



УДК: 616.831-005.1: 616.988: 578.834.1
DOI: <https://doi.org/10.17816/nb104446>

Демиелинизирующее заболевание у пациентки с церебральным венозным тромбозом на фоне манифестной новой коронавирусной инфекции

Е.Г. Ключева¹, Ф.З. Олимова¹, В.В. Голдобин¹, Ю.Д. Богатенкова²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Городской консультативно-диагностический центр №1, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Фарахноз Зафаровна Олимова, farahnoz.zafarovna1994@gmail.com

АННОТАЦИЯ

В настоящее время при выявлении неврологических расстройств на фоне новой коронавирусной инфекции у клиницистов возникают вопросы: неврологические проявления обусловлены новой коронавирусной инфекцией, либо имеет место сочетание нескольких видов патологии центральной нервной системы с COVID-19. Представлено клиническое наблюдение пациентки 57 лет с демиелинизирующим заболеванием головного мозга и церебральным венозным тромбозом на фоне клинически перенесённой COVID-19. Проведена дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом, острым рассеянным энцефаломиелитом, оптикомиелитом, церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, саркоидозом, антифосфолипидным синдромом, митохондриальной энцефалопатией с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) и тромбозом вен больших полушарий. Освещены вероятные патогенетические варианты развития демиелинизации и возможная связь с церебральным венозным тромбозом и COVID-19.

Ключевые слова: демиелинизирующие заболевания ЦНС, церебральный венозный тромбоз, COVID-19, молекулярно-генетическое исследование.

Для цитирования:

Ключева Е.Г., Олимова Ф.З., Голдобин В.В., Богатенкова Ю.Д. Демиелинизирующее заболевание у пациентки с церебральным венозным тромбозом на фоне манифестной новой коронавирусной инфекции // Неврологический вестник. 2022. Т. LIV. Вып. 2. С. 85–95. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb104446>.

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb104446>

Demyelinating disease in a patient with cerebral venous thrombosis and covid-19 clinical manifestations

Yelena G. Klocheva¹, Farakhnoz Z. Olimova¹, Vitalii V. Goldobin¹,
Julia D. Bogatenkova²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

²City Consulting and Diagnostic Center No. 1, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Farakhnoz Z. Olimova, farahnoz.zafarovna1994@gmail.com

ABSTRACT

Actually, verifying neurological disorders associated with COVID-19 make clinicians ask several questions: the manifestation of neurological pathology is due to COVID-19, or there is a combination of several CNS pathologies with COVID-19. We report a clinical case of a 57-year-old female patient with demyelinating disease of the central nervous system, cerebral venous thrombosis associated with clinically transferred COVID-19. Differential diagnosis was performed with multiple sclerosis, acute multiple encephalomyelitis, opticomyelitis, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, sarcoidosis, antiphospholipid syndrome, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and thrombosis veins of the large hemispheres. Probable pathogenetic variants of demyelination development and possible connection with cerebral venous thrombosis and COVID-19 are highlighted.

Keywords: *demyelinating diseases of the central nervous system, cerebral venous thrombosis, COVID-19, molecular genetic analysis.*

For citation:

Klocheva EG, Olimova FZ, Goldobin VV, Bogatenkova JD. Demyelinating disease in a patient with cerebral venous thrombosis and covid-19 clinical manifestations. *Neurology Bulletin*. 2022; LIV;(2):85–95. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb104446>.

Новая коронавирусная инфекция, помимо респираторных симптомов, способствует развитию многочисленных неврологических расстройств [1]. В исследовании L. Мао и соавт. (2020) из 214 пациентов с диагнозом COVID-19 у 78 выявлены различные неврологические расстройства: со стороны центральной нервной системы — ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, острый геморрагический энцефалит, некротизирующая энцефалопатия, энцефалит, менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит, миелит, демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания головного мозга; со стороны периферической нервной системы — синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, краниальные мононевропатии.

Вирус SARS-CoV-2 способствует повышенной продукции провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL) — IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, — а также фактора некроза опухоли α и интерферона γ , которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер, воздействуя на макрофаги, микроглию, астроциты, и индуцируют провоспалительное состояние [2]. IL-6 усугубляет клинические проявления, нейровоспаление и демиелинизацию, главным образом за счёт стимуляции образования патогенных Т-хелперов. Другое возможное объяснение может заключаться в выработке антител против миелина, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [3].

В литературе в последнее время всё чаще упоминают случаи развития церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 [4]. Так, метаанализ T. Baldini и соавт. (2021) показал, что у пациентов, госпитализированных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, частота церебрального венозного тромбоза среди цереброваскулярных осложнений составила 4,2%.

В основе развития церебрального венозного тромбоза рассматривают триаду Р. Вирхова (1856): нарушение целостности сосудистой стенки, скорости кровотока, реологических свойств крови, а также дисбаланс между протромботическими и фибринолитическими процессами. Инфицирование SARS-CoV-2 способствует развитию эндотелиальной дисфункции, гиперовоспалительной реакции и гиперкоагуляции путём активации комплемента, цитокинового шторма, дисфункции тромбоцитов и гипоксии, что приводит к замедлению кровотока. Следовательно, новая коронави

русная инфекция запускает каскад патофизиологических реакций, воздействуя на все компоненты триады Р. Вирхова [5].

