

Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста

Ключева Е.Г., Голдобин В.В., Олимова Ф.З.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) является сложно распознаваемой формой цереброваскулярных расстройств, представляющей потенциальную опасность для жизни пациента и требующей своевременного проведения антикоагулянтной терапии. В эпоху пандемии COVID-19 отмечается неуклонный рост ЦВТ (4,2% против 0,5–1%). При этом летальность у пациентов с ЦВТ на фоне COVID-19 значительно превышает летальность пациентов с ЦВТ без COVID-19 (45,5% против 15%).

Цель исследования — изучить особенности клинического течения ЦВТ, определить информативность методов лучевой диагностики и значимость генетических факторов риска тромбоза в развитии ЦВТ у пациентов молодого и среднего возраста на фоне COVID-19.

Материал и методы. Обследованы семь пациентов: шесть женщин (пять из них — репродуктивного возраста) и один мужчина — в возрасте от 26 до 57 лет (средний возраст — 37 лет). Проанализированы основные клиничко-неврологические проявления ЦВТ, результаты лабораторных, нейровизуализационных методов исследования и данные молекулярно-генетического анализа факторов риска тромбоза.

Результаты. Течение COVID-19 в одном случае было тяжелым, в остальных — средней степени тяжести. Интервал между появлением симптомов COVID-19 и развитием ЦВТ варьировал от 7 до 25 дней. Течение ЦВТ в трех случаях было острым и сопровождалось развитием инсульта (в двух случаях был отмечен геморрагический инсульт, в одном — мультифокальный ишемический инсульт), в остальных случаях отмечалось подострое течение ЦВТ. Генетические факторы риска тромбоза выявлены у всех пациентов.

Заключение. Диагностика ЦВТ в эпоху пандемии COVID-19 представляет особую сложность, так как наиболее распространенный симптом ЦВТ — головная боль (90%) — может расцениваться как проявление COVID-19. При этом своевременная диагностика ЦВТ и немедленное начало антикоагулянтной терапии ассоциированы с относительно благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: COVID-19; пациенты молодого и среднего возраста; тромбоз церебральных вен и синусов; молекулярно-генетический анализ; ранняя диагностика; профилактика.

Контакты: Елена Георгиевна Ключева; klocheva@mail.ru

Для ссылки: Ключева ЕГ, Голдобин ВВ, Олимова ФЗ. Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-34-40

Clinical course and diagnosis of cerebral vein and sinus thrombosis associated with COVID-19 in young and middle-aged patients

Klocheva E.G., Goldobin V.V., Olimova F.Z.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
47, Piskaryovskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a form of cerebrovascular disorders that is difficult to recognize, it is potentially a life threatening condition and requires timely anticoagulant therapy. In the era of the COVID-19 pandemic, there is a steady increase in CVT (4.2% vs. 0.5–1%). At the same time, mortality in patients with CVT on the background of COVID-19 significantly exceeds the mortality in patients with CVT without COVID-19 (45.5% vs. 15%).

Objective: to study the clinical course of CVT, to determine the diagnostic value of radiological methods and the significance of genetic risk factors for thrombosis in the development of CVT in young and middle-aged patients against the background of COVID-19.

Material and methods. Seven patients were examined: six women (five of them of reproductive age) and one man, aged 26 to 57 years (mean age 37 years). The main clinical and neurological manifestations of CVT, the results of laboratory examination, neuroimaging, and the data of molecular genetic analysis of risk factors for thrombosis were analyzed.

Results. The course of COVID-19 was severe in one case, and moderate in the rest of cases. The interval between the onset of COVID-19 symptoms and the development of CVT ranged from 7 to 25 days. In three cases CVT had an acute course and was accompanied by the development of a stroke (in two cases, hemorrhagic stroke was noted, in one case, multifocal ischemic stroke), in other cases, a subacute course of CVT was noted. Genetic risk factors for thrombosis were identified in all patients.

Conclusion. The diagnosis of CVT in the era of the COVID-19 pandemic is particularly difficult, since the most common symptom of CVT – headache (90%) – can be regarded as a manifestation of COVID-19. At the same time, timely diagnosis of CVT and immediate initiation of anticoagulant therapy are associated with a relatively favorable prognosis.

