

На правах рукописи

ОЛИМОВА  
ФАРАХНОЗ ЗАФАРОВНА

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

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Ключева Елена Георгиевна

Официальные оппоненты: Скрипченко Наталья Викторовна  
заслуженный деятель науки Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
директора по научной работе ФГБУ «Детский  
научно-клинический центр инфекционных болезней  
Федерального медико-биологического агентства»

Тибеккина Людмила Михайловна  
доктор медицинских наук, профессора кафедры  
нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО «Санкт-  
Петербургский государственный университет»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский госу-  
дарственный медицинский университет им. акад.  
И.П. Павлова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г. в \_\_\_\_\_ час на  
заседании диссертационного совета 21.1.028.03 в ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул.  
Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-  
исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова:  
<http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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. (2022) 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). 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 различия по полу не обнаружено (Bikdeli B. 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 отражают актуальность данной диссертационной работы.

### Степень разработанности темы исследования

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 (Ferroli 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). Исследование 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 клиничко-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 головного мозга, мультиспиральной компьютерной томографии 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 исследования

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 пациентов с высоким риском развития ЦВТ и проводить ранний скрининг данных пациентов с целью профилактики рецидива ЦВТ, с учетом продолжающейся пандемии COVID-19.

## Методология и методы исследования

В основе методологии научного исследования лежит анализ отечественных и зарубежных работ, изучающих проблемы церебрального венозного тромбоза. Диссертационная работа выполнена согласно принципам доказательной медицины, с использованием клинических, лабораторных, нейровизуализационных и инструментальных методов исследования.

Полученные в ходе исследования результаты подвергались статистическому анализу.

Объектом исследования считались пациенты молодого и среднего возраста с церебральным венозным тромбозом на фоне новой коронавирусной инфекции (n=70) и пациенты молодого и среднего возраста, перенесшие COVID-19 без развития цереброваскулярных осложнений (n=50).

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 (МСКТ головного мозга, МСКТ с контрастированием, МРТ 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 апробация 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. Достоверность полученных результатов определяется применением комплекса адекватных методов исследования, соответствующих поставленной цели и задачам, целесообразным использованием математико-статистических методов для обработки полученных результатов.

Материалы 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 8th 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).

#### 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.

#### Научные публикации

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

#### Личный вклад автора

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.

#### Объем и структура 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).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В диссертационном исследовании участвовали 120 пациентов молодого и среднего возраста, перенесшие 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. Обследуемые пациенты в зависимости от нозологических форм заболеваний были разделены на 2 группы. Первую группу составили 70 пациентов молодого и среднего возраста с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19: 21 (30%) мужчин и 49 (70%) женщин, средний возраст  $39,74 \pm 11,57$  лет; во вторую группу вошли 50 пациентов молодого и среднего возраста, перенесших COVID-19 без развития цереброваскулярных осложнений: 27 (54%) мужчин и 23 (46%) женщин, средний возраст  $40,52 \pm 9,53$  лет. 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 - количество женщин в первой группе, в сравнении со второй группой преобладало: 49 (70%) и 23 (46%)- 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) осуществлялось согласно классификации Всемирной организации здравоохранения. При распределении пациентов в зависимости от возраста, в первой группе, в сравнении со второй группой отмечалось преобладание женщин молодого возраста (до 44 лет): 33 (47,1%) и 16 (22,9%), соответственно - $p=0,0004$ .

Критерии включения для первой группы были: возраст 18-59 лет, наличие COVID-19, подтвержденный ЦВТ, отсутствие вакцинации и добровольное согласие на участие в исследовании. Для второй группы – аналогичные критерии за исключением ЦВТ. Критерии исключения были одинаковы для обеих групп: возраст

старше 59 лет, наличие ранее перенесенного ЦВТ, перенесенные черепно-мозговые травмы, эпилепсия, объемные новообразования, другие значимые сопутствующие заболевания ЦНС в стадии декомпенсации и отказ от участия в исследовании.

Пациентам проводился сбор анамнеза и жалоб, оценка клинико-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. 53 (75,7%) пациентам первой группы проводилась динамическая оценка результатов клинических, лабораторных и нейровизуализационных (МСКТ-головного мозга, МРТ-головного мозга, МР-веносинусография) методов диагностики в течение 12 месяцев.

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 грудной клетки и исследования уровня антител к инфекции SARS-CoV-2. Тяжесть течения COVID-19 и степень поражения легких были установлены согласно актуальным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

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).