Е.М. Нааске и соавт. (2021) считают, что местное нарушение венозного кровотока приводит к ремоделированию медуллярных вен с последующим разрушением эндотелия и выходом моноцитов и цитокинов, что, в свою очередь, провоцирует аутоиммунный демиелинизирующий процесс, гибель и атрофию тканей. Аномальный кровоток вызывает гиперплазию эндотелиальных клеток с прогрессированием до окклюзионного воспаления сосудов и является предвестником как клеточной инфильтрации сосудов, так и демиелинизации.

О связи церебральной венозной системы и демиелинизирующих заболеваний головного мозга упоминали ещё в 1863 г., когда у пациента с рассеянным склерозом (РС) при аутопсии было выявлено перивенулярное расположение демиелинизирующих бляшек в юстакортикальных, перивентрикулярных и инфратенториальных областях мозга, что в дальнейшем (более чем через 100 лет) было подтверждено с помощью высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6].

При РС в ранних патоморфологических исследованиях головного мозга был показан веноцентрический паттерн локальной воспалительной демиелинизации [7]. A. Karadia и соавт. (2020) выдвинули гипотезу о том, что один из основных патогенетических механизмов РС — аутоиммунная васкулопатия. Патоморфологические исследования мозга пациентов с РС показали, что в стенках вен и венул, расположенных проксимальнее активных участков поражений, часто возникает воспалительная лимфоцитарная инфильтрация. При развитии ограниченных воспалительных изменений в венозной стенке их можно рассматривать как форму местного венозного васкулита или церебрального венулита [8]. По мере развития воспалительного процесса клеточный инфильтрат распространяется в периваскулярное пространство и вызывает демиелинизацию [9].

Подострое или хроническое воспалительное поражение церебральных вен может привести к васкулиту, очаговой гиперплазии интимы и утолщению коллагеновых волокон, что способствует повышению проницаемости стенки сосудов и развитию кровоизлияния. Кроме того, нарушение венозного кровотока приводит к увеличению