Keywords: COVID-19; young and middle-aged patients; thrombosis of cerebral veins and sinuses; molecular genetic analysis; early diagnosis; prevention.

Contact: Elena Georgievna Klocheva; klocheva@mail.ru

For reference: Klocheva EG, Goldobin VV, Olimova FZ. Clinical course and diagnosis of cerebral vein and sinus thrombosis associated with COVID-19 in young and middle-aged patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-34-40

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ), или тромбоз церебральных вен и синусов, способствует развитию венозного инфаркта головного мозга, нетравматического внутричерепного кровоизлияния, что может приводить к инвалидизации и смерти [1, 2].

В отличие от артериального тромбоза, ЦВТ встречается редко (0,5–1,0% всех инсультов), часто не распознается или диагностируется с опозданием, тогда как своевременная его верификация и лечение predisполагают к относительно благоприятному прогнозу [3, 4].

Возникновение ЦВТ чаще наблюдается в возрасте 31–50 лет [5, 6], соотношение мужчин и женщин в этой группе пациентов составляет 3:1 [7], в 70–80% случаев ЦВТ развивается у пациенток репродуктивного возраста [6, 8].

Факторы риска (ФР) ЦВТ делятся на транзиторные и постоянные. К транзиторным факторам относятся: инфекции, беременность и послеродовой период, механические повреждения головного мозга, дегидратация и лекарственные препараты, усиливающие прокоагулянтную активность. К постоянным ФР ЦВТ можно отнести воспалительные и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера, облитерирующий тромбангиит, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз; а также злокачественные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), солидные опухоли вне ЦНС, дуральные фистулы, врожденные пороки сердца и тиреоидит. 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 фактора 5 Leiden [9], антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания, нефротический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гипергомоцистеинемия, полицитемия, тромбоцитопения и тяжелая анемия [5, 7, 10–12]. Наличие в анамнезе тромбозов и наследственной отягощенности по тромбообразованию обуславливают необходимость определения данных полиморфизмов у молодых пациентов с результатами, ассоциированными с тромбофилией [13].

В основе патогенеза ЦВТ лежит описанная Р. Вирховом в 1856 г. триада: нарушение целостности сосудистой стенки, реологических свойств крови, скорости кровотока и дисбаланс между протромботическими и фибринолитическими процессами. Следовательно, ФР можно разделить в зависимости от их действия на любые компоненты этой триады [5]. Еще в 1825 г. первые исследования ФР развития тромбозов венозных синусов позволили сформулировать концепцию прямой связи ЦВТ с инфекцией. Это объясняет

возможность нарастания частоты ЦВТ в связи с эпидемиологической обстановкой, вызванной COVID-19 [14]. По результатам анализа последних данных литературы, частота церебрального тромбоза вен и синусов головы у пациентов, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2, составляет до 4,2% среди всех цереброваскулярных осложнений [15]. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает эндотелиальную дисфункцию [16–18], гипервоспалительную реакцию [16, 19], гиперкоагуляцию путем активации комплемента, цитокинового шторма, дисфункции тромбоцитов и гипоксии [16, 20], что приводит к замедлению кровотока. Таким образом, новая коронавирусная инфекция запускает каскад патофизиологических реакций, воздействуя на все компоненты триады Р. Вирхова [21], и сопровождается повышением температуры тела, повышением СОЭ, лимфопенией и повышением уровня D-димера [22–26].

Цель проведенной работы – изучить особенности клинического течения ЦВТ, определить информативность методов лучевой диагностики и значимость генетических ФР тромбоза в развитии ЦВТ у пациентов молодого и среднего возраста на фоне COVID-19.

Материал и методы. Проведен анализ семи случаев церебрального тромбоза вен и синусов (шесть женщин, пять из них – репродуктивного возраста, и один мужчина; возраст пациентов – от 26 до 57 лет, средний возраст – 37 лет) с COVID-19, проходивших стационарное лечение в ангионеврологических отделениях больниц Санкт-Петербурга с последующим наблюдением в неврологическом отделении клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Представлен анализ основных клинико-неврологических проявлений церебрального тромбоза вен и синусов, результатов лабораторных, нейровизуализационных методов исследования (мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ; МСКТ с контрастированием; сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии – МРТ – головного мозга; МР-веносинусографии) и молекулярно-генетического анализа ФР тромбоза (факторов свертываемости крови, тромбоцитарных рецепторов, фибринолиза и обмена фолиевой кислоты).

