что также соответствовал референсным значениям. Следовательно, диагноз антифосфолипидного синдрома у пациентов первой группы был исключен.

Таким образом, острый период COVID-19 у наблюдаемых групп характеризовался лимфопенией, повышением скорости оседания эритроцитов, уровня С-

реактивного белка и Д-димера. В последующие периоды COVID-19 у пациентов обеих групп на фоне терапии отмечалось снижение данных показателей.

#### 4.2 Динамика нейровизуализационных методов исследования (МР-веносинусографии) у пациентов первой группы на фоне антикоагулянтной терапии

Контроль МР-веносинусографии был проведен также 53 (75,7%) пациентам с ЦВТ на фоне COVID-19. При этом, состояние венозной системы (реканализация) оценивалась на протяжении 12 месяцев. На фоне антикоагулянтной терапии, реканализация отмечалась у 44 пациентов - 83% (95% ДИ 71,82-91,80): полная – у 21 пациентов - 47,7% (95% ДИ 33,26-62,34), частичная у 23 пациентов - 52,3% (95% ДИ 37,66-66,74). В 9 случаях - 17% (95% ДИ 8,12-28,06) реканализация отсутствовала. Случаев повторного ЦВТ у обследуемых пациентов не наблюдалось.

Таким образом, на фоне приема различных видов антикоагулянтов (АВК и Варфарин), у пациентов развилась положительная динамика, подтвержденная клиническими, нейровизуализационными и лабораторными методами диагностики.

Ниже представлены клинические примеры:

Пациентка О - 30 лет (И/б 1628973/41721), 29.12.20 года, поступила в Городскую многопрофильную больницу №2, в неотложном состоянии, с жалобами на выраженную головную боль в левой теменно-височной области, неоднократную рвоту, нарушение речи и чтения, снижение концентрации внимания.

Анамнез заболевания: считает себя больной с середины декабря 2020 года, когда отметила повышение температуры тела – 37,7°C. Лечилась амбулаторно, положительной динамики не наблюдалось. 29.12.2020 внезапно нарушилась речь и чтение. Из анамнеза также известно, что в течение последних 5 лет употребляла комбинированные оральные контрацептивы.

В неврологическом статусе при поступлении обращали на себя внимание моторная афазия, расходящееся косоглазие за счет OS (с детства). Силовых парезов не наблюдалось.

В клиническом анализе крови: повышение количества лейкоцитов – 11,2 (референтный интервал 4-9  $10^9$ /л) и нейтрофилов – 80,4 (референтный интервал 48,00- 78,0). В биохимическом анализе крови: повышение уровня холестерина – 6,10 (референтный интервал 3,39- ммоль/л) и СРБ – 2,73 (референтный интервал 0.00-0.50 мг/дл); в коагулограмме: повышение уровня Д-димера – 653,00 (референтный интервал 0,00-232 мкг/л);

Выполнено ПЦР - исследование на выявление РНК SARS-CoV-2 с положительным результатом. МСКТ грудной клетки- без патологии.

При проведении МСКТ головного мозга от 29.12.20: слева в височно-теменной доле (кортикально-субкортикально) на фоне отека отмечаются мелкие участки геморрагической плотности. Общие размеры участка 70 X 37 X 41мм. КТ-картина ОНМК в левом полушарии. МСКТ головного мозга пациентки О. до получения терапии (Рисунок 12).

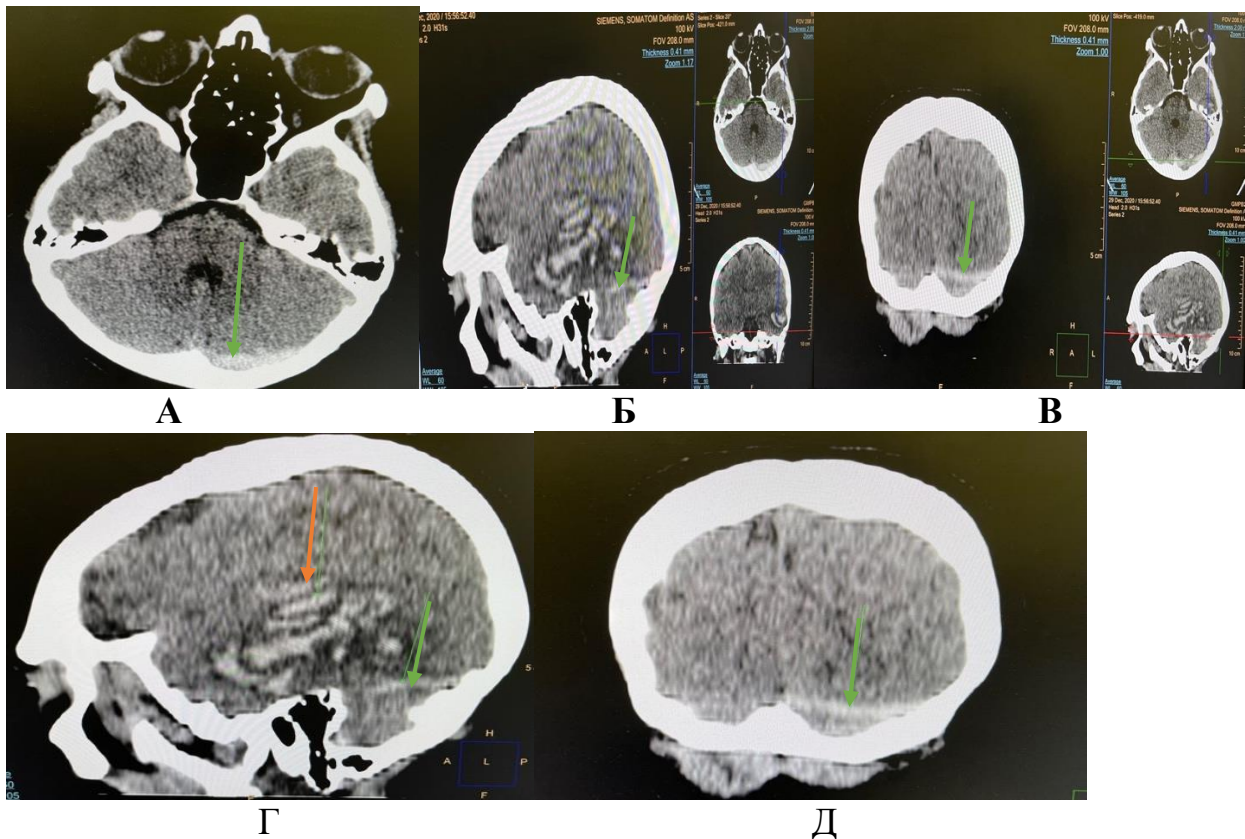


Рисунок 12 – Пациентки О (И/б 1628973/41721). МСКТ головного мозга от 29.12.2020: В левой височной доле — геморрагический инсульт (г — оранжевая стрелка). Отмечается гиперденсность левого поперечного и сигмовидного синусов, проявление синус-тромбоза (а, б, в, г, д)

Больной был поставлен основной диагноз: 1) Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, легкое течение. ОРВИ, легкое течение.

2) Цереброваскулярная болезнь. Геморрагический инсульт (внутри мозговая гематома левой гемисферы головного мозга) от 29.12.2020 г. Тромбоз левого поперечного синуса, левого сигмовидного синуса, левой внутренней яремной вены.

Проведена симптоматическая терапия COVID-19 и антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины с последующим переходом на НОАК).

Пациентка 18.01.21 г. выписана на амбулаторное долечивание, однако в связи с рядом жалоб на периодическую головную боль в теменно-височной области и снижение концентрации внимания, 03.03.21 года была осмотрена в неврологическом отделении клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

В неврологическом статусе обращали на себя внимание: расходящееся косоглазие за счет OS (с детства), легкая дизартрия, положительные рефлекс

орального автоматизма, асимметрия глубоких рефлексов с рук ( $S > D$ ), при выполнении координаторных проб - мимопопадание (грубее слева). Проведено тестирование по шкале МОСА – 22 балла, что свидетельствовало об умеренных когнитивных расстройствах (УКР), с преобладанием зрительно – пространственных нарушений.

С целью исключения кардиогенного генеза инсульта выполнена эхокардиография (10.04.21 г. ) – патологии не выявлено. Анализ крови на тромбофилические полиморфизмы выявил гетерозиготное состояние в гене F 5: (Factor 5 Leiden G/A), гомозиготное состояния гена ингибитора активатора плазминогена (PAI -675 (4G/4G)), FGB: G-455A (G-467A) в гетерозиготном состоянии, ITGA2: C807T в гомозиготном состоянии (T/T) и F13: Val34 Leu (Val35Leu) в гомозиготной форме.

Исключены антифосфолипидный синдром и системные заболевания соединительной ткани - анализ крови на АТ к В2 гликопротеину: BCR/ABL (p190) (t (9;22)); BCR/ABL (p210) (t (9;22)) – не обнаружены, скрининг волчаночного антикоагулянта (dRVVT, LA скрин) – 0.82 (референтный интервал 0-1.2 г/л);

Больной назначен регулярный прием антикоагулянтов (ксарелто), также нейропротективная, нейрометаболическая и витаминотерапия (Глиатилин, Актовегин, L-карнитин), с повторной явкой через 3 месяца.

На фоне лекарственной терапии отметила регресс неврологической симптоматики и улучшения общего состояния. По данным МР-веносинусографии у пациентки отмечено частичное восстановление кровотока в левом поперечном и сигмовидном синусах (Рисунок 13).



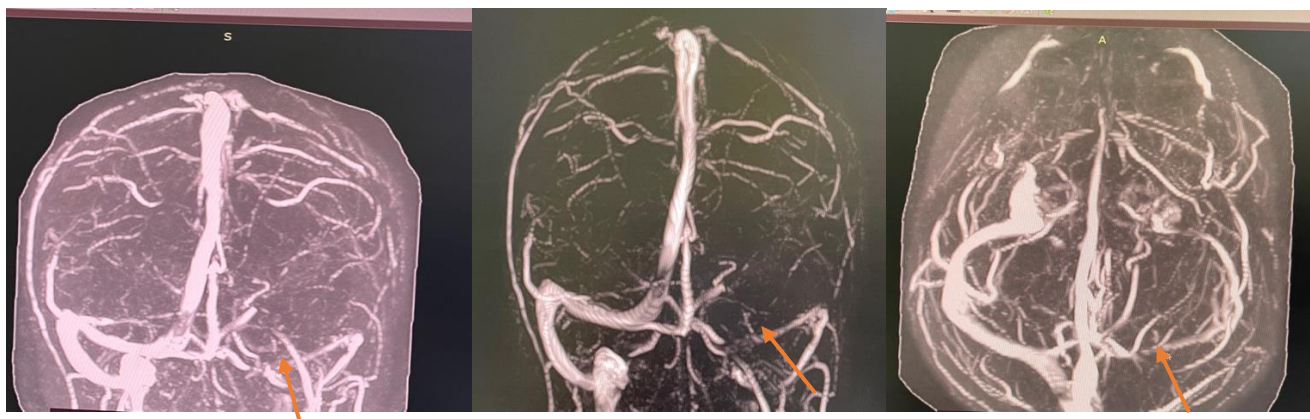


Рисунок 13 – Пациентки О. (И/б 1628973/41721) МР-веносинография после лечения (через 6 месяцев) на фоне антикоагулянтной терапии. МР-венографическая картина частичного восстановления кровотока в левом поперечном и сигмовидном синусах

### Клинический пример 2

Пациентка И., 41 год (И/б 36816), 18.01.2021 поступила в неврологическое отделение клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова с жалобами на головные боли разлитого характера, головокружение, боли в глазных яблоках при движении.

Анамнез заболевания: со слов, в середине декабря 2020 года, контактировала с коронавирусным больным. Через 2 недели после контакта отметила интенсивные головные боли разлитого характера, неоднократную рвоту. Осмотрена неврологом, диагностировано обострение шейного остеохондроза. Лечилась амбулаторно, на фоне терапии мидокалмом обострение купировано, но головокружение осталось. 15.01.21 отмечала приступ онемения левой половины тела, купировался самостоятельно.

В неврологическом статусе выявлено напряжение мышц шеи в затылочном отделе. Очаговой симптоматики нет.

Выполнено ПЦР - исследование на выявление РНК SARS-CoV-2 с положительным результатом. МСКТ грудной клетки - без патологии.

В клиническом анализе крови обращали на себя внимание: повышение количества лейкоцитов – 10,6 (референсный интервал 4-9  $10^9/л$ ) и абсолютного числа нейтрофилов – 7,24 (референсный интервал 1.5-6.5  $10^9/л$ ). В биохимическом анализе крови: повышение уровня холестерина – 7.10 (референсный интервал 3,39- ммоль/л), АЛТ-58 (референсный интервал 10-41 Ед/л); в

коагулограмме: удлинение протромбинового времени – 23.6 (референсный интервал 10,0-13.2 секунд) и МНО – 1,97 (референсный интервал без варфарина: <1,3; при приеме варфарина: 2-3,5), повышение уровня Д-димера – 0,81 мг/л (референсный интервал 0-0,55 мг/л); При исследовании уровня гомоцистеина в крови его значение составило 18,20 (референсный интервал 5,00-15,00 мкмоль/л).

При осмотре офтальмолога: данных за застой диска зрительного нерва не выявлено, синдром сухого глаза.

Молекулярно-генетический анализ факторов риска тромбоза выявил следующие полиморфизмы: метилен-тетрагидрофолат-редуктазы - MTHFR: C677T (Ala222Val) и MTHFR: A1298C (Glu429Ala) – в гетерозиготном состоянии, ген активированного фактора XIII (фибриназа) FXIII A1: 103 G>T в гетерозиготном состоянии, ген кодирующем фибриноген - FGB: G-455A (G-467A) и полиморфизм гена интегрин альфа (гликопротеин Gp1a) ITGA2: 807 C>T также в гетерозиготном состоянии.

На рисунке 14 представлены МРТ и МР веносинусографии пациентки до проведения антикоагулянтной терапии.