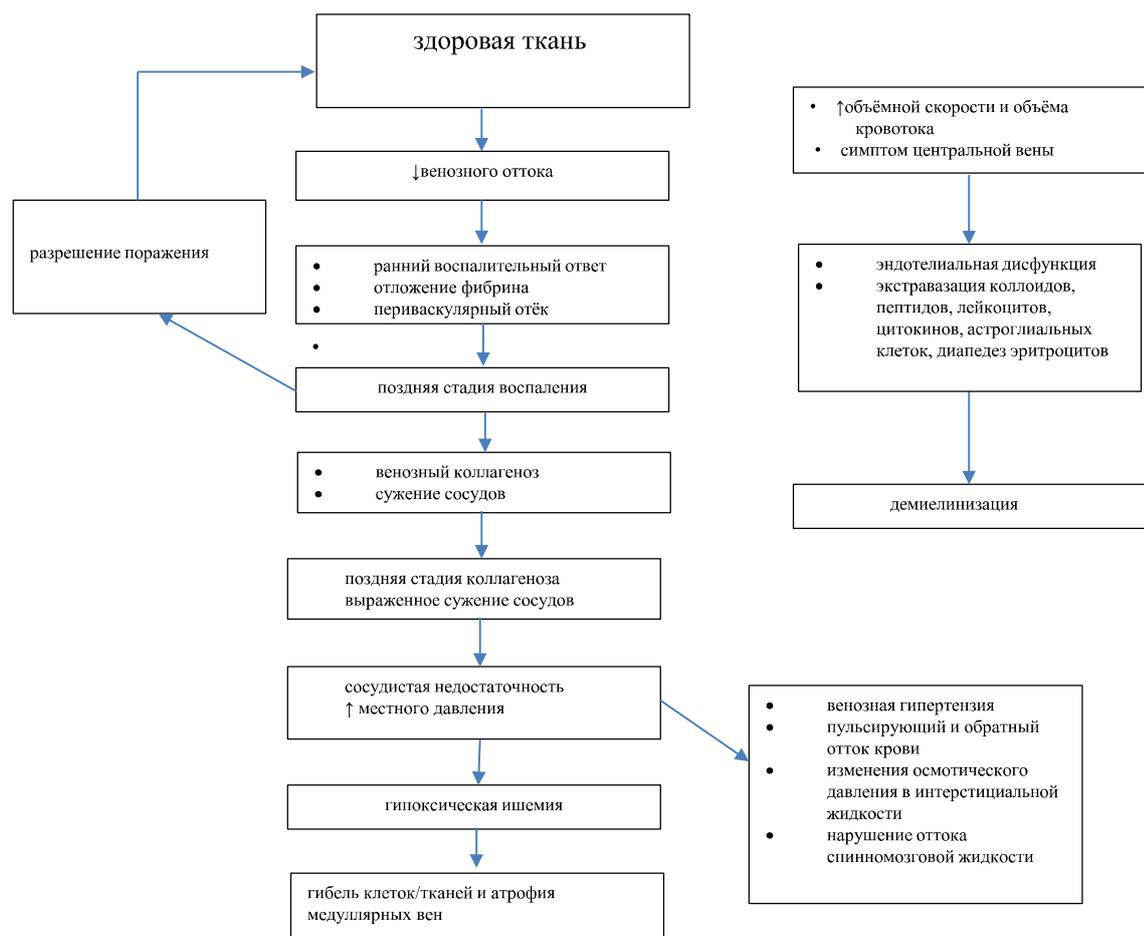


Рис. 1. Механизмы развития церебрального венозного тромбоза и демиелинизации

венозного давления, хроническому отёку мозга, снижению перфузионного давления, повреждению гематоэнцефалического барьера с последующим развитием ишемического инфаркта и кровоизлияния [10].

Для обозначения связи между РС и венозными нарушениями P. Zamboni и соавт. (2009) предложили гипотезу «хронической цереброспинальной венозной недостаточности», согласно которой развитию РС способствует нарушение венозного оттока, возникающее из-за многочисленных внутрипросветных стенозирующих мальформаций (аномальное формирование клапанов, перегородки, перемычки и сегментарная гипоплазия/агенезия), особенно во внутренних яремных венах и непарной вене. Затруднение венозного оттока на экстракраниальном уровне объясняли обструкцией обеих внутренних яремных вен [11–15], что приводило к повышению давления во внутричерепных венах [16, 17]. Однако на сегодняшний день данная концепция остаётся дискуссионной [18].

С целью диагностики демиелинизации при РС Т. Броман и соавт. (1964) использовали для окрашивания бляшек трипановый синий и обнаружили, что каждая бляшка имеет центральные вены и компоненты патологически изменённых вен: лимфоциты, интрамуральное отложение фибриноидов, утолщение коллагеновых волокон и перивенозное отложение железа. При этом окрашивание вен коррелировало со степенью демиелинизации.

Это было подтверждено и в работе Т. Фог и соавт. (1964), где было показано, что очаги РС не только развиваются вокруг мелких вен, но и, что более интересно, ход и размер вен определяют форму, распространение и размер бляшек. Шунтирование крови из поражённых участков с плохой перфузией вызывает острое симптоматическое ухудшение РС, а восстановление кровотока, в свою очередь, может привести к быстрому клиническому улучшению. Данный гемодинамический механизм может объяснить появление и

исчезновение очагов РС с течением времени, а также перманентность очагов при хроническом дисфункциональном течении [19]. W.A. Kamel и соавт. (2021) считают, что SARS-CoV-2 может индуцировать развитие РС аналогично вирусу Эпштейна–Барр.

Повреждение вен сопровождается отложением фибрина, которое является признаком активности процесса и может прогрессировать до развития окклюзионного венозного тромбоза и последующего кровоизлияния [20]. Данные M.D. Ginsberg и соавт. (1976) показали, что образование фибрина бывает предиктором развития клинических проявлений при аллергическом энцефаломиелите. Исследования J. Keith и соавт. (2017) также свидетельствуют о значительной роли венозной недостаточности и вазогенного отёка в прогрессировании поражения белого вещества, наблюдаемого при церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

На рис. 1 подробно описаны механизмы развития церебрального венозного тромбоза и демиелинизации.

Приводим **клиническое наблюдение**.

Пациентка И. 57 лет поступила в неврологическое отделение клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 30 августа 2021 г. с жалобами на ежедневную головную боль интенсивностью от 6 до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) диффузного характера, которая усиливается в положении лёжа, после физической нагрузки и рефрактерна к обычным обезболивающим.

Из анамнеза известно, что периодические головные боли отмечает с подросткового возраста (с 14–15 лет). При этом головная боль имела ноющий или жгучий характер, с локализацией в правой височной области, начиналась ночью или под утро, с периодическим распространением на лобную область до левого виска, интенсивностью от 5 до 8 баллов по ВАШ, сопровождалась фотофобией, фонофобией, тошнотой, головокружением, которые купировались приёмом агониста серотониновых 5-HT₁-рецепторов (таблетка суматриптана сукцината).

В октябре 2020 г. после контакта с больным новой коронавирусной инфекцией появились жалобы на фебрильную температуру, сохраняющуюся в течение недели, общую слабость, увеличение частоты и выраженности (до 10 баллов по

ВАШ) головной боли, которая не купировалась приёмом анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств и суматриптана. Постепенно присоединились жалобы на снижение памяти и концентрации внимания. ПЦР-тест¹ на SARS-CoV-2 отрицательный. Анализ на антитела [иммуноглобулины класса G (IgG)] к антигенам вируса SARS-CoV-2 от декабря 2020 г.: увеличение титра антител.

В ноябре 2020 г. обратилась за медицинской помощью к неврологу по месту жительства. Было рекомендовано выполнение МРТ головного мозга.