Диагноз COVID-19 ставился при обнаружении SARS-CoV-2 в образцах отделяемого рото-, носоглотки, а также на основании данных МСКТ грудной клетки и исследования уровня антител к COVID-19. Критериями диагностики ЦВТ служили: выявление соответствующих неврологических синдромов (головная боль, очаговые неврологические нарушения и/или энцефалопатия), а также данные лабораторных, радиологических методов исследования (МСКТ, МСКТ с контрастированием, МРТ головного мозга, МР-

веносинусографии — для подтверждения церебрального тромбоза вен и синусов).

Лечение всех обследованных пациентов соответствовало актуальным временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Результаты. Клинические симптомы ЦБТ у пациентов были вариабельны, они приведены в табл. 1.

Больных объединяли характерные для COVID-19 симптомы, такие как лихорадка, миалгия, одышка, кашель, гипопно- и/или аносмия. Клиническое течение COVID-19 только в одном случае было тяжелым, в остальных — средней степени тяжести. Степень поражения головного мозга не коррелировала со степенью тяжести COVID-19. Интервал между клиническими проявлениями COVID-19 и развитием ЦБТ варьировал от 7 до 25 дней. Ведущим симптомом ЦБТ на фоне COVID-19 во всех случаях была головная боль. Течение ЦБТ в трех случаях было острым и сопровождалось развитием инсульта (в двух случаях был отмечен геморрагический инсульт, в одном — мультифокальный ишемический инсульт), в остальных случаях течение ЦБТ было подострым. У пациентов с геморрагическим инсультом отмечалась

громоподобная головная боль, в остальных случаях головная боль имела острый и подострый характер. В одном случае наблюдалась неоднократная рвота и атаксия, вероятно, обусловленные тромбозом мозжечковых вен. Двигательные нарушения отмечались в двух случаях.

В табл. 2 приведены основные показатели клинического, биохимического анализа крови и коагулограммы в первый день госпитализации. У большинства пациентов при поступлении выявлялась лимфопения, что характерно для COVID-19. В биохимическом анализе крови и коагулограмме у всех семи пациентов обращало на себя внимание повышение уровня С-реактивного белка и D-димера в сыроворотке крови.

Всем пациентам проводился молекулярно-генетический анализ ФР тромбозов (табл. 3).

В первом клиническом случае выявлен полиморфизм гена фактора 5 Leiden (G/A), ассоциированный с нарушением гемостаза, в гетерозиготном состоянии. Во втором клиническом наблюдении у пациента обнаружен полиморфизм в гене фибриногена *FGB*: G-455A (G-467A), предрасполагающий к повышению уровня фибриногена в крови, ассоциированный с церебральными инсультами, в гетеро-

Таблица 1. Клинико-неврологические особенности ЦБТ
Table 1. Clinical and neurological features of CVT

Показатель	ОНМК с очаговым неврологическим дефицитом			ЦБТ без нарушения мозгового кровообращения			
Пол, возраст	Женщина, 29 лет	Женщина, 32 года	Женщина, 40 лет	Женщина, 41 год	Женщина, 26 лет	Мужчина, 37 лет	Женщина, 57 лет
Симптомы COVID-19	Лихорадка, кашель, аносмия	Лихорадка, одышка, кашель, миалгия	Лихорадка, миалгия, утомляемость	Лихорадка, гипосмия, кашель, утомляемость	Аносмия, лихорадка, миалгия	Лихорадка, аносмия, миалгия	Лихорадка, общая слабость, миалгия
Клиническое течение инфекции COVID-19	Средней степени тяжести	Тяжелое	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести	Средней степени тяжести
Интервал между клиническим подозрением на COVID-19 и диагнозом ЦБТ, дни	11	7	12	14	9	18	25
Симптомы ЦБТ	Громоподобная ГБ	Острая, диффузная ГБ	Громоподобная ГБ	Диффузная ГБ, неоднократная рвота, атаксия	Подострая диффузная ГБ	Подострая диффузная ГБ	Подострая диффузная ГБ
Течение ЦБТ*	Острое	Острое	Острое	Подострое	Подострое	Подострое	Подострое
Диагноз при поступлении**	А	Б	В	Г	Г	Г	Г
Неврологический статус	Расходящееся косоглазие за счет OS (с детства), дизартрия, левосторонний гемипарез, симптом Бабинского слева (+)	Легкая дизартрия, POA (+), правосторонний гемипарез, симптом Бабинского справа (+)	Язык с девиацией вправо, POA (+), сенсомоторная афазия, симптомы Бабинского, Чеддока слева	Напряжение мышц шеи в затылочном отделе, POA (+), координаторные пробы — с атаксией с двух сторон	Сглаженность левого носогубного треугольника (+)	Положительные POA, симптом Бабинского слева	Девиация языка влево, положительные POA: хоботковый, Маринеску—Радовичи — с двух сторон