МР-веносинусография с оценкой состояния церебральных вен и синусов была проведена 116 пациентам. 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.

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

Ультразвуковое сканирование сосудов головы и шеи проводилось 97 пациентам. С помощью ультразвукового дуплексного сканирования произведена оценка площади сечения и диаметра вен, линейная скорость в яремных венах и объёмный кровоток.

ДНК-диагностика генетических факторов риска тромбоза осуществилась при помощи полимеразной цепной реакции. Генетические полиморфизмы были выявлены с помощью комплекта реагентов, представляющих систему «SNP-экспресс-РВ».

Сравнительная характеристика факторов риска, клиничко-неврологических симптомов и тяжести течения COVID-19 у наблюдаемых пациентов.

Сравнительный анализ модифицируемых факторов риска (курение, прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, послеродовой период) выявил, что важным фактором риска у женщин первой группы, в сравнении со второй группой являлся длительный прием комбинированных оральных контрацептивов: (n=16) - 22,9% (95% ДИ 13,89-33,39) и (n=2) - 4% (95% ДИ 0,39- 11,12), соответственно (p=0,0081).

При распределении пациентов наблюдаемых групп в зависимости от сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, варикозное расширение вен нижних конечностей и ожирения), статистически значимых различий не отмечалось (p>0,05).

При проведении сравнительного анализа по степени тяжести COVID-19 выяснилось, что в первой группе (n=70) преобладает легкая степень тяжести COVID-19 в сравнении со второй группой (n=50): 48 пациентов - 68,6% (95% ДИ 57,32-78,87) и 10 пациентов - 20% (95% ДИ 10,20-32,09), соответственно (p=0,001). Средняя степень тяжести, наоборот, преобладала во второй группе, в сравнении с

первой группой: 30 (60%) и 21 (30%) -  $p < 0,05$ , тяжелая степень тяжести COVID-19 также преимущественно встречалась во второй группе, чем в первой - 10 (20%) и 1 (1,4%) -  $p < 0,05$ . 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), в среднем - 14 дней [8;21]. Во всех случаях развития ЦВТ сопровождался головной болью: громоподобная у 34 (48,6%), острая у 27 (38,6%), подострая у 9 (12,8%) пациентов. 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 отмечалось преобладание диффузной головной боли - у 43 (61,4%), с иррадиацией в глазные яблоки - у 19 (27,2%). Односторонняя пульсирующая головная боль, напоминающая мигрень наблюдалась у 8 (11,4%).

Среди пациентов второй группы головная боль отмечалась у 49 (98%) пациентов: в 19 (38,8%) случаях представлялась по типу головной боли напряжения, в 21 (42,9%) случае имела периорбитальную локализацию, гемикрания наблюдалась у 9 (18,3%) пациентов, из них в анамнезе у 3 (6%) пациентов был установлен диагноз мигрени.

Помимо вышеописанных общеинтоксикационных симптомов COVID-19, у пациентов первой группы в остром периоде наблюдались: головокружение с постепенным регрессом ( $n=43$ , 61,4%), тошнота с последующей рвотой ( $n=23$ , 32,9%) - чаще у пациентов с множественным тромбозом венозных синусов, однократный судорожный приступ ( $n=16$ , 22,9%). Уровень сознания оценивался по шкале Глазго. При этом, нарушение сознания отмечалось у 13 (18,6%) пациентов:

оглушение - у 7 (10%) пациентов, сопор - у 6 (8,6%). Случаев летального исхода в наблюдаемых группах не наблюдалось.

Среди пациентов второй группы тошнота отмечалась у 10 (20%) пациентов, но не сопровождалась рвотой, шум в голове - у 9 (18%) обследуемых.

В остром периоде ЦВТ двигательные нарушения наблюдались у 24 (34,3%) пациентов, нарушение чувствительности - у 20 (28,6%), нарушение речи - у 17 (24,3%), офтальмологические нарушения у 10 (14,3%) обследуемых.

Результаты нейровизуализационных методов диагностики (МСКТ/МРТ головного мозга и 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-веносинусографии).

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 1).

Таблица 1– Распределение пациентов в зависимости от 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

Наиболее частая локализация венозного инсульта наблюдалась в лобно-теменной области у 15 пациентов - 21,4% (95% ДИ 12,66-31,70). Локализация патологического очага в лобных долях отмечалась у 3 пациентов - 4,3% (95% ДИ 0,84-10,26), в височной области у 5 пациентов - 7,1% (95% ДИ 2,31-14,23), в теменно-затылочной области и мозжечке в 8 случаях - 11,5% (95% ДИ 5,08-19,83), в лобно-теменно- височной области в 1 (1,4%) случае.