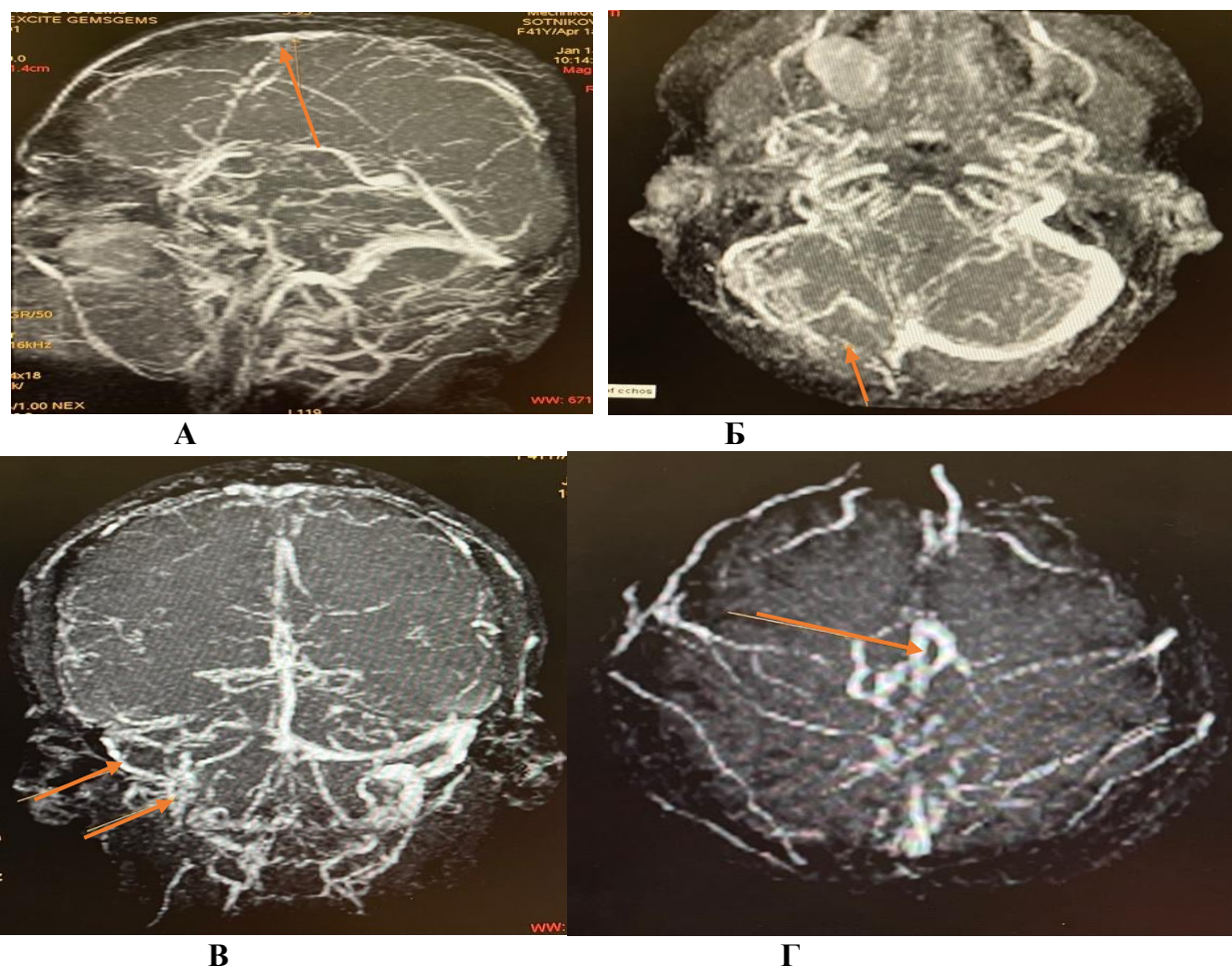


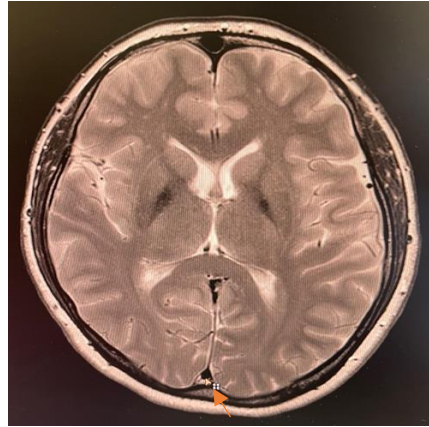
Рисунок 14 – Пациентки И., 41 год (И/б 36816) до проведения антикоагулянтной терапии. Получено изображение верхнего сагиттального синуса в средней трети на протяжении 15 мм (а,г), на этом уровне визуализируются единичные расширенные поверхностные вены. В остальных отделах сигнала от кровотока в верхнем сагиттальном синусе не получено. Не получено сигнала от кровотока в правом поперечном синусе (б,в), от стока на 1/2, на протяжении до 40 мм

На основании проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики пациентке был поставлен основной диагноз: 1) Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР + от 14.01.21 года).

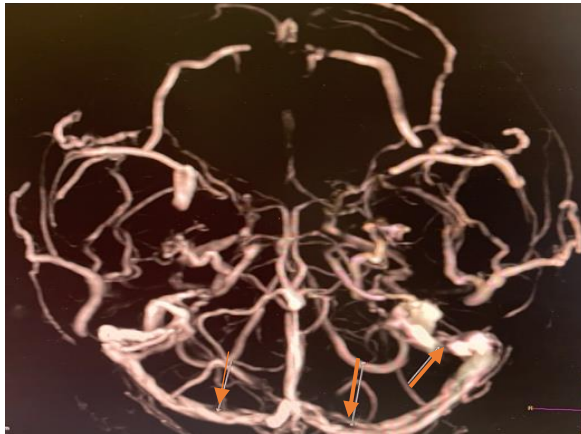
2) Тромбоз правого поперечного синуса, подострая фаза.

Проведено лечение: Клексан подкожно 0.4 x 2 р/д в течение 5 дней с последующей отменой по уровню МНО. Варфарин 5 мг (контроль МНО), далее по необходимости, но не реже 1 р/неделю (целевое МНО 2-3) – 3 месяца. Детралекс 1000 мг 1 р/д.

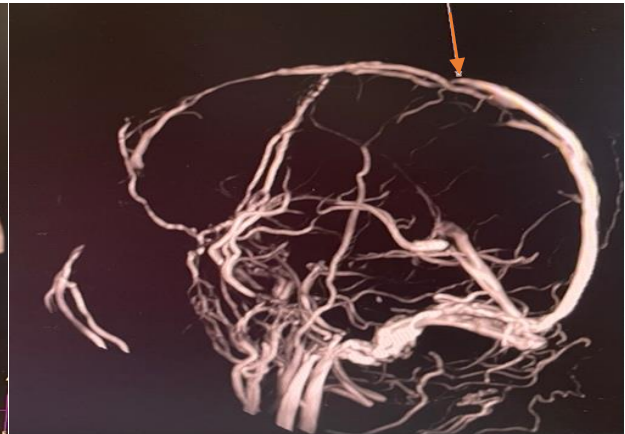
На фоне проводимой терапии отмечалось субъективная и объективная положительная динамика: улучшение общего самочувствия, уменьшение головной боли и головокружения (Рисунок 15).



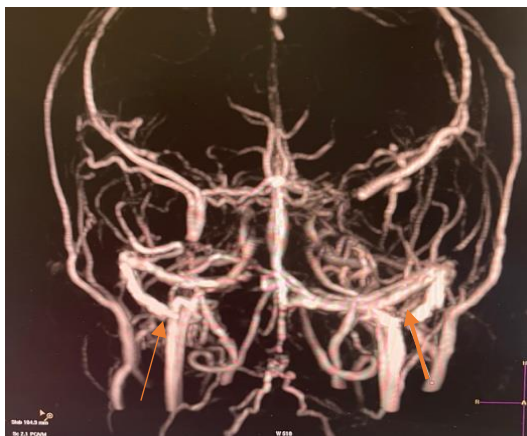
А



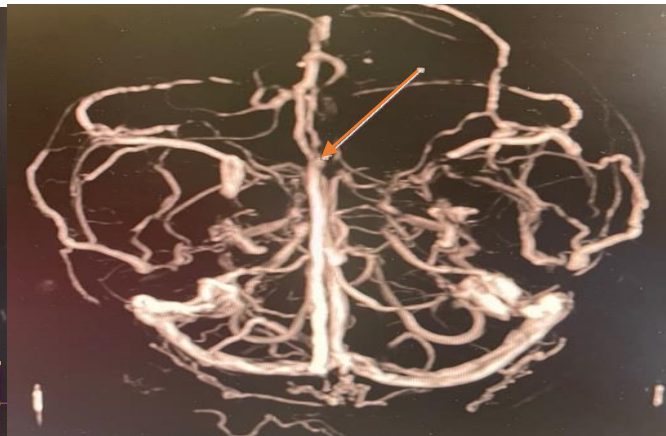
Б



В



Г



Д

Рисунок 15 – Пациентки И., 41 год (И/б 36816). При повторной магнитно-резонансной томографии и МР-веносинографии через 6 месяцев наблюдалось восстановление кровотока в значительной части верхнего сагиттального синуса (а, в, д), в правом сигмовидном (г) и поперечном (б) синусах с наличием в них остаточных тромбов. Тромб в левом сигмовидном синусе с сохранением кровотока (г)

Таким образом, представленные клинические наблюдения показывают особенности развития ЦВТ на фоне новой коронавирусной инфекции. В обоих случаях ЦВТ дебютировал с развитием общеинтоксикационного синдрома с выраженной и некупирующейся анальгетиками головной болью. В первом клиническом наблюдении ЦВТ сопровождался развитием геморрагического венозного инсульта (внутричерепной гематомы левой гемисферы головного мозга). Основными факторами риска развития ЦВТ в обоих случаях являлись длительный прием комбинированных оральных контрацептивов и наличие генетических полиморфизмов повышающие риск тромбообразования. В первом клиническом наблюдении отмечались: гетерозиготное состояние в гене F5: (Factor 5 Leiden G/A), гомозиготное носительство гена ингибитора активатора плазмино-гена (PAI -675 (4G/4G)), гетерозиготное носительство гена кодирующем фибриноген -FGB: G-455A (G-467A), гомозиготное носительство гена интегрин альфа (гликопротеин Gp1a) ITGA2: 807 C>T и гомозиготное состояние гена активированного фактора F13 34 G>T. Во втором клиническом наблюдении отмечались полиморфизмы в генах системы гемостаза в гетерозиготном состоянии: гена активированного фактора F13A1, гена кодирующем фибриноген FGB -455 G>A и гена интегрин альфа- ITGA2: C807T; и полиморфизмы генов метионин-гомоцистеинового обмена в гетерозиготном состоянии: метилентетра-гидрофолатредуктаза MTHFR C677T и 1298C.

В обоих случаях на фоне антикоагулянтной терапии отмечалась положительная динамика в виде регресса острой неврологической симптоматики, уменьшения головной боли и улучшения общего состояния.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование демонстрирует причинно-следственную связь развития ЦВТ на фоне COVID-19, что достоверно подтверждено во многочисленных исследованиях (Romoli M. et al., 2020; Baldini T. et al., 2021) Ellul M. et al., 2020; Cavalcanti D.D. et al., 2020).

Несмотря на доступность методов лучевой диагностики, таких как КТ-венография, МРТ-головного мозга, МР-веносинусография, в связи с низкой настороженностью врачей к данной патологии, церебральный венозный тромбоз часто не подтверждается или диагностируется с опозданием, что приводит к развитию цереброваскулярных осложнений в виде внутричерепного кровоизлияния, отека головного мозга и дислокационного синдрома, с последующей инвалидизацией или смерти пациента (Агафонова А. Н., 2020; Ferro J.M. et al., 2019; Shakibajahromi B. et al., 2019; Aliprandi A. et al., 2020). Дополнительную сложность диагностики создают рассеянность клинической картины, полиморфность признаков, отсутствие специфических фенотипов свойственных церебральному венозному тромбозу, преобладание общемозговых симптомов, которые могут расцениваться как общеинтоксикационный синдром в остром периоде COVID-19 или клинические проявления в рамках постковидного синдрома (ПКС). Примечательным является развитие ЦВТ даже на фоне легкого течения COVID-19 у пациентов с предрасполагающими факторами риска тромбозов (Ferroli P. et al., 2020).

Преимущественное образование тромбов именно в венозной системе головного мозга обусловленной инфекцией SARS-CoV-2, вероятно ассоциируется с анатомическими особенностями церебральных сосудов, еще бóльшим замедлением тока крови вследствие гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции индуцируемые SARS-CoV-2, а также нарушением баланса между протромботическими и фибринолитическими процессами (Bikdeli B. et al., 2020).

Проявления неврологических симптомов при ЦВТ не имеют конкретных временных рамок (часы, дни, недели после заражения инфекцией SARS-CoV-2), что еще больше усложняет его раннюю диагностику.

По результатам исследования В. Bikdeli et al. (2020), до пандемии COVID-19, церебральный венозный тромбоз чаще развивался чаще у женщин с распространенными факторами риска (прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, послеродовой период и ожирение), в сравнении с мужчинами, однако в период пандемии COVID-19 различия по полу не было обнаружено.

В настоящем исследовании обследовано 120 пациентов молодого и среднего возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести, разделенные на 2 группы. Первая группа - 70 пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19. Вторая - 50 пациентов, перенесших COVID-19 без развития ЦВТ. Средний возраст пациентов первой группы-39,74 ( $\pm 11,57$ ), второй группы - 40,52 ( $\pm 9,53$ ).

При распределении обследованных лиц по полу и возрасту, было отмечено преобладание пациентов женского пола в первой группе, в сравнении со второй группой: 49 (70%) и 23 (46%), соответственно -  $p=0,00815$ . При этом, в первой группе (пациенты с ЦВТ на фоне COVID-19), в сравнении со второй группой (пациенты перенесшие COVID-19, без цереброваскулярных осложнений) количество пациентов молодого возраста (18 - 44) превалировала над средним возрастом (45-59): 33 (47,1%) и 14 (28%) соответственно ( $p<0,05$ ).

Результаты, полученные в ходе данного исследования, расходятся с данными S. Nameed et al (2021) в работе которого было показано более высокая распространенность ЦВТ на фоне COVID-19 среди мужчин старшей возрастной категории (Nameed S. et al., 2021).

Преобладание частоты ЦВТ у пациентов женского пола в настоящем исследовании, вероятно, обусловлено приемом комбинированных оральных контрацептивов, что было также показано в ряде исследований (Ананьева Л.Ю., 2019; Путилина М.В. и соавт., 2020; Xu F. et al., 2017; Dulicek P. et al., 2018). Комбинированные оральные контрацептивы увеличивают риск развития ЦВТ в 6

раз, даже при отсутствии других факторов риска, связанных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (Манышева К.Б., 2018).

Патогенез возникновения ЦВТ при приеме комбинированных оральных контрацептивов связано с их стимулирующим действием на плазменные факторы свертывания, такие как протромбин, фибриноген, VII, VIII и X факторы, уровня комплекса ТАТ и D – димера (Белова Л.А. и соавт., 2020).

В настоящем исследовании из 49 (70%) женщин первой группы, 16 (22,9%) из них принимали комбинированные оральные контрацептивы, во второй группе из 23 (46%) женщин - 2 (4%) -  $p < 0,05$ .

При распределении пациентов в зависимости от тяжести течения COVID-19, легкое течение преобладало у пациентов первой группы, в сравнении со второй группой: 68,6% и 20% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в первой группе преобладали пациенты с отсутствием КТ-признаков пневмонии вирусного генеза. Эти результаты свидетельствуют о том, что ЦВТ может развиваться даже на фоне легкого течения COVID-19, что также было показано в метаанализе проведенном Baldini T. et al. (2021) (Baldini T. et al., 2021).

У всех пациентов COVID-19 протекал с развитием общеинтоксикационных симптомов. Период от момента появления первых признаков COVID-19 до обращения пациентов за медицинской помощью с последующим установлением диагноза ЦВТ в среднем составил 14 дней.

Результаты исследований других авторов также демонстрируют различные временные промежутки между проявлениями симптомов COVID-19 и развитием ЦВТ (Каленчиц Т.И. и соавт., 2021; Cavalcanti D.D. et al., 2020; Baldini T. et al., 2021).

В некоторых источниках сообщаются об опережении манифестации ЦВТ до классических проявлений COVID-19 (Hughes C. et al., 2020). Однако, в проведенном исследовании во всех случаях опережали симптомы новой коронавирусной инфекции. Наиболее частым неврологическим симптомом в остром периоде COVID-19 у пациентов обеих групп была головная боль. Однако, по интенсивности головной боли отмечались статистически значимые различия. Среднее значение



интенсивности головной боли, оцениваемой по ВАШ, у пациентов первой и второй группы составила 8,1 и 4,6 соответственно ( $p=0,001$ ). При этом, у пациентов первой группы преимущественно отмечалась диффузная головная боль. Характерной особенностью головной боли у пациентов первой группы была резистентность к анальгетикам. Следует отметить, что помимо диффузной и постоянной головной боли, в пользу наличия венозной дисциркуляции, в том числе тромбоза, свидетельствуют пастозность век и лица, особенно в утреннее время, симптом «тугого воротника» ощущения «песка в глазах», инъецированность сосудов конъюнктивы, венозный рисунок на поверхности шеи и груди, цианоз губ и/или носогубного треугольника, а также диссоциация выраженности рефлексов с нижних конечностей (Белова Л.А. и соавт., 2020). Эти характеристики обязательно должны учитываться при сборе анамнеза и в ходе неврологического осмотра.