Примечание. *Течение: острое (<48 ч); подострое (от 48 ч до 30 сут). **Диагноз при поступлении: А — геморрагический инсульт (внутричерепная гематома левой гемисферы головного мозга); Б — мультифокальный ишемический инсульт; В — тромбоз поперечного и сигмовидного синусов с развитием инфаркта в левой височной доле с геморрагической трансформацией; Г — ЦБТ без нарушения мозгового кровообращения. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ГБ — головная боль; POA — рефлексы орального автоматизма.

зиготной форме; полиморфизм *ITGA2*: C807T, предрасполагающий к повышению агрегации тромбоцитов, послеоперационным тромбозам, инфаркту и инсульту, в гетерозиготной форме; а также полиморфизм в гене *F13A1*: Val34Leu (Val35Leu), предрасполагающий к снижению фактора XIII в крови, повышению риска геморрагии, в гетерозиготной

форме. У трех пациентов обнаружены полиморфизмы СТ/АС гена *MTHFR*, связанные со снижением функциональной активности соответствующего фермента фолатного цикла, что сопряжено с риском развития гипергомоцистемии и сердечно-сосудистых заболеваний (атеротромбоз, атеросклероз). Также у одной пациентки наблюдался

Таблица 2. Основные лабораторные показатели пациентов с церебральным тромбозом вен и синусов на фоне COVID-19

Table 2. Main laboratory parameters of patients with cerebral vein and sinus thrombosis due to COVID-19

Показатель	ОНМК с очаговым неврологическим дефицитом			ЦВТ без нарушения мозгового кровообращения			
Пол/возраст	Женщина, 29 лет	Женщина, 32 года	Женщина, 40 лет	Женщина, 41 год	Женщина, 26 лет	Мужчина, 37 лет	Женщина, 57 лет
Гемоглобин, г/л (120–157 г/л)*	116	140	137	145	124	146	128
Тромбоциты, $\times 10^9$ (150–400 $\times 10^9$ /л)	239	363	251	273	182	280	221
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л (1,3–2,9 $\times 10^9$ /л)	1,1	0,9	1,2	0,7	1,3	1,5	1,08
Нейтрофилы, % (33–77%)	80,4	46,5	50,1	68,5	73,4	66,8	50
АЧТВ, с (21,1–36,5 с)	27,5	164	37,5	33,1	51,5	29,2	27,6
Мочевина, ммоль/л (2,8–7,2 ммоль/л)	4,6	7,8	3,6	4,64	3,72	6,6	4,9
Креатинин, ммоль/л (58–96 ммоль/л)	70	64,1	75	76	65	74	81
D-димер, мг/л (0P0,5 мг/л)	1,06	2,25	1,58	0,81	0,78	0,66	0,2
СРБ, мг/л (<0,5 мг/л)	2,73	16,0	10,1	2,97	37,37	0,65	3,8

Примечание. *В скобках указаны референсные значения. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Результаты генетического исследования ФР тромбоза и данные нейровизуализации