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

#### 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, при МРТ головного мозга выявлялись: неравномерное расширение субарахноидального пространства с умеренным расширением по конвекситальной поверхности лобных и теменных долей, расцениваемых как симптом заместительной наружной гидроцефалии (39,3%), признаки внутренней заместительной гидроцефалии - умеренное расширение боковых желудочков (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%), ретро-церебеллярная ликворная киста (3,3%) и венозная ангиома (4,9%).

В связи с сохранением неврологической симптоматики (головная боль, головокружение, шум в голове, эпизоды панических атак) в рамках постковидного синдрома у пациентов второй группы, также проводился ряд исследований, в том числе комплексное нейровизуализационное обследование, включающее МР-артериографию, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи. МРТ головного мозга была проведена 44 (88%) пациентам второй группы из 50. Признаки гидроцефалии выявлены у 21 (47,6%) пациента: наружная гидроцефалия (расширение наружных ликворных пространств) у 17 (38,6%), внутренняя - у 2 (4,5%), смешанная заместительная гидроцефалия также у 2 (4,5%) пациентов, расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина у 6 (13,6%) пациентов. Сосудистые очаги дисциркуляторного характера определялись у 12 (27,3%) пациентов, гипотрофия гиппокампа в 1 (2,3%) случае, низкое расположение миндалин у 2 (4,5%) пациентов. Асимметрия боковых желудочков выявлена в 12 (27,3%) случаях:  $D>S$  - в 7 (15,9%),  $S>D$  - в 5 (11,4%) случаях.

МРА сосудов головного мозга с оценкой строения каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов, также состояния церебральной гемодинамики в первой группе была проведена 47 (67,1%) пациентам из 70, во второй группе 41 (82%) пациенту из 50. При распределении пациентов в зависимости от вариантов строения магистральных сосудов (отсутствие задней соединительной артерии, патологическая извитость внутренней сонной артерий, трифуркация внутренней сонной артерии, разомкнутый артериальный круг большого мозга), статистически значимого различия не отмечалось ( $p>0,05$ ).

МР-веносинусография проведена всем пациентам первой группы ( $n=70$ , 100%) и 46 (92%) пациентам из 50 второй группы. При сравнительном анализе вариантов строения венозных синусов, у пациентов обеих групп наиболее часто выявилась асимметрия поперечных синусов -  $D>S$ : в первой группе у 31 пациентов - 44,3% (95% ДИ 32,92-55,99), во второй группе у 22 пациентов - 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), но статистически значимого различия не отмечалось - $p>0,05$ .

Результаты молекулярно- генетического исследования факторов риска  
тромбоза

Молекулярно-генетическое исследование включало в себя исследование 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 2.

Таблица 2 – 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	
98		абс.	%	абс.	%		84	абс.	%	абс.
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

Сравнительный анализ молекулярно-генетического исследования показал, что 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 ингибитора активатора плазминогена (PAI) в гомозиготном по минорному аллелю генотипу - 18 (33,9%) и 5 (11,1%) - $p<0,05$ , ген кодирующий фибриноген бета (FGB) в гетерозиготном состоянии – 17 (32,1%) и 4 (8,9%) -  $p<0,05$ , ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR C677T в гетерозиготном состоянии - 26 (59,1%) и 10 (25%) - $p<0,05$  и ген метионин- синтазы MTR: 2756 A>G в гетерозиготном состоянии- 12 (27,3%) и 4 (10%) -  $p<0,05$ .



Важно отметить, что в первой группе чаще отмечались сочетания от 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 (варфарин) – 11 (20,8%) и новых оральных антикоагулянтов: ривароксабан (ксарелто) -15 (28,2%), апиксабан (эликвис) - 16 (30,2%), дабигатран (прадакса) – 11 (20,8%). 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) и 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.

Диагностика антифосфолипидного синдрома 53 пациентам с ЦВТ на фоне COVID-19 позволила исключить диагноз антифосфолипидного синдрома. Дефицита антитромбина также не отмечалось.

Лечебно-диагностический алгоритм при ЦВТ на фоне COVID-19

Широкая вариабельность клинических симптомов и отсутствие патогномичных для ЦВТ клинических проявлений, особенно в период пандемии COVID-19 еще больше затрудняет верификацию ЦВТ и требует комплексного подхода. Целесообразное использование ниже приведенного алгоритма позволит проведению последовательных диагностических методов исследования с дальнейшим назначением соответствующей терапии (Рисунок 1).