Ауторегуляция церебрального венозного кровотока, в отличие от артериальной гемодинамики, осуществляется различными механизмами, в том числе, пассивной регуляторной моделью при повышенном паренхиматозном давлении, благодаря вовлечению вегетативной нервной системы, в виду обильного распространения в венах симпатических нервных волокон, а также за счет пульсовых колебаний от артерий (эффект Виндкесселя). Следовательно, венозная система играет существенную роль в поддержании гомеостаза и постоянного внутричерепного давления (ВЧД) как в физиологических условиях, так и в патологических (Лобзин В. Ю. и соавт., 2022).

В соответствии с доктриной Monroe-Kellie объем церебральной ткани, циркулирующей интракраниальной крови и цереброспинальная жидкость являются стабильной величиной. Объем полости черепа неизменна, следовательно увеличение одного из названных компонентов приводит к уменьшению 2 других. При нарушении данного равновесия повышается ВЧД и снижается церебральное перфузионное давление (Robba C. et al., 2017). В результате обструкции венозных синусов повышается венозное давление, которое в начальных этапах компенсируется расширением вен и включением в кровоток коллатералей, однако дальнейшее его развития приводит к смешанному отеку (вазогенному и

цитотоксическому) и в конечном итоге формированию очага некроза. Тромб блокирует абсорбцию ликвора через арахноидальные грануляции, способствуя повышению ВЧД. Развитие тромбоза в церебральных венах приводит к венозному инфаркту, петехиальному кровоизлиянию, с формированием гематомы, в то время как тромбоз венозных синусов блокируя абсорбцию ликвора приводит к ВЧГ (Sader N. et al., 2018).

Основными причинами зрительных расстройств являются формирование очага некроза или кровоизлияния в затылочной доле, постепенное развитие зрительных расстройств обусловлена повышением ВЧД (Рамазанов Г.Р. и соавт., 2021). При длительно персистирующей внутричерепной гипертензии (ВЧГ), развивается отек диска зрительных нервов (ОДЗН). В нашем исследовании ОДЗН был отмечен лишь у 1 (1,4%) пациента. Рамазанов Г.Р., и др. (2021), указывают частоту ОДЗН у 28 пациентов (67,5%).

Результаты исследования Sparaco M. et al. (2015), показывают нарушение речи у 19% пациентов с ЦВТ, расстройство речи в виде афазии у 24% (Sparaco M. et al., 2015).

В представленном исследовании в остром периоде ЦВТ, речевые расстройства наблюдались в 17 (24,3%) случаях, у 8 (11,4%) пациентов проявлялись в виде афазии. При этом, в 12 (17%) случаях нарушение речи был связан с вовлечением в тромбоз поперечных синусов: в 10 (14,3%) случаях - левого поперечного синуса, в 2 (2,9%) правого, что совпадает с данными Ulivi L. et al. (2020) подтвердивший зависимость речевых нарушений от локализации тромбоза в поперечных синусах (Ulivi L. et al., 2020).

По данным литературных источников, при ЦВТ тошнота и рвота встречаются в 28 % случаев ( Aaron S. et al., 2017).

В проведенном исследовании тошнота с последующей рвотой отмечались несколько чаще - 32,9%. Это может быть объяснено наличием общеинтоксикационного синдрома обусловленного COVID-19. Изменение уровня сознания наблюдалось у 13 (18,6%) пациентов, что намного меньше, чем данные, указывающие других авторов - 31% (Tu T. M. et al., 2020). Частота возникновения

однократных судорожных приступов в нашем исследовании составила 22,9% и практически совпадала с данными D. Garcia-Azorin et al. (2020) - 24% (Garcia-Azorin D. et al., 2020). Однако, в исследовании R. Mahale et al. (2016), судорожные припадки дебютировали у 39,3–46% пациентов (Mahale R. et al., 2016).

Менингеальные симптомы в проведенном исследовании были отмечены у 12 (17,1%) пациентов, в 8 (11,4%) случаях проявлялись при геморрагических осложнениях ЦВТ. Двигательные нарушения в проведенном исследовании у пациентов молодого и среднего возраста отмечались в 34,3%, что в 2 раза больше превышала результаты исследования других авторов (Tu T. M. et al., 2020).

В настоящем исследовании, в 54,3% случаях венозный тромбоз на фоне COVID-19 не сопровождался развитием ОНМК. Венозный инсульт наблюдался в 45,7% пациентов: ишемический в 18,6% случаев, геморрагический в 10%, ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием и формированием гематомы у 17,1%. Эти результаты немного отличаются от данных T. Duman et al. (2017), где в большой многоцентровой когорте, с участием 1144 пациентов с ЦВТ, инфаркт головного мозга был отмечен у 36,4% пациентов, геморрагическая трансформация в 17,3% и внутрипаренхиматозное кровоизлияние в 4% случаях (Duman T. et al., 2017).

В настоящем исследовании патологический очаг чаще локализовался в лобно-теменных областях (21,4%).

При проведении МР-веносинусографии у пациентов первой группы множественный тромбоз встречался почти в 2 раза чаще, чем изолированный: 32,9% против 67,1%. При этом наиболее часто в процесс тромбоза вовлекался левый поперечный синус (55,7%).

К ложноположительному результату диагностики при проведении КТ-венографии и МР-веносинусографии могут привести особенности анатомического строения церебральной венозной системы (атрезия, гипо-и аплазия синусов и пахионные грануляции), воспринимающиеся как тромбоз. В норме, пахионные грануляции больше встречаются в ВСС, ПС, пещеристом, верхнем каменистом синусах и при нейровизуализации отличаются от тромбоза

отсутствием гиперденсивности на нативной КТ и гиперинтенсивного сигнала на T1-ВИ МРТ (Рамазанов Г.Р. и соавт., 2021). Исследование E. Gokce et al. (2014) (Gokce E. et al., 2014) показало, что одинаковое развитие поперечных синусов отмечается у 60% пациентов, доминирование правого поперечного синуса (ПС) у 25%, левого ПС у 12% здоровых обследованных. В настоящем исследовании, при сравнительном анализе особенностей строения церебральных венозных синусов, у пациентов с ЦВТ и без него, статистически значимой разницы не обнаружилась. Доминирование правого поперечного синуса в первой и второй группе составило 31 (44,3%) и 22 (47,8%), левого ПС- 10 (14,3%) и 11 (23,9%), правого сигмовидного синуса- 8 (11,4%) и 1 (2,2%), правой яремной вены - 8 (11,4%) и 6 (13%), левой яремной вены – 4 (5,7%) и 2 (4,3%). Следовательно, наибольшая частота гипоплазии (размер поперечного синуса меньше 0,55 см) в первой и второй группах отмечалась также в левом поперечном синусе: 14 (20%) и 8 (17%) соответственно.

Механизм развития тромбоза при ангиодисплазиях связан с нарушением гемодинамики, снижением тромборезистентности и повышением активации тромбоцитов (Ключева Е.Г. и соавт., 2021). Считается, что сочетание патологической извитости и атеросклеротического поражения сонных артерий являются фактором риска развития нарушения мозгового кровообращения и требуют хирургического лечения (Данилова М. А. и соавт., 2019).

Изучение вариантов строения магистральных артерий при помощи МРА и УЗИ - сканирования (отсутствие ЗСоА, патологическая извитость ВСА, трифуркация ВСА, разомкнутый АКБМ) в нашем исследовании, не выявила статистически значимых различий между обследуемыми группами. Однако у пациентов первой группы, по данным УЗИ - сканирования в 10 (18,5%) случаях отмечалось расширение позвоночных и яремных вен, что объясняется формированием венозной гипертензии. Начальные признаки атеросклеротических изменений без гемодинамически значимых стенозов также чаще встречались у пациентов первой группы, в сравнении со второй группой, но статистически достоверного различия не было выявлено: 20 (37%) и 13 (30,2%).

Исследование генетических полиморфизмов, связанных с риском тромбообразования в период пандемии COVID-19 представляет особый интерес, поскольку генетические полиморфизмы влияют на деятельность компонентов свертывающей системы крови, от активности которых зависит тяжесть сосудистых событий (Stefely J.A. et al., 2020; Wright F. L. et al., 2020; Nougier C. et al., 2020).

При проведении молекулярно-генетического анализа выяснилось, что у пациентов первой группы преобладали полиморфизмы (системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена), связанные с риском тромбоза.

Так, при анализе гена ингибитора активатора плазминогена (PAI -1-675 5G>4G) установлено, что генотипы (-5G/4G, 4G/4G), связанные с риском развития тромбоза, достоверно чаще встречались в первой группе - 52,8% и 31,1%, соответственно ( $p<0,05$ ). Примечательным является преобладание гомозиготных по минорному аллелю генотипов в первой группе 33,9% и 11,1% ( $p=0,01$ ), тогда как при сопоставлении гетерозиготных генотипов статистической значимости найдено не было. Ген PAI-1 кодирует эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который является представителем семейства серпинов и играет важную роль в процессе фибринолиза. PAI-1 подавляет работу тканевого активатора плазминогена, потенцирующий переход плазминогена в плазмин и приводящий к расщеплению фибринового сгустка. Следовательно, ингибирование тканевого активатора плазминогена сопровождается замедлением процесса фибринолиза, что повышает риск развития тромбоза. Полиморфизмы PAI -1-675 5G>4G характеризуются изменением числа повторов гуанина (G) в регуляторной (промоторной) зоне гена. Гомозиготный генотип (4G/4G) ассоциируется с развитием ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния (Чев, Л.П. и соавт., 2015).

Сопоставление гетеро-и гомозиготных генотипов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), статистической разницы не выявило ( $p=0,05$ ) несмотря на преобладание гетерозиготных генотипов в первой группе, в сравнении со второй: 18 (33,9%) и 8 (17,8%) соответственно. Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), кодирующий бета-3-субъединицу поверхностного

рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa обеспечивает взаимосвязь тромбоцита с фибриногеном плазмы крови, в результате чего ускоряется процесс агрегации тромбоцитов. Полиморфизм, приводящий к замене лейцина на пролин в 33-м положении белка GPIIa, приводит к повышению склонности тромбоцитов к агрегации (Шамбатов М.А. и соавт., 2022).

При общем сопоставлении полиморфизмов в гене фибриногена бета FGB: -455 G>A, выявилась преобладание полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбообразования, в первой группе составила 39,6% и 13,3%, соответственно ( $p=0,01$ ). При этом гетерозиготное носительство -455 (G/A) в первой группе наблюдалось у 32,1% пациентов, а во второй - у 8,9% ( $p=0,01$ ). Фибриноген является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. Аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена кодирует ген FGB-455 G>A. Полиморфизм этого гена (замена цитозина на тимин в промоторном участке гена) приводит к повышенной экспрессии гена, в результате чего увеличивается содержание фибриногена в крови и повышается риск развития тромбозов (Овсянникова А. Н. и соавт., 2014).

Полиморфизм гена интегрин альфа (гликопротеин Gp1a) ITGA2: 807 C>T пациентов первой группы встречался с частотой 35,8%, во второй группе – 31,1% ( $p>0,05$ ). ITGA2 представляет собой гликопротеин, который действует как рецептор для коллагена/ламелина, экспрессируется на самых разных типах клеток: в мегакариоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках, фибробластах и тромбоцитах. ITGA2 участвует в процессе адгезии и агрегации тромбоцитов. Вариации плотности этого гликопротеина является фактором риска нарушения гемостаза и определяется генетически (Al-Taee H.Z. et al., 2021).

Полиморфизм в гене протромбина F2: 20210 G>A в гетерозиготном состоянии встречался лишь у 2 (3,8%) пациентов первой группы. Полиморфизм F2 20210 A - ген F2 кодирует протромбин (фактор II). Полиморфизм F2 20210 G/A, сопровождается повышением экспрессии гена, в результате которого увеличивается синтез протромбина в 1,5-2 раза, следовательно, повышается

вероятность развития тромбоза. Возможен аутосомно-доминантный тип наследования (Mahale R. et al., 2016).

Полиморфизмы фактора F V Leiden 1691 G>A, встречались также редко, у 1 (2%) пациента первой группы. Фактор V Leiden – продуцируется печенью, содержит полиморфный локус G1691A (полиморфизм F5 Leiden). В каскаде коагуляции активированный фактор V взаимодействует с активированным фактором X с образованием протромбиназного комплекса, который катализирует образование тромбина и приводит к образованию фибринового сгустка. Полиморфизм F5 1691 G>A возникает вследствие замены гуанина (G) на аденин (A) в 1691 позиции и аргинина на глутамин, в положении 506. В результате этого устойчивость активной формы фактора F5 Leiden повышается, что определяет состояние гиперкоагуляции. Носители аллеля A больше подвержены к развитию венозных и артериальных тромбозов. Выявлено, что гетерозиготное носительство повышает риск тромбообразования в 3-7 раз, гомозиготное – в 80 раз (Meijnefeldt F.A. et al., 2021).

Протективные полиморфизмы активированного фактора XIII (фибриназа) в первой и второй группе встречались с частотой 17 (32,1%) и 14 (31,1%); гена фактора F7 10976 G>A: 5 (9,4%) и 10 (22,2%).

При распределении полиморфизмов метионин -гомоцистеинового обмена, были выявлены статистически значимые различия в гене MTHFR:677 C>T: при общем распределении генотипов связанных с тромбообразованием- 77,3% против 30% ( $p=0,001$ ) и гетерозиготные генотипы -59,1% и 25%, соответственно ( $p<0,005$ ), а также MTR: 2756 A>G в гетерозиготной форме - 12 (27,3%) и 4 (10%) –  $p<0,05$ .

Следует отметить, что в первой группе преобладала частота сочетанных полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена. Так, полиморфизм 3 генов в первой группе отмечался в 17% случаях, во второй - 13,3%, 4 генов – 7,5% и 2,2% соответственно. Сочетание 5 и более полиморфизмов во второй группе не наблюдалось, тогда как в первой группе составила 20,8% (сочетанный полиморфизм 5 генов - у 13,2%, 6 генов-у 5,7%, 7 генов- у 1,9%).

Уровень гомоцистеина также преобладала в первой группе  $17,6 \pm 6,6$  мкмоль/л и  $9,7 \pm 2,1$  мкмоль/л ( $p=0,001$ ). Через 3 месяца уровень гомоцистеина у пациентов первой группы снизился до  $8 \pm 5$  [7,7; 9,6].

Текущие руководства в качестве терапии ЦВТ в остром периоде рекомендуют парентеральное введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), с последующим переходом на пероральный прием антагонистов витамина К (АВК) в течение 3–12 месяцев (Ferro J. M. et al., 2017).

Следует отметить, что при своевременном назначении антикоагулянтной терапии, в 75% случаев ЦВТ сопровождается полным функциональным восстановлением (Ulivi L. et al., 2020).

Ряд рандомизированных исследований и рекомендаций (Kearon C. et al., 2016; Osteresch R. et al., 2019; Ortel T.L. et al., 2020), показали, что прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) являются предпочтительной альтернативой варфарину для лечения пациентов с венозной тромбоземболией (ВТЭ) (Nepal G. et al., 2022).

Несмотря на то, что преимущество НОАК над варфарином в качестве долгосрочного антикоагулянта при терапии ЦВТ было показано в ряде исследований, в современных клинических рекомендациях НОАК не были одобрены в качестве терапии первой линии при ЦВТ и требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов.

В рамках нашего исследования также была проведена сравнительная оценка эффективности АВК и ПОАК. При этом варфарин принимали 11 (21%) пациентов, НОАК: ксарелто-15 (28%), эликвис -16 (30%), прадакса-11 (21%) пациентов. Эффективность антикоагулянтной терапии оценивалась по наличию положительной клинической динамики в виде регресса неврологической симптоматики (уменьшение головной боли), данных нейровизуализации (начальная реканализация и отсутствие повторного тромбообразования в венозных синусах и геморрагических осложнений), а также по данным лабораторных показателей гемостаза (нормализация параметров гемостаза на фоне антикоагулянтной терапии). Катамнез пациентов составил 12 месяцев. На фоне приема различных видов антикоагулянтов (НОАК и АВК), у пациентов обеих групп отмечена



положительная динамика, подтвержденная клиническими, нейровизуализационными и лабораторными методами диагностики. Несмотря на ограничения проведенного исследования в связи с маленькой выборкой, эти результаты согласуются с данными других авторов.