Пациент, пол, возраст	Данные генетического исследования (ФР тромбоза)	Данные нейровизуализации
Женщина, 29 лет	Гетерозиготное состояние полиморфизма гена фактора 5 (Factor 5 Leiden G/A)	В левой височной доле – геморагический инсульт, гиперденсность левого поперечного и сигмовидного синусов, проявление синус-тромбоза
Женщина, 41 год	<i>MTHFR</i> : C677T (Ala222Val) и <i>MTHFR</i> : A1298C (Glu429Ala) C/T; <i>F13A1</i> : Val34Leu (Val35Leu); <i>FGB</i> : G-455A (G-467A) G/A; <i>ITGA2</i> : C807T C/T	На МР-венографии отмечена асимметрия луковиц и венозных синусов задней черепной ямки, D>S. Отсутствие визуализации кровотока в верхнем сагиттальном синусе, что может свидетельствовать о тромбозе
Мужчина, 37 лет	<i>MTHFR</i> : C677T (Ala222Val)	На МР-венографии – отсутствие визуализации кровотока в левом поперечном синусе и снижение сигнала от левого сигмовидного синуса и левой яремной вены
Женщина, 32 года	Генетически значимые полиморфизмы СТ/АС гена <i>MTHFR</i>	На МР-венографии – потеря сигнала от поперечных синусов. Верхний сагиттальный синус прослеживается фрагментарно в задней трети, в остальных отделах не прослеживается. Отмечаются признаки синус-тромбоза
Женщина, 57 лет	Полиморфизм 455 G>A в гене <i>FGB</i> , кодирующем фибриноген, A/A	МР-венографическая картина: отсутствие сигнала от кровотока по значительной части левого поперечного синуса, что не позволяет исключить тромбирование
Женщина, 26 лет	Гомозиготный полиморфизм <i>MTRR</i> 66 G/G	На МР-венографии – признаки тромбоза передней и средней трети верхнего сагиттального синуса и поверхностных вен на этом уровне с признаками частичной реканализации
Женщина, 40 лет	Полиморфизм 1565 T>C в гене <i>ITGB3</i> , кодирующем интегрин (тромбоцитарный рецептор к фибриногену), C/T	МРТ-признаки последствия венозного инфаркта. МР-венографическая картина неомогенного сигнала от кровотока по левому сигмовидному синусу, признак тромбоза. Отсутствие сигнала от кровотока в левом поперечном синусе – остаточное тромбирование

полиморфизм *MTRR* 66 G/G, повышающий риск возникновения гипергомоцистеинемии и сердечно-сосудистых заболеваний (венозных тромбозов, ишемического инсульта и патологии беременности) в гомозиготной форме.

На рис. 1 и 2 представлены результаты МР-венографии пациентки С., 41 года, с ЦВТ до и после получения комплексной терапии.

Обсуждение. Среди цереброваскулярных осложнений новой коронавирусной инфекции особое место занимает ЦВТ. Необходимость изучения клинических особенностей развития ЦВТ на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста в период продолжающейся пандемии COVID-19 заключается в увеличении его частоты и несвоевременной диагностике, что может привести к тяжелым последствиям, вплоть до инвалидизации и смерти. По данным S. Takasu и соавт. (2022) [27], частота ковид-ассоциированного ЦВТ увеличилась в 30–60 раз. Несмотря на доступность нейровизуализационных методов исследования (КТ-венография, МРТ головного мозга, МР-веносинусография), в связи с низкой настороженностью врачей в отношении данной патологии ЦВТ часто не верифицируется или

диагностируется с опозданием. Сложность верификации ЦВТ в период пандемии COVID-19 обусловлена многообразием его клинических проявлений с преобладанием общеинтоксикационный синдром в остром периоде COVID-19 и в рамках постковидного синдрома, а также отсутствием специфических неврологических фенотипов, свойственных ЦВТ.

Данные клинических наблюдений демонстрируют причинно-следственную связь развития ЦВТ с COVID-19, что также было показано в многочисленных исследованиях [29–34]. Интервал между клиническими проявлениями