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 23.03.2021. Субкортикально и паравентрикулярно в белом веществе головного мозга в височных, лобных и теменных долях (от 4 до 8 мм), в левой лобной доле (16×14 мм), в правой височной доле (до 20×13 мм), в области базальных ядер (до 3 мм) визуализируются множественные очаги глиоза с нечёткими контурами, склонные к слиянию, характеризующиеся гиперинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях (ВИ), изоинтенсивным на T1-ВИ, без перифокального отёка и масс-эффекта. Очаги не имеют признаков ограничения и магнитно-резонансной (МР) диффузии, не накапливают контрастное вещество (рис. 2).

Заключение. МР-картина множественных очаговых изменений головного мозга дистрофического и дисциркуляторного характера, без признаков ограничения МР-диффузии и накопления контрастного вещества. Умеренная наружная заместительная гидроцефалия. Учитывая относительно молодой возраст пациентки и выраженные изменения белого вещества головного мозга, помимо ранних морфологических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, необходимо исключить наличие генетически детерминированной артериопатии по типу ЦАДАСИЛ (поражение височных долей, ранний клинический признак — мигрень, снижение памяти). Демиелинизирующий процесс вне стадии активности — наименее вероятен (очаги в области мозолистого тела отсутствуют).

Курение, употребление наркотических веществ, алкоголя отрицает, страдает хроническим гастритом, вне обострения. Наследственный анамнез отягощён по материнской линии (мать страдала лейкозом, мигренью и острым нарушением мозгового кровообращения в 76 лет).

¹ПЦР — полимеразная цепная реакция.

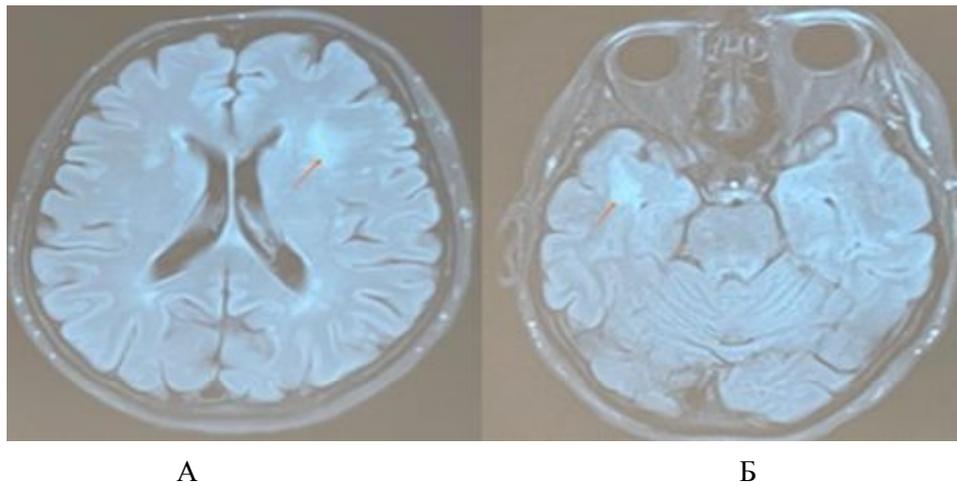


Рис. 2. Очаги гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала на T2-взвешенном изображении и импульсная последовательность FLAIR в правой височной доле (Б); в белом веществе лобных долей