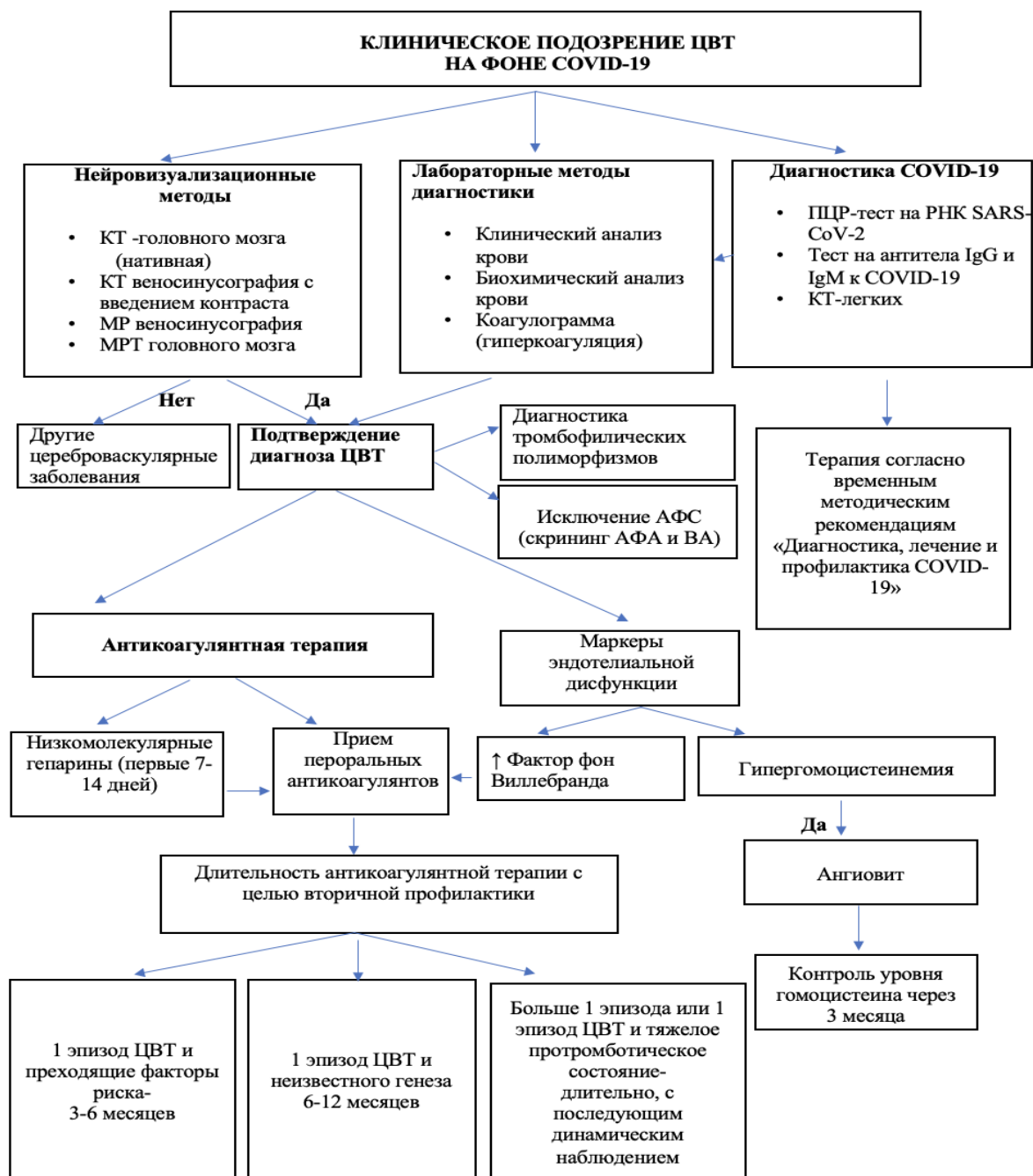


Рисунок 1 – Лечебно-диагностический алгоритм при ЦВТ на фоне COVID-19

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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 (курение, прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, послеродовой период) выявил, 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 купирующаяся обычными анальгетиками, двигательные расстройства (34,3%), нарушение речи (24,3%), менингеальные симптомы (17,1%), эпилептические припадки (22,9%) и нарушение сознания (18,6%), 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-веносинусографии, 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 кодирующий 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) головного мозга, МСКТ- с контрастированием/ магнитно-резонансная томография головного мозга и МР-веносинусография) с учетом сложности верификации церебрального венозного тромбоза в период пандемии COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Олимова, Ф.З. Цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции у лиц молодого и среднего возраста / Ф.З. Олимова, Е.Г. Ключева, С.В. Лобзин и соавт. // **Медицинский алфавит.** – 2021. – № 14. – С. 21-25.