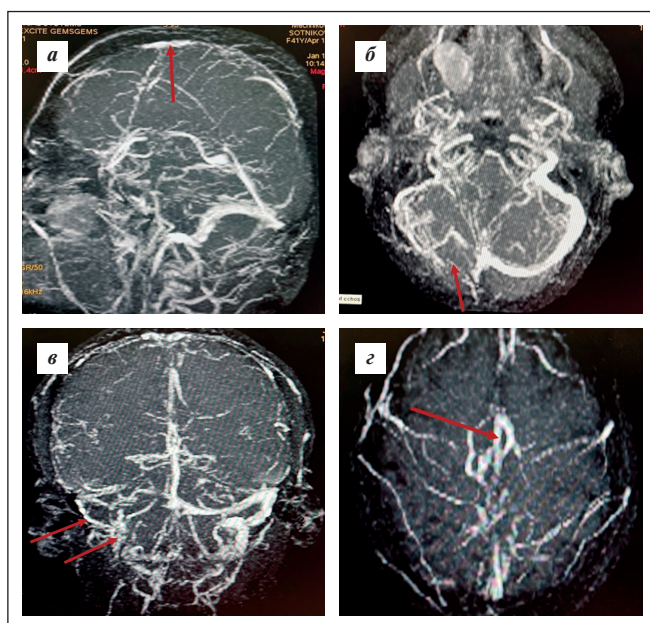


Рис. 1. МР-веносинусография пациентки С. Получено изображение верхнего сагиттального синуса в средней трети на протяжении 15 мм (а, г), на этом уровне визуализируются единичные расширенные поверхностные вены. В остальных отделах сигнала от кровотока в верхнем сагиттальном синусе не получено. Не получено сигнала от кровотока в правом поперечном синусе (б, в), от стока на 1/2, на протяжении до 40 мм. Стрелки указывают на изменения кровотока и тромбоз до получения антикоагулянтной терапии

Fig. 1. MR venosinusography of patient C. An image of the superior sagittal sinus in its middle third over the length of 15 mm; single dilated superficial veins are visualized at this level.

There is no signal from the blood flow in the other parts of the superior sagittal sinus (а, г). No signal was received from the blood flow in the right transverse sinus, from the drain by 1/2, over the length up to 40 mm (б). Arrows indicate changes in blood flow and thrombosis prior to anticoagulant therapy

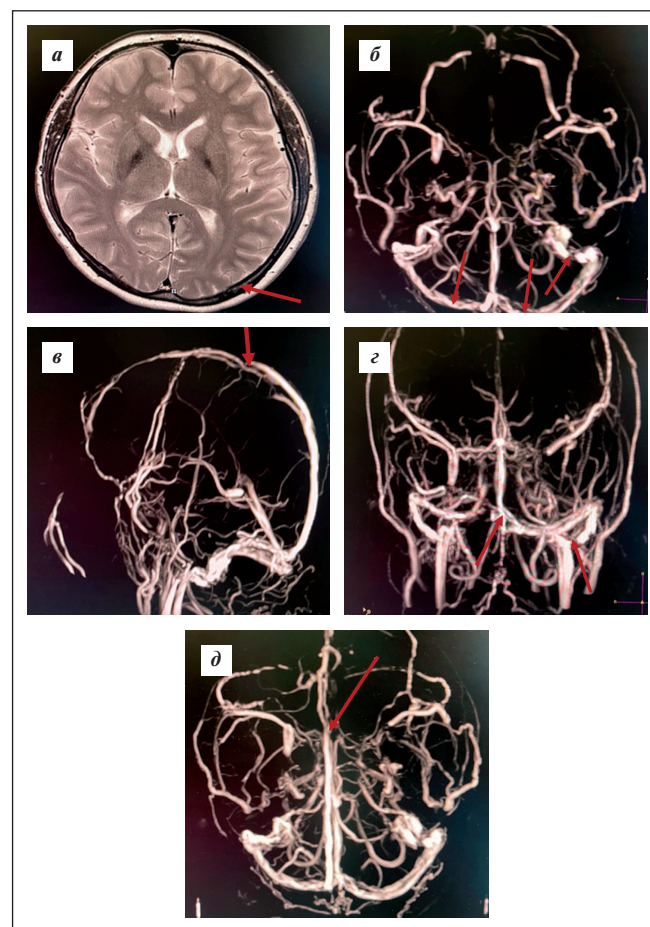


Рис. 2. МР-веносинусография пациентки С. после лечения (через 6 мес): восстановление кровотока в значительной части верхнего сагиттального синуса (а, в, г), в правом сигмовидном (г) и поперечном (б) синусах с наличием в них остаточных тромбов. Тромб в левом сигмовидном синусе с сохранением кровотока (г). Стрелки указывают на восстановление кровотока на фоне антикоагулянтной терапии (положительная динамика)