При анализе гематологических показателей у пациентов с COVID-19, в первую очередь, необходимо обращать внимание на количество лимфоцитов, тромбоцитов и уровень СОЭ, поскольку лимфопения и тромбоцитопения являются характерными признаками COVID-19 (Абдуллаев Р.Ю. и соавт., 2020).

В клиническом анализе крови, у пациентов обеих групп было отмечено снижение абсолютного числа лимфоцитов, однако лимфопения в остром периоде COVID-19 во второй группе отмечалась чаще:  $1,1 \pm 0,6$  [0,84; 1,8] и  $1,4 \pm 0,8$  [0,9; 1,9], но не была статистически значима. Это может быть объяснено преобладанием количества пациентов с тяжелым течением COVID-19 во второй группе. Так, в исследовании W. Guan et al. (2020), где участвовали 1099 больных с COVID-19 (926- легкое течение, 173-тяжелое), лимфопения отмечалась в обеих группах, с преобладанием в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19: 80,4 и 96,1% соответственно (Guan. W. et al. 2020).

В проведенном исследовании, в последующие периоды на фоне терапии у пациентов обеих групп отмечалась нормализация количества лимфоцитов ( $p < 0,05$ ).

В остром периоде ЦВТ и COVID-19 у пациентов первой и второй группы, средний уровень тромбоцитов составил  $257 \pm 81,8$  [208; 294] и  $304 \pm 100$  [207; 362] -  $p < 0,0008$ , в последующие периоды -  $251 \pm 93$  [199; 287] и  $3349 \pm 134$  [290; 436] -  $p < 0,0001$ .

В остром периоде ЦВТ и COVID-19 у пациентов второй группы средний уровень СОЭ был больше чем в первой группе:  $18 \pm 16$  [10; 30] мм/ч и  $47,5 \pm 32$  [33; 70] мм/ч -  $p < 0,001$ . Статистически значимые различия также были выявлены при сравнении уровня СОЭ у пациентов первой и второй группы в последующие периоды:  $10 \pm 8$  [3; 15] мм/ч и  $23 \pm 15$  [16; 32] мм/ч, соответственно  $p < 0,001$ . СРБ в остром периоде был повышен у пациентов первой и второй группы,  $4 \pm 17$  [2; 16] и  $-1,96 \pm 3,3$  [0,51; 3,5] -  $p < 0,0009$ ; на фоне соответствующей терапии в последующие

периоды отмечалось его снижение:  $4,86 \pm 9$  [1,24; 12,6] и  $0,64 \pm 4$  [0,17; 2,5] - $p < 0,001$ . Однако, при сравнении уровня СРБ между первой и второй группами, статистически значимых различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ). При оценке коагулограммы обращало на себя внимание уровень Д-димера. В остром периоде COVID-19 и ЦВТ, Д-димер был повышен у пациентов обеих групп, с преобладанием его концентрации в первой группе: 321 [244; 653] нг/мл и 283 [189; 533] нг/мл  $p < 0,05$ . Сравнительная оценка уровня фибриногена в остром периоде не показала статистически значимых различий –  $3,69 \pm 1,70$  [3,1; 5;39] г/л и  $3,2 \pm 0,85$  [2,48; 3,8] г/л –  $p > 0,05$ .

Таким образом, в проведенном исследовании выявлены факторы риска, частота заболеваемости, клинические особенности течения и осложнения ЦВТ на фоне COVID-19. Исследованы особенности строения церебральных артерий и вен, генетические факторы риска тромбоза и лабораторные показатели у пациентов молодого и среднего возраста с ЦВТ на фоне COVID-19 и у пациентов с COVID-19, без цереброваскулярных расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением частоты церебрального венозного тромбоза в 30-60 раз в период пандемии новой коронавирусной инфекцией (Takasu, S. et al., 2022), требуется повышенная осведомленность практикующих неврологов и врачей радиологов к данной патологии, что обуславливают необходимость расширения спектра дифференциальной диагностики. Своевременная диагностика церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 и немедленное начало антикоагулянтной терапии определяют качество дальнейшей жизни пациентов трудоспособного возраста и являются одной из важнейших актуальных проблем здравоохранения во всем мире.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования обследовано 120 пациентов молодого и среднего возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести, проходившие стационарное лечение в ангионеврологических и перепрофилированных инфекционных отделениях больниц Санкт-Петербурга, с последующим наблюдением на отделении неврологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пациенты в зависимости от нозологических форм заболеваний были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 70 пациентов молодого и среднего возраста с ЦВТ на фоне COVID-19, вторую группу (сравнения) составили 50 пациентов молодого и среднего возраста с различной степенью тяжести COVID-19, но без развития тромбоэмболических событий. Средний возраст пациентов первой группы - 39,74 ( $\pm 11,57$ ), второй группы - 40,52 ( $\pm 9,53$ ).

Результаты проведенного исследования показали, что в группе пациентов молодого и среднего возраста с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19, в сравнении с пациентами перенесшими COVID-19, без цереброваскулярных осложнений преобладали женщины: 70% и 30%, соответственно ( $p < 0,05$ ), преимущественно молодого возраста (до 44 лет): 47,1% и 22,9% ( $p < 0,05$ ). Анализ факторов риска показал, что важным фактором риска у женщин первой группы, в сравнении со второй являлся длительный прием комбинированных оральных

контрацептивов: 22,9% и 4% ( $p < 0,05$ ). По наличию других модифицируемых факторов риска как курение, беременность, послеродовой период, воспалительные заболевания придаточных пазух носа, статистически значимых различий не наблюдалось.

Новая коронавирусная инфекция у всех наблюдаемых пациентов проявлялась типичными для нее симптомами, такими как лихорадка, нарушение обоняния, скелетно-мышечная боль, чувство усталости и утомляемости в покое. Несмотря на то, что у пациентов второй группы сухой кашель встречался чаще, достоверной статистической разницы между группами не наблюдалось.

В настоящем исследовании выявлено, что инфекция SARS-CoV-2 инициирует развитие ЦВТ даже на фоне легкого течения, при наличии предрасполагающих модифицируемых и генетических факторов риска. Легкое течение COVID-19 в первой группе отмечалось у 68,6%, во второй у 20% обследуемых ( $p < 0,05$ ). Интервал между первыми клиническими симптомами COVID-19 и радиологическим подтверждением церебрального венозного тромбоза варьировал в пределах от 1 до 46 дней, в среднем 14 [8;21] дней.

В ходе проведенного исследования выяснилось, что ведущим клиническим симптомом церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 у всех пациентов (100%) являлась головная боль, не купирующаяся обычными анальгетиками, усиливающаяся при изменении положения тела и после физической нагрузки: громоподобная у 48,6%, острая у 38,6% и подострая у 12,8% обследуемых пациентов. По локализации головной боли у пациентов первой группы отмечалось преобладание диффузной головной боли в 61,4% случаях, с иррадиацией в глазные яблоки в 27,2%. Односторонняя пульсирующая головная боль напоминающая мигрень наблюдалась в 11,4% случаев. В отличии от пациентов первой группы, во второй группе головная боль отмечалась у 49 пациентов: в 19 случаев – 38,8% характеризовалась как головная боль напряжения, в 21 случаи – 42,8% имела периорбитальную локализацию, гемикрания наблюдалась – у 9 (18,4%), пациентов, из них в анамнезе 3 (6%) пациентов был установлен диагноз мигрени. Интенсивность головной боли оценивалась по ВАШ

и преобладала у пациентов первой группы ( $p < 0,05$ ). Кроме общеинтоксикационных проявлений COVID-19, в остром периоде ЦВТ отмечались ряд других симптомов: головокружение с постепенным регрессом (61,4%), тошнота с последующей рвотой (32,9%), однократный судорожный приступ (22,9%), нарушение сознания - оглушение (10%) и сопор (8,6%).

Очаговая неврологическая симптоматика ЦВТ в остром периоде включало в себя: двигательные нарушения (34,3%), патологические пирамидные симптомы (54,3%), нарушение чувствительности (28,6%), речевые расстройства (24,3%) и офтальмологические нарушения (14,3%). Менингеальные симптомы наблюдались у 17,1% пациентов.

При проведении МСКТ и МРТ признаки ЦВТ можно разделить на прямые (визуализация самого тромба) и косвенные (формирование очага ишемии, геморрагическая трансформация, паренхиматозные изменения и признаки внутричерепного кровоизлияния). При этом, следует обратить внимание, что косвенные признаки не являются специфическими для ЦВТ изменениями и могут не обнаруживаться у 25% пациентов (Рамазанов Г.Р. и соавт., 2021).

По результатам настоящего исследования, развитие венозного инсульта на фоне инфекции SARS-CoV-2 отмечалось у 45,7% пациентов (ишемический в 18,6% случаях, геморрагический в 10%, ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием у 17,1% пациентов). Наиболее частая локализация венозного инсульта наблюдалась в лобно-теменной области в 21,4% случаях. Локализация патологического очага в лобных долях отмечалась в 4,3%, в височных в 7,1%, в теменно-затылочных областях и мозжечке в 11,5%, в лобно-теменно-височных областях в 1,4% случаях.

По данным МР-веносинусографии множественный тромбоз в пределах 2 и более синусов выявлен у 67,1% пациентов, изолированный тромбоз у 32,9%. Наиболее часто отмечался тромбоз левого поперечного (55,7%) и верхнего сагиттального синуса (41,4%).

В выполненной работе выяснилось, что кроме очаговых поражений в веществе головного мозга на фоне ЦВТ у пациентов первой группы в конце острого

периода, при проведении МРТ головного мозга были выявлены ряд других признаков, такие как неравномерное расширение субарахноидального пространства с умеренным расширением по конвекситальной поверхности лобных и теменных долей, расцениваемых как симптом заместительной наружной гидроцефалии (39,3%), умеренное расширение боковых желудочков, расширение их рогов как признак внутренней заместительной гидроцефалии (13,1%), смешанная заместительная гидроцефалия (24,6%), расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина по ходу перфорирующих артерий (72,1%), очаговые изменения вещества головного мозга дистрофического характера имеющие различные формы, размерами 2-3 мм с преимущественной локализацией в лобных и теменных областях (39,3%), киста шишковидной железы (6,6%), симптом «пустого» турецкого седла (4,9%), ретроцеребеллярная ликворная киста (3,3%) и венозная ангиома (4,9%).

Оценка вариантов строения магистральных артерий по данным МР ангиографии и УЗИ- сканирования (отсутствие задней соединительной артерии, патологическая извитость внутренней сонной артерий, трифуркация внутренней сонной артерии, разомкнутый артериальный круг большого мозга) не подтвердили достоверной разницы между наблюдаемыми группами ( $p>0,05$ ). Наиболее часто при МР-веносинографию у пациентов первой и второй группы отмечена гипоплазия левого поперечного синуса, однако статистически достоверной разницы не выявлено ( $p>0,05$ ).

По данным настоящего исследования у пациентов с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19, в сравнении со второй группой выявлено преобладание 4 полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена, связанных с риском тромбоза, включающие ген ингибитор активатора плазминогена- PAI в гомозиготном по минорному аллелю генотипу - 33,9% и 11,1% ( $p<0,05$ ), ген кодирующем фибриноген (FGB) в гетерозиготном состоянии у 32,1% и 8,9% ( $p<0,05$ ), ген метилен-тетрагидрофолат - редуктазы MTHFR C677T в гетерозиготном состоянии- 59,1% и 25% ( $p<0,05$ ) и

метионин- синтазы MTR: 2756 A>G в гетерозиготном состоянии- 27,3% и 10% ( $p<0,05$ ).

Важно отметить, что в первой группе чаще отмечались сочетание 3 до 7 полиморфизмов в генах системы гемостаза и метионин -гомоцистеинового обмена, связанных с риском тромбоза. При определении уровня гомоцистеина, повышенное значение гомоцистеина отмечалось у пациентов первой группы, в сравнении со второй группой:  $17,6\pm 6,6$  мкмоль/л и  $9,7\pm 2,1$  мкмоль/л ( $p<0,05$ ). Через 3 месяца, на фоне соответствующей терапии у пациентов первой группы наблюдалось снижение концентрации гомоцистеина до  $8\pm 5$  мкмоль/л.

В рамках настоящего исследования была проведена сравнительная оценка эффективности антагонистов витамина К - 21 % и новых оральных антикоагулянтов - 79%. Эффективность антикоагулянтной терапии оценивалась по наличию положительной клинической динамики в виде регресса общемозговых (уменьшение головной боли) и очаговой неврологической симптоматики, данных нейровизуализации (начальная реканализация, отсутствие повторного тромбообразования в венозных синусах и геморрагических осложнений), а также по данным лабораторных показателей гемостаза (нормализация параметров гемостаза на фоне антикоагулянтной терапии). Оценка реканализации в течении 12 месяцев проведена 53 пациентам. Реканализация отмечалась у 44 (83%): полная у 47,7%, частичная у 52,3%. В 9 (17%) случаях реканализация отсутствовала и вероятно была связана с низкой приверженностью пациентов к антикоагулянтной терапии. Случаев повторного ЦВТ у обследуемых пациентов не наблюдалось. Следовательно, данное исследование подтверждает, что на фоне приема различных видов антикоагулянтов (АВК и Варфарин), у пациентов отмечена положительная динамика, подтвержденная клиническими, нейровизуализационными и лабораторными методами диагностики.

Сложность диагностики ЦВТ, ввиду полиморфности клинической картины, отсутствия специфических фенотипов характерных именно для ЦВТ, преобладания общемозговых симптомов, которые могут расцениваться как общеинтоксикационный синдром в остром периоде COVID-19 или клинические проявления в

рамках постковидного синдрома (ПКС) послужили поводом для усовершенствования последовательного алгоритма, с учетом принятых протоколов по диагностике и лечению пациентов с ЦВТ. Модифицированный лечебно-диагностический алгоритм, адаптированный в условиях пандемии COVID-19 обеспечивает поэтапное проведение комплексного обследования, включая нейровизуализационное исследование (мультиспиральной компьютерной томографии, МСКТ-с контрастированием, магнитно-резонансной томографии головного мозга и МР-веносинусографии), лабораторно-инструментальное и генетическое обследование, с учетом клинических и анамнестических данных, что позволит своевременно верифицировать ЦВТ и немедленно начать антикоагулянтную терапию

Таким образом, верификация ЦВТ на фоне COVID-19 требует детального изучения анамнестических данных, уточнения факторов риска, анализа клинических проявлений и комплексного проведения лабораторно-инструментальных, нейровизуализационных методов диагностики и исследования молекулярно-генетических факторов риска тромбоза. Наличие самого распространенного симптома ЦВТ- интенсивной головной боли диффузного характера, которая не купируется обычными обезболивающими средствами должна стать поводом, для врачей разных специальностей, к расширению дифференциальной диагностики. Своевременная диагностика ЦВТ позволит немедленно начать антикоагулянтную терапию, что способствует клиническому выздоровлению и относительно благоприятному прогнозу.



## ВЫВОДЫ

1. Церебральный венозный тромбоз на фоне COVID-19 наиболее часто встречается у женщин (70%), преимущественно молодого возраста (47,1%). Сравнительный анализ модифицируемых факторов риска выявил (курение, прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, послеродовой период), что важным фактором риска у женщин с церебральным венозным тромбозом на фоне инфекции SARS-CoV-2 является длительный прием комбинированных оральных контрацептивов (23%).

2. COVID-19 инициирует развитие церебрального венозного тромбоза даже на фоне легкого течения, при наличии предрасполагающих (модифицируемых и генетических) факторов риска, частота развития церебрального венозного тромбоза на фоне легкого течения COVID-19 имеет тенденцию к увеличению (68,6%). Основными клиническими проявлениями церебрального венозного тромбоза на фоне инфекции SARS-CoV-2 являются диффузная головная боль (100%), не купирующейся обычными анальгетиками, двигательные расстройства (34,2%), нарушение речи (24,2%), менингеальные симптомы (17,1%), эпилептические припадки (22,8%) и нарушение сознания (18,5%), период от момента развития клинических симптомов COVID-19 до радиологического подтверждения церебрального венозного тромбоза колеблется от 1 до 46 дней.