2. Олимова, Ф.З. Диагностика церебрального тромбоза вен и синусов у лиц молодого возраста на фоне COVID-19: клиническая характеристика и данные методов лучевой диагностики / Ф.З. Олимова, Е.Г. Клочева, В.Н. Семич и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2021. – Т.12, №3. – С. 43-53.

3. Олимова, Ф.З. Клинические наблюдения церебрального венозного тромбоза у лиц молодого возраста на фоне COVID-19 / Ф.З. Олимова, Е.Г. Клочева, С.В. Лобзин и соавт. // Материалы конференции «XXIII Давиденковские чтения» / под ред. проф. С.В. Лобзина – 2021. – С.254-255.

4. Олимова, Ф.З. Клиническое наблюдение церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 / Е.Г. Клочева, Ф.З. Олимова, В.В. Голдобин и соавт. // **Лечение и профилактика.** – 2021. – Т.11, №2. – С.76-83.

5. Клочева, Е.Г. Демиелинизирующее заболевание у пациентки с церебральным венозным тромбозом на фоне манифестной новой коронавирусной инфекции / Е.Г. Клочева, Ф.З. Олимова, В.В. Голдобин Ю.Д. Богатенкова // **Неврологический вестник.** – 2022. – Т.LIV, №2. – С.85-95.

6. Олимова, Ф.З. Роль молекулярно-генетического исследования факторов риска тромбоза у пациентов молодого и среднего возраста с развитием церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 / Ф.З. Олимова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием, посвященной 185-летию профессора Э.Э. Эйхвальда «Эйхвальдские чтения-2022». – СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022. – С. 137-141.

7. Олимова, Ф.З. Недооценка церебрального венозного тромбоза у пациентов молодого и среднего возраста, перенесших COVID-19/Ф.З. Олимова// Материалы российского форума по тромбозу и гемостазу совместно с 11-конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии/под ред. Ройтмана Е.В. – Москва: Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии. – 2022. – С. 190.

8. Olimova, F. COVID-19 - associated cerebral venous thrombosis in young and middle-aged patients / V. Goldobin, E. Klocheva, F. Olimova // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol.29, Suppl.1. – P. 724.

9. Олимова, Ф.З. Церебральный венозный тромбоз на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста / Е.Г. Клочева, В.В. Голдобин, Ф.З. Олимова // *Материалы XXIV конгресса «Давиденковские чтения»*. – 2022. – С.134-135.

10. Олимова, Ф.З. Головная боль как важное клиническое проявление церебрального венозного тромбоза в эпоху COVID-19 / Е.Г. Клочева, В.В. Голдобин, Ф.З. Олимова // *Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения»*. – СПб: Изд-во «Человек и здоровье». – 2022. – С.93-94.

11. Олимова, Ф.З. Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у лиц молодого и среднего возраста/ Е.Г. Клочева, В.В. Голдобин, Ф.З. Олимова // ***Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика***. – 2023. – №2. С. 34–40.

12. Олимова, Ф.З. Клинико-диагностические особенности течения церебрального венозного тромбоза в период пандемии COVID 19/ Е.Г. Клочева, В.В. Голдобин, Ф.З. Олимова и соавт. // ***Медицинский алфавит***. – 2023. – Т.1, №32. – С.40-42.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСА- внутренняя сонная артерия  
 ВСС-верхний сагиттальный синус  
 ЗСоА- задняя соединительная артерия  
 НОАК- новые оральные антикоагулянты  
 НСС- нижний сагиттальный синус  
 ПС-поперечный синус  
 СРБ- С-реактивный белок  
 СС-сигмовидный синус  
 ЦВТ- церебральный венозный тромбоз  
 ЦНС- центральная нервная система  
 ЯВ-ярменная вена  
 F13A1 - активированный фактор свертывания XIII (фибриназа)  
 FGB - фибриноген бета

ITGA2 - интегрин альфа 2

ITGB3 - интегрин бета 3

MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

MTR - метионин-синтаза

MTRR - метионин-синтаза-редуктаза

PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена 1