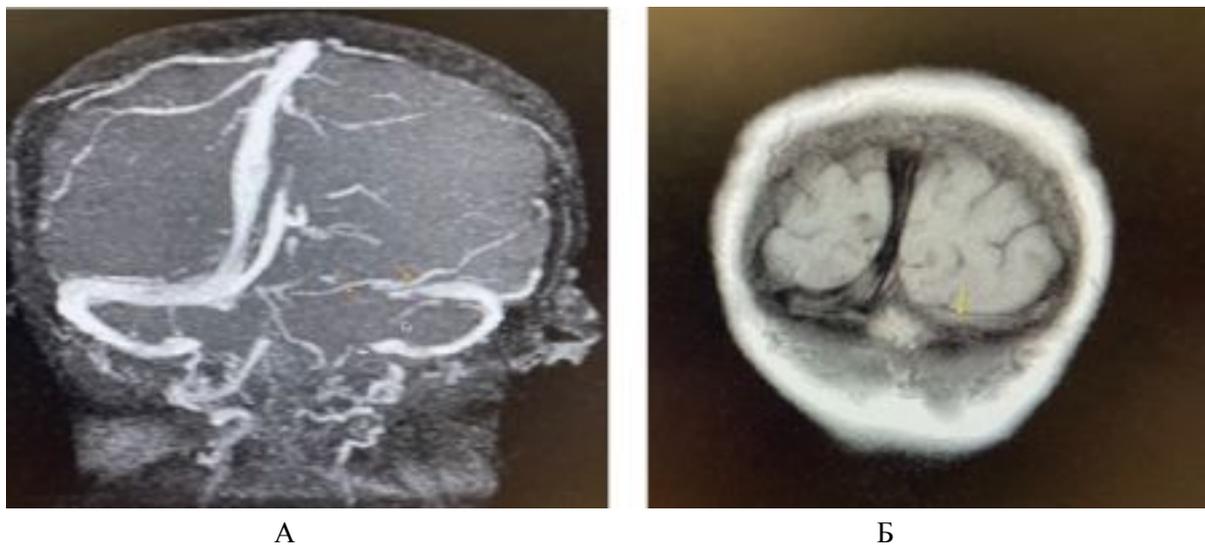


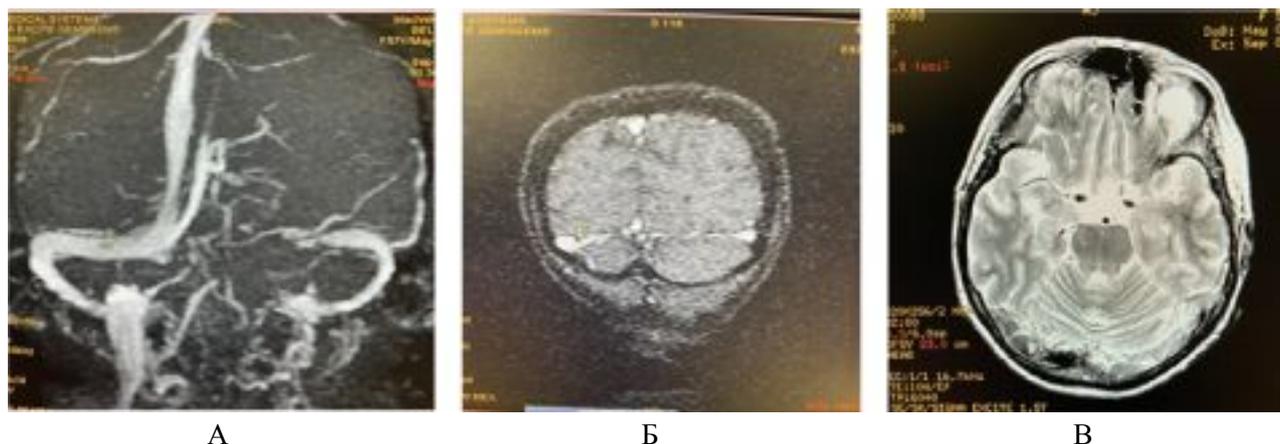
Рис. 3. Магнитно-резонансная венографическая картина: отсутствие сигнала от кровотока по значительной части левого поперечного синуса (А), что не позволяет исключить тромбирование, либо замедление кровотока (Б), с учётом Cor N1 взвешенного изображения

При поступлении в клинику в неврологическом статусе обращали на себя внимание девиация языка влево, положительные рефлексы орального автоматизма. Глубокие рефлексы: с рук — сгибательно- и разгибательно-локтевой D=S, средней живости, карпорадиальный — D>S, средней живости; с ног — коленные S>D, средней живости, ахилловы D=S, низкие. Патологические рефлексy: (+) Бабинского справа, (±) Чаддока с двух сторон. Пальценосовая и пяточно-коленная пробы — с лёгкой атаксией с двух сторон. В позе Ромберга пошатывается без чёткой латерализации.

Выполненные лабораторно-инструментальные исследования на амбулаторном этапе.

Результаты генодиагностики (на наличие генетически детерминированной артериопатии по типу ЦАДАСИЛ) от 05.08.2021. Патогенных вариантов в экзонах 2–6 и 11 гена NOTCH3 не обнаружено. Мутаций в экзонах 2–6 гена NOTCH3 не выявлены.

Лабораторные исследования настоящей госпитализации. В клиническом анализе крови обращало на себя внимание повышение скорости оседания эритроцитов до 29 мм/ч (референсные значения 2–15 мм/ч). Уровень лактата в сыворотке крови составил 1,1 ммоль/л (референсные значения 0,5–2,2 ммоль/л). Серодиагностика аутоиммунных и воспалительных заболеваний: активность ангиотензин-превращающего фермента,



А

Б

В

Рис. 4. Магнитно-резонансные венографические признаки, подозрительные на единичный тромб в правом поперечном синусе (А). Однако, с учётом сырых данных (Б) и нативного T2-взвешенного изображения, эти изменения являются арахноидальными грануляциями, врастающими в синус (В)

диагностика саркоидоза — 46,50 ЕД (референсные значения 20–70 ЕД); антитела к β_2 -гликопротеину I класса IgG, A, M — 6,17 RU/мл (референсные значения <20 RU/мл). Общеклинический анализ ликвора: незначительное повышение содержания белка — 0,392 г/л. Иммунохимический анализ крови: D-димер — 0,096 нг/мл (референсные значения 0–0,44 нг/мл).

С целью определения состояния церебральных вен и синусов пациентке была проведена МР-веносинусография.

МР-веносинусография головного мозга от 07.09.2021 (рис. 3, 4).

Генетический анализ факторов риска тромбоза. Исследование полиморфизма –455 G>A в гене FGB, кодирующего фибриноген-A/A, выявлен, ассоциирован с повышением риска развития венозных тромбозов, ишемического инсульта и патологии беременности (невынашивание, фетоплацентарная недостаточность).