3. Частота церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 с развитием венозного инсульта составила 45,7%, в том числе ишемического (18,6%), геморрагического (10%), ишемического инсульта с геморрагическим пропитыванием (17,1%). У пациентов с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19 наиболее часто отмечается тромбоз левого поперечного синуса (55,7%), по распространенности тромбоза преобладает множественный тромбоз, в пределах 2 и более синусов (67,1%), изолированный тромбоз венозных синусов (32,9%). Оценка вариантов строения магистральных артерий по данным МР-веносинографии, МР артериографии и УЗИ- сканирования не подтвердили достоверной разницы между наблюдаемыми группами ( $p > 0,05$ ).

4. Определены генетические полиморфизмы генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена ассоциированные с риском развития тромбоза, статистически значимо преобладали 4 полиморфизма связанные с риском тромбообразования у пациентов с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19, в сравнении с пациентами, перенесшими COVID-19, без цереброваскулярных осложнений: ген ингибитор активатора плазминогена- PAI (4G/4G) в гомозиготном состоянии, ген кодирующем фибриноген бета -FGB (G/A) в гетерозиготном состоянии, ген метилен-тетрагидрофолат - редуктазы MTHFR C677T в гетерозиготном состоянии и ген метионин- синтазы MTR: 2756 A>G в гетерозиготном состоянии ( $p < 0,05$ ). Рецидивов венозных тромботических событий и кровоизлияний у пациентов с церебральным венозным тромбозом на фоне приема новых оральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К в течении 12 месяцев не наблюдалось.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется детальное изучение данных анамнеза, факторов риска, проведение дифференциальной диагностики общемозговых симптомов, в частности, диффузной интенсивной головной боли, не купирующийся анальгетиками, характерной для церебрального венозного тромбоза, и очаговых симптомов, не укладывающихся в другие нозологические формы в период пандемии COVID-19 для верификации церебрального венозного тромбоза.

2. Целесообразным является комплексное проведение нейровизуализационных методов исследования (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), МСКТ-с контрастированием/ магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) и МР-веносинографию) с учетом сложности верификации церебрального венозного тромбоза в период пандемии COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста определяет

3. В связи с увеличением частоты церебрального венозного тромбоза в период продолжающейся пандемии COVID-19, с целью профилактики рецидива, пациентам с высоким риском развития церебрального венозного тромбоза рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования тромбофилических полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена для решения вопроса о назначении комбинированных оральных контрацептивов.

4. В качестве вторичной антикоагулянтной профилактики церебрального венозного тромбоза, с учетом модифицируемых и генетических факторов риска тромбоза, наряду с антагонистами витамина К, могут быть применены новые оральные антикоагулянты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. CD147 как новая молекула-мишень для фармакотерапии в онкологии / Ю.А. Успенская, А.В. Моргун, Е.Д. Осипова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №3. – С. 36-44.
2. COVID-19 в педиатрической популяции / Г.П. Евсеева, Р.С. Телепнева, Е.В. Книжникова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 80. – С. 100-114.
3. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения/ А.А. Чернышева, Е.М. Кирьянова, Л. И. Сальникова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т.30, № 4. – С. 76-82.
4. Абакушина, Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-COV-2 / Е.В. Абакушина //Гены и клетки. – 2020. – Т.15, №3. – С. 14-21.
5. Абатуров, А.Е. Патогенез COVID-19 / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Е.Л. Кривуша, А.А. Никулина //Здоровье ребенка. – 2020. – Т.15, №2. – С. 133-144.
6. Абдуллаев, Р.Ю. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова // Врач. – 2020. – Т.5, №31. – С. 3-6.
7. Авраменко, С.П. Особенности течения и исходы острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19 / С.П. Авраменко, Т.А. Захарычева, А.Г. Поляков, Е.К. Полякова //Здравоохранение. – 2022. – №3. – С. 10-14.
8. Агафонова, А.Н. К вопросу диагностики и лечения венозных инфарктов. клинический пример / А.Н. Агафонова // Вселенная мозга. – 2020. – Т.2, №2. – С. 3-6.
9. Алексеева, Т.М. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова, М.П. Топузова, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 127-132.

10. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / А.Н. Овсянникова, В.В. Машин, Л.А. Белова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №5. – С. 511-511.
11. Ананьева, Л.Ю. Клинико-терапевтические особенности головной боли при тромбозе мозговых вен и венозных синусов / Л.Ю. Ананьева // E-Scio. –2019. – №11(38). – С. 357-363.
12. Андреева, М.Д. Нарушения мозгового кровообращения у женщин при использовании комбинированных оральных контрацептивов / М. Д. Андреева, М.Г. Новосартян, И.В. Самбунова, И.В. Хамани //Акушерство, гинекология и репродукция – 2021. – Т.15, №2. – С. 173-181.
13. Антипенко, Е.А. Реабилитация пациентов после COVID-19-ассоциированного инсульта / Е.А. Антипенко, Д.В. Седышев //Нервные болезни. – 2022. – № 4. – С. 32-34.
14. Ахунова, А.Г. Атипичное течение синус-тромбоза в сочетании с венозными инфарктами у женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции / А.Г. Ахунова, Э.И. Богданов, М.А. Хайруллоев //Практическая медицина. – 2021. – Т.19, №4. – С. 119-122.
15. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция-актуальная проблема XXI века / Е.Д. Баздырев //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т.9, №2. – С. 6-16.
16. Байгозина, Е.А. Сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай) / Е.А. Байгозина //Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т.100, №4. – С. 22-25.
17. Бегова, М.Р. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 / М.Р. Бегова, С.В. Нетесов, Ю.С. Аульченко //Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – Т.38, № 2. – С.51-58.
18. Белова, Л.А. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов / Л.А. Белова, В.В. Машин, А.И. Ситникова, Д.В. Белов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – №3. – С.8-20.

19. Белопасов, В.В. Поражение нервной системы при COVID-19 / В.В. Белопасов, Я. Яссин, Е.М. Самойлова, В.П. Баклаушев // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, № 2. – С. 60-80.
20. Белоцерковская, Ю.Г. Долгий COVID-19/ Ю.Г. Белоцерковская, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов, А.И. Синопальников // Consilium Medicum. – 2021. – Т.23, № 3. – С.261-268.
21. Боголепова, А. Н. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме / А.Н. Боголепова, Н.А. Осинская, Е.А. Коваленко, Е.В. Махнович // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, №. 4. – С. 88-93.
22. Виноградова, А.Д. Эффекты эноксапарина в лечебных и терапевтических дозах при COVID-19: систематический обзор и мета-анализ / А.Д. Виноградова, М.А. Демидова // Журнал «Медицина». – 2022. – № 2. – С. 41-55.
23. Вишнева, Е.М. Течение COVID-19-пневмонии на фоне легочной артериальной гипертензии. Разбор клинического случая / Е.М. Вишнева, Е.А. Егорова, К.А. Вишнева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Естественные и технические науки. – 2021. – № 6. – С. 175-180.
24. Влияние полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов P2RY12, ITGB3 и фермента-метаболизатора цитохрома CYP2C19 на активность тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, проживающих в Гродненском регионе /Т.П. Пронько, В.А. Снежицкий, О.В. Горчакова [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2021. – Т. 18, №2. – С.147-159.
25. Вознюк, И.А. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19 / И.А. Вознюк, О.М. Ильина, С.В. Коломенцев // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 4 (98). – С.90-98.
26. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг, М.А. Вашукова, М.В. Васильева [и др.] //Журнал инфектологии. – 2020. – Т.12, № 2. – С. 5-11.

27. Воронина, Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19 / Т.А. Воронина // Инфекционные болезни. – 2020. – Т.18, № 2. – С. 97-102.
28. Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции / М.В. Прохорова, А.И. Яковлев, И.А. Вознюк [и др.] // Annals of clinical and experimental neurology. – 2022. – Т.16, №3. – С.15-24.
29. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии / М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова, М.А. Калашникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, №8. – С. 923-931.
30. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста / Е.С. Некаева, А.Е. Большакова, Е.С. Малышева, Е.А. Галова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т.13, №4. – С. 16-26.
31. Данилова, М.А. Патологическая извитость сонных артерий: клиника, диагностика, лечение / М.А. Данилова, Т.В. Байдина // Неврологические чтения в Перми. – 2019. – С. 47-52.
32. Демьяновская, Е.Г. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации / Е.Г. Демьяновская, С.М. Крыжановский, А.С. Васильев, В. И. Шмырев // Лечащий врач. – 2021. – № 2. – С. 54-60.
33. Долгополов, И.С. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы / И.С. Долгополов, Г. Л. Менткевич, М.Ю. Рыков, Л.В. Чичановская // Сеченовский вестник. – 2021. – Т.12, № 3. – С. 56-67.
34. Евдокименко, А.Н. Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога / А.Н. Евдокименко, П.Л. Ануфриев, А.А. Каниболоцкий, Е.И. Келли // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – №2. – С.49-55.

35. Ефремова, О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2-3 степени / О.А. Ефремова // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6, №. 1. – С. 37-50.
36. Забирова, А.Х. Иммуноопосредованные и аутоиммунные поражения ЦНС при новой коронавирусной инфекции / А.О. Козлова, А.Х. Забирова, Е.В. Байдина, М.Н. Захарова // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т.41, № 4. – С.445–453.
37. Забозлаев, Ф.Г. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, №2. – С. 21-37.
38. Значение инструментальных методов в диагностике пневмонии при коронавирусной инфекции / В.Б. Войтенков, Н.В. Марченко, Н.В. Скрипченко [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2020. – №. 1. – С. 20-25.
39. Значение полиморфизмов генов факторов VII и XIII системы свертываемости крови в патогенезе нетравматического асептического некроза головки бедренной кости / М.А. Панин, Н.В. Загородний, А.В. Бойко [и др.] // Гений ортопедии. – 2021. – Т.27, №1. – С. 43-47.
40. Зыбина, Н.Н. Интегральная оценка состояния системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения / Н.Н. Зыбина, О.В. Тихомирова, О.Н. Старцева, Т.В. Вавилова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2018. – № 4. – С. 57-65.
41. Изолированный тромбоз мелких глубоких вен головного мозга / Т.В. Матвеева, М.М. Ибатуллин, Р.Т. Гайфутдинов [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т.4, №9. – С. 595-600.
42. Каленчиц, Т.И. Клинический случай церебрального венозного тромбоза у пациента с коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Т.И. Каленчиц,



С.Л. Кабак, Д.М. Гордионюк //Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т.13, №4. – С. 643-648.

43. Камчатнов, П.Р. Поражение периферической нервной системы при COVID-19 / П.Р. Камчатнов, М.А. Евзельман, А.В. Чугунов //РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 30-34.

44. Клинические и патофизиологические особенности церебрального инсульта у пациентов с COVID-19 /А.А. Рубакова, Д.И. Лебедева, Е.Ф. Туровина [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т.122, №12-2. – С.26-32.

45. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID 19 /А.Н. Баринюв, Л.С. Мошхоева, Е.В. Пархоменко [и др.] //Медицинский алфавит. – 2021. – №3. – С.14-22.

46. Клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне коморбидной патологии / Г.Г. Кутелев, Н.Т. Мирзоев, В.В. Иванов [и др.]. //Доктор. Ру. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 25-28.

47. Клиническое наблюдение церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 / Е. Г. Ключева, Ф.З. Олимова, В.В. Голдобин [и др.] //Лечение и профилактика. – 2021. – Т.11, №2. – С. 76-83

48. Котляров, П.М. Магнитно-резонансная и компьютерная томографии в диагностике церебрального венозного инсульта / П.М. Котляров, И.Д. Лагкуева, Н.И. Сергеев //Медицинская визуализация. – 2021. – Т.25, №4. – С. 23-30.

49. Кузник, Б.И. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции / Б.И. Кузник В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова //Успехи физиологических наук. – 2020. – Т.51, №4. – С. 51-63.

50. Кулеш, А.А. Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения / А.А. Кулеш //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т.13, №2. – С. 10-18.

51. Куташов, В.А. Неврологические проявления у больных с антифосфолипидным синдромом / В.А. Куташов // Учебно–методические рекомендации. – Воронеж: ВГМУ. – 2016. – 92 с.
52. Кутлубаев, М.А. Клинико-патогенетические особенности поражения нервной системы при COVID-19 /М.А. Кутлубаев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, №9. – С. 130-136.
53. Левин, О.С. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина / О.С. Левин, А.Г. Комарова, А.А. Плоскирева // РМЖ. – 2022. – №5. – С.7–11.
54. Лобзин, В. Ю. Доплерографические особенности нарушений церебрального венозного кровотока в остром периоде ишемического инсульта / В.Ю. Лобзин, Л.Г. Никифорова //Медицинский алфавит. – 2022. – №1. – С. 22-28.
55. Лукина, О.В. Церебральные венозные тромбозы: возможности современных высокотехнологичных методов лучевой диагностики / О.В. Лукина, Е.В. Бубнова, В.И. Амосов, Г.А. Фиалковский //Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – №1. – С. 26-32
56. Лучевая диагностика геморрагических осложнений у пациентов на фоне лечения новой коронавирусной инфекции: клинические наблюдения (МСКТ, МРТ) / И.С. Обельчак, Е.А. Кукушкина, А.И. Жеребцов [и др.]//Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2022. – №3. – С.28-31.
57. Максимова, М.Ю. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов/ М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова //РМЖ. – 2017. – Т.25. – №21. – С.1595-1601.
58. Манышева, К.Б. Гендерные особенности острых нарушений мозгового кровообращения / К.Б. Манышева //Медицинский алфавит. – 2018. – Т.1, №1. – С. 45-49.
59. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19 / Н.Т. Алексеева, Д.А. Соколов, Д.Б. Никитюк [и др.] //Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Т.9, №3. – С. 72-85.

60. Неврологические осложнения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией U07.1 COVID-19/ О.В. Ульянова, Н.А. Ермоленко, А.А. Дудина [и др.] //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т.18, №1. – С.150-155.

61. Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.Г. Щербак, А.С. Голота, Т.А. Камилова [и др.] //Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т.4, №3. – С. 154-180.

62. Нестеровский, Ю.Е. Головная боль и другие неврологические симптомы в структуре клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Ю.Е. Нестеровский, Н. Н. Заваденко, А.А. Холин //Нервные болезни. – 2020. – № 2. – С. 60-68.

63. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, А.Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, № 6. – С. 7-16.

64. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т.10, №2 (52). – С. 87-93.

65. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике акушера-гинеколога: обзор современных данных и рекомендаций / Е.Ю. Юпатов, Л.И. Мальцева, Р.С. Замалеева [и др.] //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т.14, №2. – С. 148-158.

66. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления/ И.В. Маев, А.В. Шпектор, Е.Ю. Васильева [и др.] //Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 8. – С. 4-11.