Fig. 2. MR venosinusography of patient S. after treatment (after 6 months): restoration of blood flow in a significant part of the superior sagittal sinus (а, в, г), in the right sigmoid (г) and transverse (б) sinuses with the presence of residual thrombi in them. Thrombus in the left sigmoid sinus with preservation of blood flow (г). The arrows indicate the restoration of blood flow on the background of anticoagulant therapy (positive dynamics)

COVID-19 и развитием ЦВТ у наблюдаемых пациентов варьировал от 7 до 25 дней. Результаты исследований других авторов демонстрируют различные временные промежутки между появлением симптомов COVID-19 и развитием ЦВТ [15, 35].

Головная боль является наиболее распространенным симптомом ЦВТ и проявляется в 90% случаев. При этом она может быть локализованной или диффузной, иногда мигреноподобной, с признаками ауры, обычно прогрессирует постепенно (в течение нескольких часов или даже дней). В 25% случаев головная боль может быть единственным проявлением ЦВТ [36].

В приведенных клинических наблюдениях также отмечалось, что самым распространенным симптомом ЦВТ была головная боль, не купирующаяся приемом обычных анальгетиков, которая обуславливала клиническую настороженность врачей и служила причиной расширения дифференциальной диагностики. В большинстве случаев ЦВТ проявлялся общемозговыми симптомами, двигательные нарушения у наблюдаемых пациентов отмечались только в двух случаях. По данным А. Меhta и соавт. (2019) [37], очаговая неврологическая симптоматика при ЦВТ встречается в 68% случаев.

Исследование генетических полиморфизмов, связанных с риском тромбообразования, в период пандемии COVID-19 представляет особый интерес, поскольку генетические полиморфизмы влияют на деятельность компонен-

тов свертывающей системы крови, от активности которых зависит тяжесть сосудистых событий [38, 39]. При проведении молекулярно-генетического анализа у наблюдаемых пациентов выявились полиморфизмы генов (системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена), связанных с риском тромбоза.

Своевременная верификация ЦВТ у обследованных пациентов позволила немедленно начать антикоагулянтную терапию, способствующую развитию положительной динамики в виде регресса неврологического дефицита и улучшения общего состояния, что подтвердилось данными нейровизуализационных методов исследования (положительная динамика очаговых изменений при МРТ головного мозга и улучшение венозного кровотока по данным МР-веносинусографии).

Заключение. Таким образом, при подозрении ЦВТ на фоне COVID-19 наряду с общепринятыми клиническими, лабораторно-инструментальными, нейровизуализационными методами диагностики (КТ головного мозга), основываясь на характерных клинических признаках ЦВТ, с целью достоверной верификации венозного тромбоза необходимо проводить МР-веносинусографию. В случае диагностических сложностей, по рекомендациям врача-радиолога, показана МРТ головного мозга с контрастированием, что также способствует расширенной диагностике и оценке динамики ЦВТ на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferro JM, Boussier MG, Canhao P, et al; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J*. 2017 Sep;2(3):195-221. doi: 10.1177/2396987317719364. Epub 2017 Jul 21.
2. Рамазанов ГР, Коригова ХВ, Петриков СС. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(1):122-34. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134 [Ramazanov GR, Korigova KV, Petrikov SS. Diagnostics and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(1):122-34. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134 (In Russ.)].
3. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x
4. Spadaro A, Scott KR, Koefman A, Long B. Cerebral venous thrombosis: Diagnosis and management in the emergency department setting. *Am J Emerg Med*. 2021 Sep;47:24-9. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.040. Epub 2021 Mar 16.
5. Белова ЛА, Машин ВВ, Ситникова АИ, Белов ДВ. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(3):8-20. doi: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20 [Belova LA, Mashin VV, Sitnikova AI, Belov DV. Modern outlooks on risk factors of cerebral venous thrombosis. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020;(3):8-20. doi: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20 (In Russ.)].
6. Zuurbier SM, Hiltunen S, Lindgren E, et al. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke*. 2018;49(1):197-200. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019483. Epub 2017 Dec 4.
7. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol*. 2020 Oct;20(5):356-67. doi: 10.1136/practneurol-2019-002415
8. Field TS, Hill MD. Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1598-604. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025334. Epub 2019 May 16.
9. Wen H, Jin D, Chen Y, et al. Cerebellar venous thrombosis mimicking a cerebellar tumor due to polycythemia vera: a case report. *BMC Neurol*. 2021 Jun 16;21(1):225. doi: 10.1186/s12883-021-02261-1
10. Максимова МЮ, Дубовицкая ЮИ, Брюхов ВВ, Кротенкова МВ. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов. *РМЖ*. 2017;21:1595-601. [Maksimova MYu, Dubovitskaya YuI, Bryukhov VV, Krotchenkova MV. Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis. *RMJ*. 2017;21:1595-601 (In Russ.)].
11. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, et al. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Dec 23;39:101906. doi: 10.1016/j.msard.2019.101906. Epub ahead of print.
12. Leite J, Ribeiro A, Goncalves D, et al. Cerebral Venous Thrombosis as Rare Presentation of Herpes Simplex Virus Encephalitis. *Case Rep Infect Dis*. 2019 Jan 17;2019:7835420. doi: 10.1155/2019/7835420
13. Kumar R, Vinny PW, Nair VG, et al. Comprehensive Thrombophilia Evaluation in Cerebral Venous Thrombosis: A Single Center Cross Sectional Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022;38:522-8. doi: 10.1007/s12288-021-01480-3
14. Tu TM, Goh C, Tan YK, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec;29(12):105379. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105379. Epub 2020 Oct 6.
15. Baldini T, Ascoli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3478-90. doi: 10.1111/ene.14727. Epub 2021 Feb 2.

16. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Apr 17.
17. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19—Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Oct;40(10):2404-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860. Epub 2020 Aug 7.
18. Roy D, Ghosh R, Dubey S, et al. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci*. 2021 Jan;48(1):9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173. Epub 2020 Aug 5.
19. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10.
20. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1330-41. doi: 10.1182/blood.2020007252
21. Ghosh R, Roy D, Mandal A, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 May-Jun;15(3):1039-45. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.026. Epub 2021 May 18.
22. Hameed S, Wasay M, Soomro BA, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19 Infection: An Observational, Multicenter Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2021;11(2):55-60. doi: 10.1159/000516641. Epub 2021 May 11.
23. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020 Sep;44(9):1792-7. doi: 10.1002/cbin.11403. Epub 2020 Jun 3.
24. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:131-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.086. Epub 2020 May 4.
25. Sugiyama Y, Tsuchiya T, Tanaka R, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Sep;79:30-2. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.038. Epub 2020 Jul 23.
26. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
27. Takasu S, Ariizumi M, Matsumoto S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: an autopsy case report. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Mar;18(1):80-5. doi: 10.1007/s12024-022-00458-5. Epub 2022 Jan 24.
28. Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: A typical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104989. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989. Epub 2020 May 23.
29. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419:117183. doi: 10.1016/j.jns.2020.117183. Epub 2020 Oct 14.
30. Romoli M, Jelcic I, Bernard-Valnet R, et al; Infectious Disease Panel of the European Academy of Neurology. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *Eur J Neurol*. 2020 Sep;27(9):1712-26. doi: 10.1111/ene.14382. Epub 2020 Jun 30.
31. Varatharaj A., Thomas N., Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;2:1-8. doi: 10.1016/s2215-0366(20)30287-x
32. Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):713-5. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6
33. Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR, et al; CoroNerve Steering Committee. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):811-2. doi: 10.1136/jnnp-2020-323667. Epub 2020 Jun 5.
34. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2.
35. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Aug;41(8):1370-6. doi: 10.3174/ajnr.A6644. Epub 2020 Jun 18.
36. Duman T, Uluduz D, Mido I, et al; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1848-57. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020. Epub 2017 Jun 2.
37. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral Venous Thrombosis Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 May 30;23(7):47. doi: 10.1007/s11916-019-0786-9
38. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020 Aug;231(2):193-203.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007. Epub 2020 May 15.
39. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1522-30. doi: 10.1002/ajh.25979. Epub 2020 Sep 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.11.2022/12.02.2023/14.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Ключева Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6814-0454>

Голдобин В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9245-8067>

Олимова Ф.З. <https://orcid.org/0000-0003-2239-0073>