Ликвородигностика и биомаркёры заболевания центральной нервной системы в ликворе. Олигоклональный IgG в ликворе и крови — определён патологический тип синтеза IgG: олигоклональный в ликворе (ОСВ+) и поликлональный в сыворотке крови (референсные значения — поликлональный IgG в ликворе и сыворотке крови); свободные λ -цепи иммуноглобулинов в жидкости >0,35 мкг/мл (референсные значения 0–0,1 мкг/мл), свободные κ -цепи иммуноглобулинов в жидкости >0,89 мкг/мл (референсные значения 0–0,5 мкг/мл).

Инструментальные исследования.

Электроэнцефалография от 01.09.2021. Умеренные диффузные изменения биоэлектри-

ческой активности с поверхности коры головного мозга. Признаки ирритации стволовых структур на мезо- и диэнцефальном уровнях. Косвенные признаки ликвородинамических нарушений. Специфической эпилептиформной активности не выявлено.

Консультация офтальмолога от 02.09.2021. Данных за застой диска зрительного нерва нет. Ангиопатия сетчатки. Пресбиопия.

На основании клинических, лабораторно-инструментальных данных и результатов методов лучевой диагностики был поставлен диагноз: «Церебральный венозный тромбоз — тромб в левом поперечном синусе (по данным МР-венографии) с цефалгическим синдромом. Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с двусторонней пирамидной недостаточностью, лёгкими статико-локомоторными нарушениями, декомпенсация».

В клинике проводили нейрометаболическую (цитофлавин), обезболивающую (габапентин, кеторолак), антикоагулянтную [эноксипарин натрия (клексан) → варфарин], вентоническую (L-лизина эсцинат) терапию.

На фоне проведённой терапии отмечена положительная динамика в виде снижения выраженности и частоты цефалгии, уменьшения статико-локомоторных нарушений.

При выявлении гиперинтенсивности белого вещества головного мозга при нейровизуализации дифференциальную диагностику проводили с рядом заболеваний (табл. 1).

Неординарность представленного случая заключается в сочетании развития демиелинизирующего процесса в головном мозге (поздний

Таблица 1. Дифференциальная диагностика

Выявленные изменения	Признаки, подтверждающие диагноз	Признаки, исключающие диагноз
1	2	3
РС	Наличие T2-гиперинтенсивных очагов (субкортикально, паравентрикулярно) по данным МРТ головного мозга — диссеминация в пространстве. Олигоклональный IgG, повышение содержания κ- и λ-цепей иммуноглобулинов в ликворе	Типичная клиническая картина РС и диссеминация во времени. Нет новых T2-гиперинтенсивных или накапливающих контраст очагов по сравнению с предыдущими МР-исследованиями. Нет одновременно накапливающего контраст очага и накапливающего очага гиперинтенсивности по T2-ВИ, несоответствие возраста
Острый рассеянный энцефаломиелит	Данные анамнеза: предположительно перенесённая COVID-19 в октябре 2020 г., с общезлобовыми, интоксикационными синдромами. Наличие T2-гиперинтенсивности очагов в белом веществе головного мозга, перивентрикулярно, в базальных ганглиях. Отсутствие диссеминации патологического процесса во времени по данным нейровизуализации	Отсутствие обратной динамики клинических проявлений в течение года. Скудная неврологическая симптоматика. Клиническая МР-картина: 1) преимущественно «острые симптомные» очаги в белом веществе; 2) множественные большие, часто сливные очаги с положительным масс-эффектом; 3) располагаются супра- и/или инфратенториально
Оптикомиелит	Гиперинтенсивные очаги на T2-ВИ при нейровизуализации головного мозга. Олигоклональный IgG, повышение содержания κ- и λ-цепей иммуноглобулинов в ликворе	Большие критерии: 1) оптический неврит с поражением одного или обоих глаз; 2) поперечный миелит с наличием подтверждённого МРТ очага поражения спинного мозга, который распространяется более чем на три позвоночных сегмента на T2-ВИ и гипоинтенсивный на T1-ВИ. Малые критерии: 1) очаги в каудальном отделе продолговатого мозга, гипоталамусе и/или стволе, «линейные» очаги, расположенные перивентрикулярно или в мозолистом теле, но не овоидной формы и не распространяющиеся в паренхиму гемисфер головного мозга; 2) положительный тест сыворотки крови или спинномозговой жидкости на NMO-IgG/анти-тела к аквапору 4
ЦАДАСИЛ (церебральная аутоиммунно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией)	Относительно молодой возраст пациентки. Мигреноподобная головная боль. Жалобы на снижение концентрации внимания. Наследственный анамнез (у матери похожие головные боли). Наличие T2-гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга, в височных и лобных долях, в области базальных ядер	Отрицательные результаты генодиагностики (мутаций в экзонах 2–6 и 11 гена NOTCH3 обнаружено не было). <i>NB!</i> Однако известно более 200 мутаций в гене NOTCH3, связанных с развитием ЦАДАСИЛ; не следует забывать о синдроме ЦАДАСИЛ, связанном с мутациями гена HTRA1 и наследуемом по аутоиммунно-рецессивному типу
Саркоидоз	МР-картина: множественные T2-гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга	При саркоидозе поражение нервной системы, как правило, сочетается с поражением лёгких и внутригрудных лимфатических узлов и редко доминирует клиническая картина. Серодиагностика от 03.09.2021: активность ангиотензин-превращающего фермента в пределах референсных значений