67. Онбыш, Т.Е. Механизмы развития неврологических осложнений COVID-19 / Т.Е. Онбыш, В.А. Дагуф, Ю.В. Тихоненко // Развитие науки и практики в глобально меняющемся мире в условиях рисков. – 2022. – С. 423-431.
68. Оптимизация тактики лечения пациентов с ожогами и новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В.А. Мануковский, Е.В. Зиновьев, Д.О. Вагнер [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №1. – С. 13-19.
69. Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор) / Н. В. Цыган, А.П. Трашков, А.В. Рябцев [и др.] // Общая реаниматология. – 2021. – Т.17, №3. – С.65-77.
70. Остроумова, Т. М. Инсульт и COVID-19/ Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, Н.А. Араблинский, О.В. Головина // Медицинский алфавит. – 2021. – №1. – С. 26-30.
71. Оценка частоты полиморфизмов гена бета-субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов (ITGB3) среди постменопаузальных женщин города Екатеринбурга / М.А. Шамбатов, А.А. Вихарева, Е.А. Сафьяник [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – №2. – С. 18-19.
72. Парфенов, В.А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию / В.А. Парфенов, А.А. Кулеш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т.14, №3. – С.4-11.
73. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, Д.Д. Проценко [и др.] // Судебная медицина. – 2020. – Т.6, №2. – С. 8-30.
74. Петрищев, Н. Н. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) / Н.Н. Петрищев, О.В. Халепо, Ю.А. Вавиленкова, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т.19, № 3. – С. 90-98.
75. Полиморфизм генов фолатного обмена и тромботические осложнения у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / Ю.Г. Лугачева,

Т.Е. Сулова, И.В. Кулагина [и др.] //Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т.36, №4. – С. 86-91.

76. Полиморфизмы в генах F2, F7, PAI1 у мужчин с нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях /Е.В. Стрюкова, В.Н. Максимов, Ю.И. Рагино [и др.] //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №10. – С. 18-23.

77. Помников, В.Г. COVID-19 и церебральный инсульт / В.Г. Помников, И.В. Саковский, Т.А. Ящикина, О.В. Дудкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121, №12. – С. 5–8.

78. Попова, Т. Ф. Венозный церебральный инфаркт: клиническое наблюдение / Т.Ф. Попова, И.А. Грибачева, А.А. Марущак //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т.12, № 1. – С.72-75.

79. Поражение нервной системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (Клиническое наблюдение) / В.А. Куташов, Т.И. Дутова, И.Н. Банин [и др.] //Вселенная мозга. – 2020. – Т.2, №4. – С.23-27.

80. Пospelова, М.Л. Опыт сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции гемореологических нарушений у пациентов с гипертонической энцефалопатией / М.Л. Пospelова, В.А. Сорокоумов, Т.М. Алексеева, Н.Е. Иванова //Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 531-537.

81. Путилина, М.В. Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов / М.В. Путилина, Н.Ю. Ермошкина, Л.В. Сидельникова //Медицинский алфавит. – 2020. – Т.1, №11. – С.10-16.

82. Рамазанов, Г. Р. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза / Г.Р. Рамазанов, Х.В. Коригова, С.С. Петриков // Журнал им. НВ Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т.10, №1. – С. 122-134.

83. Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19 / О.М. Драпкина, С.А. Бернс, А.Ю. Горшков [и др.] //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т.21, № 12. – С.33-40.
84. Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из республики Беларусь / Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2020. – № 2(24). – С. 92-102
85. Романов, Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 / Б.К. Романов //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т.8, №1. – С. 3-8.
86. Сабиров, И.С. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) / И.С. Сабиров, И.Т, Муркамилов, В. В. Фомин //The Scientific Heritage. – 2020. – № 49-2. – С. 49-58.
87. Самарцев, И.Н. Открытое наблюдательное исследование эффективности и переносимости винпоцетина и ацеклофенака при лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга после COVID-19 (исследование АКВА) / И.Н. Самарцев, С.А., Живолупов, Ю.С. Бутакова, М.С. Паршин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. –Т.121, №3. – С. 1-8.
88. Септический церебральный венозный тромбоз в оториноларингологии. Клинический случай / А.А. Кривопапов, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук [и др.] //Consilium Medicum. – 2022. – Т.24, №9. – С. 632-636.
89. Сизова, Е. Н. Медицинская экология SARS-CoV-2 (обзор литературы) / Е.Н. Сизова, Л.Н. Шмакова, Е.В. Видякина // Вятский медицинский вестник. – 2020. – №3 (67). – С. 98-103.
90. Сметанина, С. В. Особенности течения новой коронавирусной инфекции: актуальные данные / С.В. Сметанина //Московская медицина. – 2021. – №3 (43). – С. 14-16.
91. Сперанская, А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А.А. Сперанская //Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т.11, №1. – С. 18-25.

92. Степанов, И.Н. Клинические наблюдения случаев церебрального венозного тромбоза с пароксизмальными состояниями в дебюте / И.Н. Степанов, Н.Ю. Рязанцева //Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2020. – Т.12, №3. – С. 158-168.
93. Танашян, М.М. Неврологические аспекты COVID-19 / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т.14, №2. – С.62-69.
94. Тибекина, Л. М. Неотложная диагностика церебральных венозных тромбозов/ Л.М. Тибекина, Т.А. Шумакова, А.А. Николаева, Ю.А. Щербук //Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2016. – Т.175, №5. – С. 18-25.
95. Тибекина, Л.М. Неврологические аспекты коронавирусной инфекции / Л.М.Тибекина // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2021. – Т.16, №1. –С. 388-408.
96. Троицкая, Н.И. Распространенность полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов при синдроме диабетической стопы / Н.И. Троицкая, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров //Новости хирургии. – 2021. – Т.29, №5. – С. 549-557
97. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А.Н. Баландина, Е.М. Кольцова, А.М. Шибeko [и др.] //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т.17, № 4. – С.114-126.
98. Трофимова, Т.Н. Нейрорадиология в острой фазе коронавирусной инфекции-COVID-19 / Т.Н. Трофимова, П.Л. Андропова, Ж.И. Савинцева, Н.А. Беляков //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, №2. – С.20-32.
99. Фурсова, Л.А. Церебральные венозные тромбозы, возникающие при приеме оральных контрацептивов /П.А. Синевич, Л.А. Фурсова//Лечебное дело. – 2019. – Т.5, №69. – С. 53.

100. Фурсова, Л.А. Церебральные инсульты при коронавирусной инфекции COVID-19 / Л.А. Фурсова, Л.И. Костенич // Медицинские новости. – 2021. – №9 (324). – С. 47-53.
101. Хайтович, А.Б. Патогенез COVID-19 / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т.23, №4. – С. 113-132.
102. Хаханова, О.Н. Кардиоэмболический инсульт: факторы риска, прогноз, вторичная профилактика / О.Н. Хаханова, А.П. Скороходов, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т.13, №1. – С. 187-192.
103. Хохлова, З.А. Поражение сосудов при COVID-19 инфекции у пациентов с летальными исходами / З.А. Хохлова, Р.А. Гилева, Т.В. Середа, Ю.М. Кириллова // Медицина в Кузбассе. – 2022. – Т.21, №3. – С. 41-47.
104. Церебральный венозный тромбоз и ишемический инсульт на фоне гормональной контрацепции / Б.А. Абусуева, З.А. Абусуева, К.Б. Манышева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 16-19.
105. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор) / А.Ю. Анисенкова, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – №1. – С. 89-95.
106. Чев, Л.П. Генетические особенности при цереброваскулярной патологии у лиц молодого возраста (с обзором литературы) / Л.П. Чев, Н.В. Шулешова // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Том VII. – С. 60-63.
107. Шаробаро, В.И. Гастроэнтерологические поражения у пациентов с COVID -19 // В.И. Шаробаро, В.В. Малик, В.А. Корналевская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №10. – С.147-151.
108. Шатравка А. В. Анализ результатов лечения симптомного неокклюзирующего тромбоза общей и проксимального отдела внутренней сонных артерий у пациентов с коронавирусной инфекцией / А.В. Шатравка // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2022. – Т.17, № 2. – С. 107-113.



109. Янишевский С.Н. COVID-19, цереброваскулярная патология и нейродегенерация. Основные закономерности и возможности терапии/ С. Н. Янишевский //Нервные болезни. – 2022. – №3. – С. 16-23.
110. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 / T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto [et al.] // International journal of infectious diseases. – 2020. – Vol.94. – P. 55-58.
111. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study / T. Duman, D. Uluduz, I. Midi [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2017. – Vol. 26, № 8. – P. 1848-1857.
112. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin// P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang [et.al.] // Nature. – 2020.–Vol. 579, № 7798. –P. 270-273.
113. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications / J.A. Frontera, D. Yang, A. Lewis [et al.] // Journal of the neurological sciences. – 2021. – Vol. 426. – P. 117486.
114. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease /A.T. Huang, B. Garcia-Carreras, M.D Hitchings [et al.]. – 2020. – Vol.11, №1. – P. 4704.
115. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details / Romoli, I. Jelcic, R. Bernard-Valnet [et al.] // European journal of neurology. – 2020. – Vol. 27, №9. – P. 1712-1726.
116. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li., X. Wang, Z. Sun [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. –Vol. 18, № 4. – P. 844-847.
117. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection / A. Viguier, L. Delamarre, J. Duplantier [et al.] // Journal of Neuroradiology. – 2020. – Vol. 47, № 5. – P. 393-394.
118. Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: what predicts it? / R. Mahale, A. Mehta, A.A. John [et al.] // Epilepsy research. – 2016. – Vol. 123. – P.1-5.

119. Aguiar de Sousa, D. Recanalization in cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis / D. Aguiar de Sousa, L. Lucas Neto, P. Canhão, J.M. Ferro // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, №8. – P. 1828-1835.
120. Alimohammadi, A. Updates in cerebral venous thrombosis / A. Alimohammadi, D.J. Kim, T.S. Field // *Current Cardiology Reports*. – 2022. – Vol. 24, №1. – P. 43-50.
121. Aliprandi, A. Headache in cerebral venous thrombosis / A. Aliprandi, P. Borelli, V. Polonia, A. Salmaggi // *Neurological Sciences*. – 2020. – Vol. 41. – P. 401-406.
122. Al-Tae, H. Z. Genetic study of ITGA2 polymorphisms and impact on diabetic retinopathy risk in Al-Anbar population / A.T. Haneen, A. Zeina, A. A. Louay // *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. – 2021. – Vol. 40, №5. – P. 469-473.
123. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / T.L. Ortel, I. Neumann, W. Ageno [et al.] // *Blood advances*. – 2020. – Vol.4, № 19. – P. 4693-4738.
124. Amin, M. Comparing the binding interactions in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV / M. Amin, M. K. Sorour, A. Kasry // *The journal of physical chemistry letters*. – 2020. – Vol.11, №12. – P. 4897-4900.
125. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use / P. Dulicek, E. Ivanova, M. Kostal [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2018. – Vol. 24, №5. – P. 797-802.
126. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n= 4532) / M. Montopoli, S. Zumerle, R. Vettor [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol.31, №8. – P. 1040-1045.
127. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report / C. Kearon, E.A. Akl, J. Ornelas [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, №2. – P. 315-352.

128. Association of fibrinogen and plasmin inhibitor, but not coagulation factor XIII gene polymorphisms with coronary artery disease / A. Bronić, G. Ferencak, R. Bernat [et al.] // *Journal of Medical Biochemistry*. – 2021. – Vol.40, №2. – P.138-149.
129. Association of laboratory parameters and genetic polymorphisms with ischemic stroke in Chinese Han population / J. Wang, Z. Sun, Y. Yang [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – Vol.21, № 5. – P. 1-9
130. Backer, J.A. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020 / J.A. Backer, D. Klinkenberg, J. Wallinga // *Eurosurveillance*. – 2020. – Vol. 25, №5. – P. 2000062.
131. Battle, D. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? / D. Battle, J. Wysocki, K. Satchell // *Clinical science*. – 2020. – Vol. 134, №5. – P. 543-545.
132. Becker, R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy / R.C. Becker // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50, №1. – P. 54-67.
133. Bernardi, F. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis / F. Bernardi, G. Mariani // *Haematologica*. – 2021. – Vol.106, №2. – P. 351–362.
134. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *Journal of cardiovascular electrophysiology* / A.N. Kochi, A.P. Tagliari, G.B. Forleo [et al.] – 2020. – Vol. 31, №5. – P. 1003-1008.
135. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi, C. Bryce, Z. Grimes [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92, №7. – P. 699-702.
136. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombotic events after vector-based COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis / L. Palaiodimou, M.I. Stefanou, A.H. Katsanos [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 97, № 21. – P.e2136-e2147.
137. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19 / C. Hughes, T. Nichols, M. Pike [et al.] // *European journal of case reports in internal medicine*. – 2020. – Vol.7, №5. – P. 001691.

138. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: an autopsy case report / S. Takasu, M. Ariizumi, S. Matsumoto [et al.] // *Forensic Science, Medicine and Pathology*. – 2022. – Vol. 18, № 1. – P. 80-85.
139. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series / A. Mowla, B. Shakibajahromi, S. Shahjouei [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2020. – Vol. 419. – P. 117183.
140. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature / K. Dakay, J. Cooper, J. Bloomfield [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2021. – Vol. 30, №1. – P. 105434.
141. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 patients: a multicenter study and review of literature / M. Abdalkader, S.P. Shaikh, J.E. Siegler [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2021. – Vol. 30, № 6. – P. 105733.
142. Cerebral venous sinus thrombosis in the COVID-19 pandemic / C.B. Medicherla, R.A. Pauley, A.de Havenon [et al.] // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. – 2020. – Vol.40, №4. – P. 457-462.
143. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases / M. Taquet, M. Husain, J.R. Geddes [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 39. – P. 101061.
144. Cerebral venous thrombosis and SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis / T. Baldini, G.M. Asioli, M. Romoli [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2021. – Vol. 31, №5. – P. 2956-2966.
145. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: an observational, multicenter study / S. Hameed, M. Wasay, B.A. Soomro [et al.] // *Cerebrovascular Diseases Extra*. – 2021. – Vol.11, № 2. – P. 55-60.
146. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: causality or coincidence? / G. Poillon, M. Obadia, M. Perrin [et al.] // *Journal of neuroradiology*. – 2021. – Vol. 48, №2. –P.121-124.
147. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19/ D.D. Cavalcanti, E. Raz, M. Shapiro [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2020. – Vol. 41, №8. – P. 1370-1376.

148. Cerebral venous thrombosis in COVID-19 / R. Ghosh, D. Roy, A. Mandal [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2021. – Vol.15, №3. – P.1039-1045.
149. Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study / F. Al-Mufti, K. Amuluru, R. Sahni [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2021. – Vol. 42, №7. – P. 1196-1200.
150. Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: a case report / Y. Sugiyama, T. Tsuchiya, R. Tanaka [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 79. – P. 30-32.
151. Cerebral venous thrombosis in patients with COVID-19 infection: a case series and systematic review / T.M. Tu, C. Goh, Y.K. Tan [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 29, № 12. – P. 105379.
152. Cerebral venous thrombosis: a practical guide/ L. Ulivi, M. Squitieri, H. Cohen [et al.] // *Practical neurology*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 356-367.
153. Cerebral Venous Thrombosis: A Tunisian monocenter study on 160 patients/ S.B. Sassi, N. Touati, H. Baccouche [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2017. – Vol.23, №8. – P.1005-1009.
154. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: a review of the literature and case series / S.T. Reddy, T. Garg, C. Shah [et al.] // *Case reports in neurology*. – 2020. – Vol.12, № 2. – P. 199-209.
155. Cines, D.B. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia / D. B. Cines, J. B. Bussel // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, №23. – P. 2254-2256.
156. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // *Science China Life Sciences*. – 2020. – Vol. 63. – P. 364-374.
157. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2020. – Vol. 323, №11. – P. 1061-1069.

158. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China /W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, №18. – P.1708-1720.
159. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in cerebral venous thrombosis / G. K. Lee, V. H. Chen, C. H. Tan [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50, №3. – P. 724-731.
160. Construction of a human cell landscape at single-cell level / X. Han, Z. Zhou, L. Fei [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 581, №7808. – P. 303-309.
161. Coronavirus Disease 2019-COVID-19 / K. Dhama, S. Khan, R. Tiwari [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2020. – Vol.33, № 4. –P. e00028-20.
162. COVID-19 and gastrointestinal endoscopies: current insights and emergent strategies / A. Perisetti, M. Gajendran, U. Boregowda [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2020. – Vol. 32, №5. – P. 715-722.
163. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review / B. Bikdeli, M.V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *Journal of the American college of cardiology*. – 2020. – Vol.75, № 23. – P. 2950-2973.
164. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients / H. Fogarty, L. Townsend, C.N. Cheallaigh [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol.189, №6. – P.1060–1061.
165. COVID-19 presenting as stroke /A. Avula, K. Nalleballe, N. Narula [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2020. – Vol. 87. – P.115-119.
166. COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features / F. Roy-Gash, M. De Mesmay, J.M. Devys [et al.] // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24. – P. 1-3.
167. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? / C.L. Maier, A.D. Truong, S.C. Auld [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol.395, № 10239. – P.1758-1759.

168. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis –A critical review / L.F. van Dam, M.A. van Walderveen, L.J. Kroft [et al.] *Thrombosis research.* – 2020. – Vol. 189. – P. 132-139.
169. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions / M. Kox, N.J.B. Waalders, E.J. Kooistra [et al.] // *Jama.* – 2020. – Vol. 324, №15. – P. 1565-1567.
170. David, E. Cerebral venous thrombosis: atypical presentation of COVID-19 in the young / D.E. Klein, R. Libman, C. Kirsch, R. Arora // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* – 2020. – Vol. 29, №8. – P. 104989.
171. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders / M. Ellul, A. Varatharaj, T.R. Nicholson [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91, №8. – P. 811-812.
172. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV2 infection diagnosis / Z. Li, Y. Yi, X. Luo [et al.] // *Journal of medical virology.* – 2020. – Vol. 92, №9. – P. 1518-1524.
173. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review / G. Bose, J. Graveline, V. Yogendrakumar [et al.] // *BMJ open.* – 2021. – Vol.11, №2. – P. e040212.
174. Direct oral anticoagulants versus warfarin in the treatment of cerebral venous thrombosis (ACTION-CVT): a multicenter international study/ S. Yaghi, L. Shu, E. Bakradze [et.al.] // *Stroke.* – 2022. – Vol. 29, №2. – P. 728-738.
175. Dull, K. Factor XIII-A in diseases: role beyond blood coagulation / K. Dull, F. Fazekas, D. Töröcsik // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – Vol.22, №3. – P. 1459
176. Early, delayed, and expanded intracranial hemorrhage in cerebral venous thrombosis / B. Shakibajahromi, A. Borhani-Haghighi, M.Ghaedian [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica.* – 2019. – Vol.140. – №6. – P.435-442.
177. Ebstein, F. Contribution of the unfolded protein response (UPR) to the pathogenesis of proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAAS) / F.

Ebstein, M. C. Poli Harlowe, M. Studencka-Turski, E. Krüger // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2756.

178. Editorial -COVID-19, more than a viral pneumonia / A. Perrella, U. Trama, F.F. Bernardi [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* – 2020. – Vol. 24, №9. – P. 5183–5185.

179. Effect of endovascular treatment with medical management vs standard care on severe cerebral venous thrombosis: the TO-ACT randomized clinical trial / J.M. Coutinho, S.M. Zuurbier, M.G. Bousser [et al.] // *JAMA neurology*. – 2020. – Vol.77, №8. – P. 966-973.

180. Elevated factor V activity and antigen levels in patients with COVID-19 are related to disease severity and 30-day mortality / F. A. von Meijenfildt, S. Havervall, J. Adelmeijer [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2021. – Vol.96, №4. – E98–E100.

181. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy / J.M. O'Sullivan, D.M. Gonagle, S.E. Ward [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2020. – Vol. 7, № 8. – P. e553-e555.

182. Endothelial dysfunction and thrombosis in patients with COVID-19-brief report / S. Nagashima, M.C. Mendes, A.P. Camargo Martins [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2020. – Vol.40, №10. – P. 2404-2407.

183. Epidemiological and clinical aspects of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak based on global data: A review article/ M.R. Bazrafshan, A. Eidi, Z. Keshtkaran [et al.] // *Journal of Health Sciences & Surveillance System*. – 2020. – Vol.8, №3. – P.100-104.

184. Erythrocytes as a target of SARS CoV-2 in pathogenesis of COVID-19 / I. Reva, T. Yamamoto, M. Rasskazova [et al.] // *Archiv Euromedica*. – 2020. – Vol. 10, №3. – P.5-11.

185. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis–endorsed by the European Academy of Neurology/ J.M. Ferro, M.G Bousser, P. Canhão [et al.] // *European stroke journal*. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 195-221.



186. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M.V. Madhavan, K. Sehgal [et al.] // *Nature medicine*. – 2020. – Vol. 26, №7. – P. 1017-1032.
187. Ferro, J.M. Cerebral venous thrombosis: an update / J.M. Ferro, D. Aguiar de Sousa // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2019. – Vol.19, №74. – P. 1-9.
188. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection / F.L. Wright, T.O. Vogler, E.E. Moore [et.al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2020. – Vol. 231, № 2. – P. 193-203.
189. Fifi, J.T. COVID-19 related stroke in young individuals / J.T. Fifi, J. Mocco // *The Lancet Neurology*. – 2020. – Vol. 19, №. 9. – P. 713-715.
190. Filatov, A. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy / A. Filatov, P. Sharma, F. Hindi, P.S. Espinosa // *Cureus*. – 2020. – Vol.12, №3. –P. e7352
191. Folic acid as placebo in controlled clinical trials of hydroxychloroquine prophylaxis in COVID-19: Is it scientifically justifiable? / H. Kaur, P. Sarma, A. Bhattacharyya [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2021. – Vol. 149. – P. 110539.
192. Genomic mutations and changes in protein secondary structure and solvent accessibility of SARS-CoV-2 (COVID-19 virus) / T.T. Nguyen, P. N. Pathirana, T. Nguyen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol.11, №1. – P. 3487.
193. Giannis, D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past / D. Giannis, I.A. Ziogas, P. Gianni // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104362.
194. Giannis, D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past / D. Giannis, I.A. Ziogas, P. Gianni // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol.127. – P. 104362.
195. Hemasian, H. First case of COVID-19 presented with cerebral venous thrombosis: a rare and dreaded case / H. Hemasian, B. Ansari // *Revue neurologique*. – 2020. – Vol. 176, № 6. – P.521–523.

196. How should a positive PCR test result for COVID-19 in an asymptomatic individual be interpreted and managed? / C. Esteve, F. X. Catherine, P. Chavanet [et al.] // *Medecine et maladies infectieuses*. – 2020. – Vol.50, №8. – P. 633-638.
197. Hypercoagulability of COVID- 19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol.18, № 7. – P.1738-1742.
198. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis / C. Nougier, R. Benoit, M. Simon [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol.18, №9. – P.2215-2219.
199. Imaging of neurologic disease in hospitalized patients with COVID-19: an Italian multicenter retrospective observational study /A. Mahammedi, L. Saba, A. Vagal [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol.297, №2. – P. E270-E273.
200. Immune consequences of endothelial cells activation and dysfunction during sepsis/ S. Pons, M. Arnaud, M. Loisele [et al.] // *Critical care clinics*. – 2020. – Vol. 36, №2. – P. 401-413.
201. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia / D. McGonagle, J.S. O'Donnell, K. Sharif [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – Vol.2, №7. – P. e437-e445.
202. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data / N. M. Linton, T. Kobayashi, Y. Yang [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 538.
203. Influence of age and gender on the epidemic of COVID-19 /D. Hu, X. Lou, N. Meng [et al.] // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2021. – Vol.133. – P.321-330.
204. Intracranial hemorrhage in a young COVID-19 patient / N.K. Khattar, M. Sharma, A.P. McCallum [et al.] // *Interdisciplinary Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 22. – P.100878.

205. Jahromi, A.H. Why African Americans are a potential target for COVID-19 infection in the United States /A. Hamidian Jahromi, A. Hamidianjahromi // Journal of Medical Internet Research. – 2020. – Vol. 22, №6. – P. e19934.
206. Kalita, J. Predictors and outcome of status epilepticus in cerebral venous thrombosis / J. Kalita, U.K. Misra, V.K. Singh, D. Dubey // Journal of Neurology. – 2019. – Vol. 266. – P.417-425.
207. Klein, D.E. Cerebral venous thrombosis: atypical presentation of COVID-19 in the young / D.E. Klein, R. Libman, C. Kirsch, R. Arora // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, №8. – P. 104989.
208. Kremer, S. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study / S. Kremer, F. Lersy, M. Anheim // Neurology. – 2020. – Vol.95, №13. – P. e1868-e1882.
209. Kumar, G. V. A short review on antibody therapy for COVID-19 / G.V. Kumar, V. Jeyanthi, S. R. Ramakrishnan // New microbes and new infections. – 2020. – Vol. 35. – P. 100682.
210. Kumar, R. Comprehensive thrombophilia evaluation in cerebral venous thrombosis: a single center cross sectional study / R. Kumar, P.W. Vinny, V. G. Nair, R. Jakku // Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. – 2022. – Vol. 38, №3. – P. 522-528.
211. Large- vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young / T.J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 20. – C. e60.
212. Late seizures in cerebral venous thrombosis / M.S. van Kammen, E. Lindgren, S.M. Silvis [et al.] // Neurology. – 2020. – Vol. 95, №12. – P. e1716-e1723.
213. Lee, C.Y-P. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control / C.Y.P. Lee, R.T. Lin, L. Renia, L. F. Ng // Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 879.
214. Leung, C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China / C. Leung // Reviews in medical virology. – 2020. – Vol. 30, №3. – P. e2103.

215. Li, Y.C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y. C. Li, W. Z. Bai, T. Hashikawa // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 552-555.
216. Long lasting hypercoagulability after subclinical COVID-19 / P. Ferroli, C. Villa, A. Ciuffi [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50. – P. 822-824.
217. Long-Delayed Manifestation of COVID-19 coagulopathy presenting with severe cerebral venous thrombosis causes massive brain hemorrhage / M. Tjahjadi, S. Caropeboka, C. Permana [et al.] // *Asian Journal of Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 17, № 02. – P.342-346.
218. Macrothrombosis and stroke in patients with mild COVID-19 infection / M.G. Fara, L.K. Stein, M. Skliut [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, №8. – P. 2031-2033.
219. Madjid, M. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S.D. Solomon, O. Vardeny // *JAMA cardiology*. – 2020. – Vol.5, №7. – P.831-840.
220. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission / H. Peckham, N.M. de Gruijter, C. Raine [et al.] // *Nature communications*. – 2020. – Vol.11, № 1. – P. 6317
221. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism / J.A. Stefely, B.B. Christensen, T. Gogakos [et al.] // *American journal of hematology*. – 2020. – Vol. 95, №12. – P. 1522-1530.
222. Musashaykhov, U. Kh. Analysis of the role of the C807T polymorphism of the ITGA2 gene with the development of vascular thromboses of different localizations / U. K. Musashaykhov, K.Ya. Karimov, K.T. Musashaykhov, K. T. Boboev // *British Medical Journal*. – 2021. – Vol.1, №1.2. – P. 88-99.
223. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA neurology*. – 2020. – Vol.77, №6. – P. 683-690

224. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* / A. Varatharaj, N. Thomas, M. A. Ellul [et al.] – 2020. – Vol.7, №. 10. – P. 875-882.
225. Neurological manifestations of long- COVID syndrome: a narrative review / M.I. Stefanou, L. Palaiodimou, E. Bakola [et al.] // *Therapeutic advances in chronic disease*. – 2022. – Vol.13. –P.1–21.
226. Neuro-ophthalmological features of cerebral venous sinus thrombosis / N. Eliseeva, N. Serova, S. Yakovlev [et al.] // *Neuro-Ophthalmology*. – 2015. – Vol.39, №2. – P. 69-76.
227. Neurovascular complications in COVID-19 infection: case series / A.M. Franceschi, R. Arora, R. Wilson [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2020. – Vol. 41, №9. – P. 1632-1640.
228. Niazkar, H.R. The neurological manifestations of COVID-19: a review article / H.R. Niazkar, B. Zibae, A. Nasimi, N. Bahri // *Neurological Sciences*. – 2020. – Vol. 41. – P.1667-1671.
229. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis / M. Green, T. Styles, T. Russell [et al.] // *Thrombosis research*. – 2018. – Vol. 169. – P. 15-22.
230. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis / I.J. Borges do Nascimento, N. Cacic, H.M. Abdulazeem [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol.9, №4. – P. 941.
231. Osteresch, R. ESC guidelines 2019 on diagnostics and management of acute pulmonary embolism / R. Osteresch, A. Fach, R. Hambrecht, H. Wienbergen // *Herz*. – 2019. – Vol. 44. – P. 696-700.
232. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms and risk of coronary artery disease: evidence from meta-analysis and trial sequential analysis / S. Tabaei, M. Omraninava, S. Mehranfar [et al.] // *Biochemical Genetics*. – 2022. – Vol. 60. – № 5. – P.1409-1445.

233. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E.D. Hottz, I.G. Azevedo-Quintanilha, L. Palhinha [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1330-1341.
234. Polymorphisms variants of the MTHFR C677T and PAI-1 5G/4G genes and their combinations in the group of children with arterial ischemic stroke / N. Smulska, Z. Rossokha, L. Fishchuk [et al.] // *Neurologia Dziecięca*. – 2020. – Vol. 29, № 58. – P. 27-32.
235. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis / Y.W. Cheung, S. Middeldorp, M.H. Prins [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2016. – Vol. 116, № 10. – P. 733-738.
236. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study / D. García-Azorín, M. H. Monje, N. González-García [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, № 29. – P. e20900.
237. Racial and gender-based differences in COVID-19 / J. Kopel, A. Perisetti, A. Roghani [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 418.
238. Radiologic clues to cerebral venous thrombosis / M. Canedo-Antelo, S. Baleato-González, A.J. Mosqueira [et al.] // *Radiographics*. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 1611-1628.
239. Real estimates of mortality following COVID-19 infection / D. Baud, X. Qi, K. Nielsen-Saines [et al.] // *The Lancet infectious diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 773.
240. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19 / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 1653-1659.
241. Retrospective observational study of brain MRI findings in patients with acute SARS-CoV-2 infection and neurologic manifestations / L. Chougar, N. Shor, N. Weiss [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 297, № 3. – P. E313-E323.

242. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19 / K.R. Melmed, M. Cao, S. Dogra [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2021. – Vol. 51. – P. 953-960.
243. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of general Practitioners research and surveillance centre primary care network: a cross-sectional study / S. de Lusignan, J. Dorward, A. Correa [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, №9. – P.1034-1042.
244. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza / A.E. Merkler, N.S. Parikh, S. Mir [et al.] // *JAMA neurology*. – 2020. – Vol.77, №11. – P. 1366-1372.
245. Robba, C. Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: A prospective observational study / C. Robba, D. Cardim, T. Tajsic // *PLoS medicine*. – 2017. – Vol.14, № 7. – P.e1002356.
246. Sader, N. Management of venous sinus thrombosis / N. Sader, M. de Lotbiniere-Bassett, M.K. Tso, M. Hamilton // *Neurosurgery Clinics*. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 585-594.
247. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial / M. Ferro, M. Coutinho, F. Dentali [et al.] // *JAMA neurology*. – 2019. – Vol. 76, №12. – P. 1457-1465.
248. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta-analysis / G. Nepal, S. Kharel, R.Bhagat [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145, № 1. – P. 10-23.
249. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system / S. Yaghi, K. Ishida, K. Torres [et.al.] // *Stroke*. – 2020. – Vol.51, №7. – C. 2002-2011.
250. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease / V.J. Costela-Ruiz, R. Illescas-Montes, J.M. Puerta-Puerta [et al.] // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2020. – Vol. 54. – P. 62-75.
251. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: an integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19 / A. Tsatsakis, D.

Calina, L. Falzone [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2020. – Vol. 146. – P. 111769.

252. Shah, A. Vaccination Safety: Don't toss the Champagne with the cork / A. Shah, D. W. Challener, J. C. O'Horo, A. D. Badley // Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier. –2021. – Vol. 96, № 7. – P.1712–1713.

253. Smith, E. BET 1: Does a normal D-dimer rule out cerebral venous sinus thrombosis (CVST)? / E. Smith, V. Kumar // Emergency Medicine Journal: EMJ. – 2018. – Vol. 35, №6. – P. 396

254. Sparaco, M. Cerebral venous thrombosis and headache—a case-series / M. Sparaco, M. Feleppa, M.E. Bigal // Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2015. – Vol. 55, № 6. – P.806-814.

255. Spectrum of visual impairment in cerebral venous thrombosis: importance of tailoring therapies based on pathophysiology / S. Aaron, A. Arthur, A.T. Prabakhar [et al.] //Annals of Indian Academy of Neurology. – 2017. – Vol. 20, №3. – P. 294–301.

256. Stent retriever thrombectomy combined with long- term local thrombolysis for severe hemorrhagic cerebral venous sinus thrombosis /Y. Wang, C. Zhao, D. Huang [et al.] //Experimental and Therapeutic Medicine. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 1

257. Tan, W.Y.T. Does incubation period of COVID-19 vary with age? A study of epidemiologically linked cases in Singapore / W.Y.T. Tan, L.Y. Wong, Y.S Leo, M.P.H.S. Toh // Epidemiology and Infection. – 2020. – Vol. 148. – P. e197

258. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals / A. Grifoni, D. Weiskopf, S.I. Ramirez [et al.] // Cell. – 2020. – Vol.181, №7. – P.1489-1501. e15.

259. The effect of recanalization on long-term neurological outcome after cerebral venous thrombosis / E. Rezoagli, I. Martinelli, D. Poli [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2018. – Vol.16, №4. – P.718-724.

260. The hospitalization rate of cerebral venous sinus thrombosis before and during COVID-19 pandemic era: a single-center retrospective cohort study /M.V. Gharamaleki, M. Habibagahi, E. Hooshmandi [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2022. – Vol. 31, №7. – P. 106468



261. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong [et al.] // *Military medical research*. – 2020. – Vol.7. – P.1-10.
262. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome / M. Ranucci, A. Ballotta, U. Di Dedda [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol.18, №7. – P.1747-1751.
263. The role of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations in neonatal cerebral sinovenous thrombosis / M. Garrido-Barbero, J. Arnaez, B. Loureiro [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2019. – Vol. 25. – P.1-6.
264. Tin, S.S. Uncommon atypical presentations of COVID-19: important and should not be under recognized! / S. S. Tin, V. Wiwanitkit // *Journal of Health Science and Medical Research*. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P.153-158.
265. Torcular Herophili classification and evaluation of dural venous sinus variations using digital subtraction angiography and magnetic resonance venographies / E. Gökçe, T. Pınarbaşı, B. Acu [et al.] // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 2014. – Vol.36. – P. 527-536.
266. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. M. Sharifian-Dorche, M. Bahmanyar, A. Sharifian-Dorche [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2021. – Vol. 428. – P.117607.
267. Vaira, L.A. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients / L. A. Vaira, G. Salzano, G. Deiana, G. De Riu // *The Laryngoscope*. – 2020. – Vol.130, №7. – P.1787-1787.
268. Venous thrombosis in unusual sites: a practical review for the hematologist / J.J. Shatzel, M. O'Donnell, S.R. Olson [et al.] // *European journal of haematology*. – 2019. – Vol.102, №1. – P. 53-62.
269. Xu, F. Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures / F. Xu, C. Liu, X. Huang // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol.96, № 51. – P. e9383.

270. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the «Cytokine Storm» in COVID-19 / Ye. Q, B. Wang, J. Mao // *Journal of infection*. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 607-613.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ва А.Ю.	14850	38	З-ев Н.П.	1627534/38646
2	А-ев Д.А.	176670/39132	39	З-ай И.В.	1627504/38574
3	А-ев Е.В.	001-011-18 019825	40	З-ва А.А.	19584
4	А-на В.В.	2	41	З-ая Я.А.	100068491-20
5	А-ов В.Б.	100123532-20	42	З-ва Ю.В.	142219
6	Б-ва Л.В.	100123532-20	43	И-ов А.В.	861799/766
7	Б-с А.В.	100123532-20	44	И-ов М.Е.	82661/А2021
8	Б-ш О.С.	1615992/16747	45	И-ов М.Н.	82661/А2021
9	Б-ов М.А.	1627535/38647	46	И-ва А.П.	100044206
10	Б-ых И.А.	10917/5	47	И-ва Н.А.	71358/А2021
11	Б-ва О.В.	1628973/41721	48	И-ин Л.А.	
12	Б-ов А.О.	1628973/41721	49	И-ва Е.Е.	100086810
13	Б-ва С.В.	10822	50	И-ов С.А.	1615770/16393
14	Б-йн Л.М.	641	51	И-ва Д.А.	100131747
15	Б-йн М.И.	643	52	И-ян А.А.	1617870/20859
16	Б-ая Е.Г.	44589	53	К-ов М.Н.	1615417/15836
17	Б-ва В.Д.	1075279	54	К-ва Е.А.	951768/143
18	Б-ой Ю.А.	1628654/41055	55	К-ов В.Р.	1628771/41239
19	Б-ва А.Н.	30221/2021	56	К-ва Е.А.	163422/38057
20	Б-ко Т.Ю.	1615745/16354	57	К-ни Е.П.	1115768/17414
21	Б-ко Т.	1627127/37876	58	К-ов П.И.	1627627/38835
22	Б-ов А.Г.	1627127/37876	59	К-ва В.А.	15367/5
23	В-ов А.М.	100109032-20	60	К-ва Е.Б.	28752
24	В-ов А.В.	100109032-20	61	К-ва В.А.	1614297/16361
25	Г-ов В.Ф.	100048413-20	62	К-ко Я.А.	864913/12339
26	Г-ев И.Ф.	1615339/15723	63	К-ва Т.Г.	853312/17762
27	Г-ий А.В.	938829/38984	64	К-ва И.Р.	30877/808
28	Г-ва Т.В.	755825/39048	65	К-ва Т.В.	1627827/39316
29	Г-ев Ю.В.	24883	66	К-ов И.Ю.	16687
30	Г-ян С.Г.	24883	67	К-ва А.А.	24225/2020
31	Г-ва М.Г.	500/77	68	К-на Ю.Ю.	1614464/14497
32	Д-ич М.В.	1070990/19714	69	К-ва Н.В.	21416
33	Д-ва А.А.	1070990/19714	70	К-на С.Ю.	100032544-20
34	Д-ва Н.Г.	1643	71	Л-ев С.В.	558
35	Д-ев А.	1616270/17271	72	Лин С.В.	1627548/38657
36	Д-ва Е.Г.	100012559-20	73	Лычак ТА	100002930 - 20
37	Д-на М.Г.	482786/14515	74	М-ов В.И.	31149

75	Е-ов Е.Е.	1616077/16891	98	М-ин С.М.	52587
76	Е-ва Е.В.	525599	99	М-на Т.А.	561110
77	Ж-ва Е.Ю.	6285	100	М-ва Т.Ю.	100027197
78	Ж-ва М.С.	1616519/17784	101	М-ов И.Н.	1540964/18914
79	М-ва М.Н.	100134657-20	102	С-ва М.Е.	177410
80	Н-ли Л.Н.	14018	103	С-ко Е.В.	1068012
81	Н-ов А.В.	60691	104	С-ов Д.Н.	1000020503-20
82	Н-ва Н.Н.	260746	105	С-ва В.С.	100057826-20
83	Н-ва Е.В.	1614491/14534	106	С-ва И.В.	100014153 - 20
84	О-ва Л.М.	001-011-007- 1887718	107	С-ва И.А.	36816
85	О-ая О.М.	94107/с2021	108	С-ва О.И.	695544/41048
86	П-на А.Н.	10971/5	109	С-ва А.С.	3656/5
87	П-ва Т.Н.	100126581-20	110	Т-ва И.В.	100148780-20
88	П-ик Д.П.	83072/А2021	111	Т-ко С.А.	92453/2021
89	П-ов С.А.	100096077	112	Т-ач П.С.	57417
90	П-ов А.В.	100138106-20	113	У-ов И.Л.	857842/39047
91	П-ая Т.В.	521602	114	Ф-ва Ю.Н.	1615746/16355
92	П-ва Е.А.	100149871-20	115	Ф-ов А.А.	1627027/37671
93	Р-ва Ю.Х.	42503	116	Х-ва Г.	42604/2021
94	Р-ин М.К.	1616380/17452	117	Ч-их И.А.	100020295 - 20
95	С-ва О.В.	7865	118	Ш-ин Н.И.	36430
96	С-ва	184	119	Ш-ва В.Л.	510824
97	С-ов А.В.	100125219-20	120	Ш-ий А.Н.	41293

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



**федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41  
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,  
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001  
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21  
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,  
e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)  
[www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)

№ \_\_\_\_\_

На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по клинической работе,  
главный врач клиник  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
кандидат медицинских наук, доцент



Татария Э.Л.

« 05 » \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 20 22 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебный процесс неврологического отделения № 1 (12-2) больницы им. Петра Великого клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта Олимовой Фарахноз Зафаровны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заместителя главного врача по терапии Гомоновой В.В. и заведующей неврологическим отделением № 1 (12-2), доцента кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова Вставской Т.Г. удостоверяем, что результаты научно-исследовательской работы на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта Олимовой Ф.З. кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, в виде плана мероприятий по

диагностике церебрального венозного тромбоза - проведение комплексного нейровизуализационного обследования (выполнялось на территории больницы Петра Великого, при содействии врача-радиолога, к.м.н Семич Валентины Николаевны): МСКТ головного мозга, МР веносинусография, МРТ головного мозга с контрастированием и молекулярно-генетическое исследование тромбофилических полиморфизмов генов системы гемостаза (протромбина F2 20210 G>A; F 5 Leiden -G1691A F5 Arg506Gln, фактор VII -протективный полиморфизм G10976 F7 Arg353Gln; фактор XIII –протективный полиморфизм G100T F13 Val34Leu; фибриноген G(-455AFBG; рецептор тромбоцитов для коллагена Gp Ia-IIa C807T GP Ia; рецептор тромбоцитов для фибриногена Gp IIb – IIIa T1565C GP IIIa Leu33Pro; ингибитор активатора плазминогена типа 1 4G/5G PAI-1) и метионин-гомоцистеинового обмена (метилентетрагидрофолат-редуктаза MTHFR: 677C>T Ala222Val; метилентетрагидрофолат-редуктаза MTHFR: 1298 A>C Glu429Ala; метионин-синтаза MTR: 2756 A>G Asp919Glu; метионин-синтаза-редуктаза -MTRR: 66 A>G Ile 22Met) у пациентов молодого и среднего возраста вследствие новой коронавирусной инфекции, с учетом данных анамнеза (постоянная головная боль не купирующаяся обычными анальгетиками и/или развитие очаговой неврологической симптоматики), действительно внедрены в практическую работу неврологического отделения №1 (12-2) больницы им. Петра Великого. Представленные результаты исследования позволяют улучшить диагностику церебрального венозного тромбоза вследствие новой коронавирусной инфекции для своевременного назначения антикоагулянтной терапии и профилактики осложнений.

Заместитель главного врача по терапии

Гомонова В.В.

Заведующий неврологическим отделением №1 (12-2) ассистент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова

Вставская Т.Г.

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



**Федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова  
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41  
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,  
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001  
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21  
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,  
e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)  
[www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)

№ \_\_\_\_\_

На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

Артюшкин С.А.

« 13 » 12 20 22 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова терапевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов кандидатской диссертации на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта Олимовой Фарахноз Зафаровны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель - декан терапевтического факультета д.м.н. профессор Разнатовский К.И., заведующий кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова д.м.н. доцент Голдобин В.В. и заведующий учебной частью кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова к.м.н. доцент Зуев А.А. удостоверяем, что результаты диссертации аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова Олимовой Ф.З. на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» внедрены в лекции для врачей-слушателей циклов повышения квалификации для врачей неврологов: тема лекции - «Нарушения венозного кровообращения головного мозга», а также в практическое занятие для клинических ординаторов по специальности 31.08.42-Неврология: тема занятия-«Острые нарушения мозгового кровообращения».

Декан терапевтического факультета,  
д.м.н. профессор

Заведующий кафедрой неврологии  
им. акад. С.Н. Давиденкова, д.м.н. доцент

Заведующий учебной частью кафедры неврологии  
им. акад. С.Н. Давиденкова, к.м.н. доцент

Разнатовский К.И.

Голдобин В.В.

Зуев А.А.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

СПб ГБУЗ «ГМПБ №2»

д.м.н. профессор, заслуженный врач РФ Волчков

« 15 » \_\_\_\_\_ 2022 г.



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебно-диагностический процесс Первичного Сосудистого Отделения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова» Министерства Российской Федерации Олимовой Фарахноз Зафаровны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заместителя главного врача д.м.н. профессор. Д.И. Руденко, заведующего 1 неврологическим отделением К.В. Голиковым, заведующего 2 неврологическим отделением С.М. Перфильевым, заведующего отделением реабилитации к.м.н. О.Р. Мацкевич удостоверяем, что результаты научно-исследовательской работы на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России Олимовой Ф.З. в виде плана мероприятий по диагностике церебрального венозного тромбоза, действительно внедрены в практическую работу. Представленные результаты исследования позволяют улучшить диагностику проявлений церебрального венозного тромбоза на фоне новой коронавирусной инфекции для своевременного назначения антикоагулянтной терапии и профилактики осложнений

Заведующий 1 неврологическим  
отделением

Голиков К.В.

Заведующий 2 неврологическим  
отделением

Перфильев С.В.

Заведующий отделения медицинской  
Реабилитации, к.м.н.

Мацкевич О.Р



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

СПб ГБУЗ

«Городская больница №26»

д.м.н. профессор

В.И. Дорофеев

2022 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебно-диагностический процесс 2 неврологического отделения для больных с ОНМК Регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская больница №26» результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова» Министерства Российской Федерации Олимовой Фарахноз Зафаровны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заместителя главного врача – руководителя регионального сосудистого центра к.м.н. Е.А. Курниковой, заведующей 2 неврологическим отделением для больных с ОНМК Л.А. Лупиногиной удостоверяем, что результаты научно-исследовательской работы на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России Олимовой Ф.З. в виде плана мероприятий по диагностике церебрального венозного тромбоза, действительно внедрены в практическую работу.

Представленные результаты исследования позволяют улучшить диагностику проявлений церебрального венозного тромбоза на фоне новой коронавирусной инфекции для своевременного назначения антикоагулянтной терапии и профилактики осложнений.

Заместитель главного врача –  
руководитель регионального  
сосудистого центра

Курникова Е.А.

Заведующая 2 неврологического  
отделением для больных с ОНМК

Лупиногина Л.А.

**УТВЕРЖДАЮ**  
 Главный врач  
 СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»  
 к.м.н. профессор М.Ю. Кабанов  
 \_\_\_\_\_ 2022 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебно-диагностический процесс Первичного Сосудистого Отделения СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова» Министерства Российской Федерации Олимовой Фарахноз Зафаровны.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: заместителя начальника госпиталя по неврологии к.м.н. О.Н. Зуевой, заведующей 9 неврологическим отделением к.м.н. М.А. Приваловой, заведующей 11 неврологическим отделением Е.А. Долгих удостоверяем, что результаты научно-исследовательской работы на тему: «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции» аспиранта кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России Олимовой Ф.З. в виде плана мероприятий по диагностике церебрального венозного тромбоза, действительно внедрены в практическую работу. Представленные результаты исследования позволяют улучшить диагностику проявлений церебрального венозного тромбоза на фоне новой коронавирусной инфекции для своевременного назначения антикоагулянтной терапии и профилактики осложнений.

Заместитель начальника госпиталя  
по неврологии к.м.н.



Зуева О.Н.

Заведующая 9 неврологическим  
отделением к.м.н.



Привалова М.А.

Заведующая 11 неврологическим  
отделением к.м.н.



Долгих Е.А.