Окончание табл. 1 см. далее

Окончание табл. 1

1	2	3
Антифосфолипидный синдром	Женский пол. Мигреноподобная головная боль. Наличие церебрального тромбоза	Отсутствуют типичные проявления — тромбоцитопения, ливедо, нефропатия, поражение клапанов сердца, хронические язвы ног. Данные за патологию беременности. Повышение уровня антител к β_2 -гликопротеину по данным иммунологического исследования крови
MELAS (митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактацидозом)	Мигреноподобная головная боль с тошнотой и рвотой. Когнитивные расстройства. Кортикальные, субкортикальные очаги	Инсульты — «задняя» локализация, поражение симметричных участков мозга с интервалом 1–3 мес. Эпилептические припадки. Эпизоды нарушений сознания. Миоклонии. Плохая переносимость физических нагрузок (ухудшение самочувствия, миалгии), миопатический синдром (лицо миопата), кардиомиопатия. Нейросенсорная тугоухость. Эндокринопатии. Повышение уровня молочной кислоты в сыворотке крови и ликворе

дебют РС?), возникновения церебрального венозного тромбоза на фоне перенесённой новой коронавирусной инфекции, что требует динамического наблюдения. Сложные патогенетические пути развития, обусловленные нарушением венозного кровотока (Houck A.L. et al., 2019) и приводящие к демиелинизации головного мозга посредством эндотелиальной дисфункции, экстравазации коллоидов, пептидов, цитокинов, лейкоцитов с диапедезом эритроцитов, а также возможная их индукция под влиянием SARS-CoV-2 определяют необходимость дальнейшего изучения в подтверждение концепции о роли венозной системы в процессах демиелинизации белого вещества головного мозга на фоне перенесённой COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Ключева Е.Г. — проведение исследования, подготовка рукописи, одобрение и направление на публикацию; Олимова Ф.З. — проведение исследования, подготовка рукописи и направление на публикацию; Голдобин В.В. — проведение исследования, подготовка рукописи и одобрение на публикацию; Богатенкова Ю.Д. — проведение исследования и одобрение на публикацию.

Funding. This publication was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors. Ye.G. Klocheva — conducting research, preparing the manuscript, approval and sending for publication; F.Z. Olimova — conducting research, preparing the manuscript, approval and sending for publication; V.V. Gol-dobin — conducting research, preparing the manuscript, approval and sending for publication; Ju.D. Bogatenkova — conducting research, approval and sending for publication.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77. N. 6. P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9. N. 1. P. 1123–1130.

- Petkovic F., Castellano B. The role of interleukin-6 in central nervous system demyelination // *Neural. Regen. Res.* 2016. Vol. 11. N. 12. P. 1922.
- Ghosh R., Roy D., Mandal A. et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19 // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021. Vol. 15. N. 3. P. 1039–1045.
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. Global COVID-19 thrombosis collaborative group // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020.

Vol. 75. N. 23. P. 2950e73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

6. Rae-Grant A.D., Wong C., Bernatowicz R. et al. Observations on the brain vasculature in multiple sclerosis: A historical perspective // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2014. Vol. 3. P. 156–162.
7. Haacke E.M., Yulin Ge., Sean K.S. et al. An overview of venous abnormalities related to the development of lesions in multiple sclerosis // *Frontiers in Neurology.* 2021. Vol. 12. P. 589.
8. Adams C.W.M., Poston R.N., Buk S.J. et al. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 1985. Vol. 69. P. 269–283. DOI: 10.1016/0022-510X(85)90139-X.
9. Adams C.W.M. The onset and progression of the lesion in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 1975. Vol. 25. P. 165–182. DOI: 10.1016/0022-510X(75)90138-0.
10. Keith J., Gao F.Q., Noor R. et al. Collagenosis of the deep medullary veins: An underrecognized pathologic correlate of white matter hyperintensities and periventricular infarction? // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2017. Vol. 76. P. 299–312. DOI: 10.1093/jnen/nlx009.
11. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009. Vol. 80. P. 392–399. DOI: 10.1136/jnnp.2008.157164.
12. Zivadinov R., Marr K., Cutter G. et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS // *Neurology.* 2011. Vol. 77. P. 138–144. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318212a901.
13. Trifan G., Sethi S., Elias S. et al. Magnetic resonance imaging signatures of vascular pathology in multiple sclerosis // *Neurol. Res.* 2012. Vol. 34. P. 780–792. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000078.

REFERENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
2. Han H, Ma Q, Li C et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1123–1130.
3. Petkovic F, Castellano B. The role of interleukin-6 in central nervous system demyelination. *Neural Regen Res.* 2016;11(12):1922.
4. Ghosh R, Roy D, Mandal A et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021;15(3):1039–1045.
5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. Global COVID-19 thrombosis collaborative group. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950e73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
6. Rae-Grant AD, Wong C, Bernatowicz R et al. Observations on the brain vasculature in multiple sclerosis: a historical perspective. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3:156–162.
7. Haacke EM, Yulin Ge, Sean KS et al. An overview of venous abnormalities related to the development of lesions in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology.* 2021;12:589.
8. Adams CWM, Poston RN, Buk SJ et al. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1985;69:269–283. DOI: 10.1016/0022-510X(85)90139-X.
9. Adams CWM. The onset and progression of the lesion in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1975;25:165–182. DOI: 10.1016/0022-510X(75)90138-0.
10. Keith J, Gao FQ, Noor R et al. Collagenosis of the deep medullary veins: An underrecognized pathologic correlate of

14. Veroux P, Giaquinta A, Perricone D. et al. Internal jugular veins outflow in patients with multiple sclerosis: A catheter venography study // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013. Vol. 24. P. 1790–1797. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.08.024.
15. Lee B.B., Baumgartner I., Berlien P. et al. Diagnosis and treatment of venous malformations. consensus document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013 // *Int. Angiol.* 2015. Vol. 34. P. 97–149.
16. Gadda G., Taibi A., Sisini F. et al. A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2015. Vol. 308. P. H217–31. DOI: 10.1152/ajpheart.00469.2014.
17. Toro E., Muller L., Cristini M. et al. Impact of jugular vein valve function on cerebral venous haemodynamics // *Curr. Neurovasc. Res.* 2015. Vol. 12. P. 384–397. DOI: 10.2174/1567202612666150807112357.
18. Bagert B.A., Marder E., Stüve O. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. N. 11. P. 1379–1384. DOI: 10.1001/archneur.2011.179. PMID: 21747006.
19. Graham E.M., Stanford M.R., Sanders M.D. et al. A point prevalence study of 150 patients with idiopathic retinal vasculitis: 1. Diagnostic value of ophthalmological features // *Br. J. Ophthalmol.* 1989. Vol. 73. P. 714–721. DOI: 10.1136/bjo.73.9.714.
20. Ginsberg M.D., Hedley-Whyte E.T., Richardson E.P. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man // *Arch. Neurol.* 1976. Vol. 33. P. 5–14. DOI: 10.1001/archneur.1976.00500010007002.

white matter hyperintensities and periventricular infarction? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017;76:299–312. DOI: 10.1093/jnen/nlx009.

11. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:392–399. DOI: 10.1136/jnnp.2008.157164.
12. Zivadinov R, Marr K, Cutter G et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology.* 2011;77:138–144. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318212a901.
13. Trifan G, Sethi S, Elias S et al. Magnetic resonance imaging signatures of vascular pathology in multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2012;34:780–792. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000078.
14. Veroux P, Giaquinta A, Perricone D et al. Internal jugular veins outflow in patients with multiple sclerosis: A catheter venography study. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:1790–1797. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.08.024.
15. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P et al. Diagnosis and treatment of venous malformations. consensus document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol.* 2015;34:97–149.
16. Gadda G, Taibi A, Sisini F et al. A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2015;308:H217–31. DOI: 10.1152/ajpheart.00469.2014.
17. Toro E, Muller L, Cristini M et al. Impact of jugular vein valve function on cerebral venous haemodynamics. *Curr Neurovasc Res.* 2015;12:384–397. DOI: 10.2174/1567202612666150807112357.

18. Bagert BA, Marder E, Stüve O. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1379–1384. DOI: 10.1001/archneurol.2011.179. PMID: 21747006.

19. Graham EM, Stanford MR, Sanders MD et al. A point prevalence study of 150 patients with idiopathic retinal

vasculitis: 1. Diagnostic value of ophthalmological features. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:714–721. DOI: 10.1136/bjo.73.9.714.

20. Ginsberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EP. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol.* 1976;33:5–14. DOI: 10.1001/archneur.1976.00500010007002.

ОБ АВТОРАХ

Клочева Елена Георгиевна, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6814-0454>;
e-mail: klocheva@mail.ru

Олимова Фарахноз Зафаровна, аспирант;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2239-0073>;
eLibrary SPIN: 5339-9323;
e-mail: farahnoz.zafarovna1994@gmail.com

Голдобин Виталий Витальевич, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9245-8067>;
eLibrary SPIN: 4344-5782;
e-mail: Goldobin@szgmu.ru

Богатенкова Юлия Дмитриевна, канд. мед. наук,
зав. отделением профилактики инсультов;
ORCID: 0000-0002-0101-715X;
e-mail: gkdc1@zdrav.spb.ru

AUTHOR'S INFO

Yelena G. Klocheva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6814-0454>;
e-mail: klocheva@mail.ru

Farakhnoz Z. Olimova, postgraduate student;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2239-0073>;
eLibrary SPIN: 5339-9323;
e-mail: farahnoz.zafarovna1994@gmail.com

Vitalii V. Goldobin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9245-8067>;
eLibrary SPIN: 4344-5782;
e-mail: Goldobin@szgmu.ru

Julia D. Bogatenkova, M.D. Cand. Sci. (Med), Head of the
Stroke Prevention Center;
ORCID: 0000-0002-0101-715X;
e-mail: gkdc1@zdrav.spb.ru