

УДК 616-002.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111888>

Научная статья



Микроструктурные изменения головного мозга у лиц, перенесших легкую форму COVID-19

Л.В. Лукина, Н.И. Ананьева, Н.Ю. Сафонова, Я.А. Ершов

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В статье приведены данные лонгитюдного исследования головного мозга лиц, перенесших легкую форму COVID-19.

Цель — изучение с помощью метода магнитно-резонансной воксель-базированной морфометрии изменения объемов структур головного мозга у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 34 пациента, перенесших легкую форму COVID-19 в сроки от 4 мес до года. Все участники исследования были обследованы до заболевания COVID-19 с повторной визуализацией после перенесенной инфекции. Группу сравнения составили 30 здоровых добровольцев, не болевших COVID-19 и сопоставимых по полу, возрасту, сроку проведения и протоколу магнитно-резонансной томографии.

Результаты. В основной и контрольной группах было выявлено достоверное увеличение объема отдельных сегментов коры больших полушарий, подкоркового серого вещества, а также белого вещества мозга. В коре мозжечка и левой лобной доли были зафиксированы признаки атрофического процесса. В основной группе зафиксировано увеличение объема коры практически во всех долях головного мозга с некоторым акцентом на задние отделы правого полушария. При анализе изменений субкортикального серого вещества в основной группе было зафиксировано достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение его общего объема за счет левого хвостатого ядра, бледного шара, правого миндалевидного тела и вентрального диэнцефалона. Увеличение объема белого вещества головного мозга у переболевших COVID-19 было выявлено в перешейке левой и ростральной части правой поясной извилины, парацентральной дольке слева, а также в правом предклинье.

Заключение. Мозжечок достаточно рано поражается SARS-CoV-2, так как в сроки 4–12 мес мы зафиксировали атрофические изменения в его коре. При COVID-19 нарушается микроструктурная целостность преимущественно серого вещества и других сегментов головного мозга. Увеличение объема этих структур может указывать на продолжительность воспалительного процесса.

Ключевые слова: воксель-базированная морфометрия; головной мозг; COVID-19; мозжечок; MPT; SARS-CoV-2; сегментация.

Как цитировать:

Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Ершов Я.А. Микроструктурные изменения головного мозга у лиц, перенесших легкую форму COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 4. С. 355–363. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111888>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111888>

Research Article

Microstructural changes in the brain in persons with mild COVID-19

Larisa V. Lukina, Natalia I. Ananieva, Natalya Yu. Safonova, Yan A. Ershov

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of psychiatry and neurology, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The purpose of which was to investigate, using voxel-based MR morphometry, changes in the volume of brain structures in persons who had undergone a new coronavirus disease.

MATERIALS AND METHODS: 34 patients with mild COVID-19 between 4 months and one year were examined. All study participants were scanned at two time points: before COVID-19 infection and re-imaging after infection. The comparison group consisted of 30 healthy volunteers who did not have COVID-19 and were comparable in terms of sex, age, timing and MRI protocol.

RESULTS: In the main and control groups a significant increase in the volume of individual segments of the large hemisphere cortex, subcortical gray matter, and white matter of the brain was detected. Signs of atrophic process were registered in the cerebellar cortex and left frontal lobe. In the main group there was an increase of cortical volume practically in all cerebral lobes with some emphasis on the posterior parts of the right hemisphere. When analyzing changes of subcortical gray matter in the main group, there was reliable ($p \leq 0.05$) increase of its total volume due to left caudate nucleus, pale ball, right amygdala body and ventral diencephalon. Increased volume of white matter of the brain in COVID-19 patients was detected in the left isthmus and rostral part of the right cingulate gyrus, left paracentral lobe, and right precuneus.

CONCLUSION: the cerebellum is affected quite early by SARS-CoV-2, as we recorded atrophic changes in its cortex at 4–12 months. In COVID-19, the microstructural integrity, predominantly of gray matter and other brain segments, is impaired. Increased volume of these structures indicates the duration of the inflammatory process. An increase in the volume of these structures may indicate the duration of the inflammatory process.

Keywords: brain; cerebellum; COVID-19; MRI; SARS-CoV-2; segmentation; voxel-based morphometry.

To cite this article:

Lukina LV, Ananieva NI, Safonova NYu, Ershov YA. Microstructural changes in the brain in persons with mild COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(4):355–363. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111888>

Received: 12.10.2022

Accepted: 14.10.2022

Published: 17.11.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

С начала пандемии COVID-19 взгляды врачей на новую для всех коронавирусную инфекцию значительно поменялись. Вначале казалось, что SARS-CoV-2, принадлежащий к группе респираторных вирусов, в первую очередь поражает дыхательную систему и оказывает только опосредованное влияние на другие системы организма, в том числе головной мозг. Однако к настоящему времени уже установлено, что вирус SARS-CoV-2 обладает нейротропными и нейротропными потенциалами.

Одним из механизмов, объясняющих нейротропность коронавируса, является способность ряда структур головного мозга экспрессировать интегральный трансмембранный белок ACE 2. Этот функциональный клеточный белок служит рецептором для рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 и обеспечивает его проникновение в центральную нервную систему. Одной из структур головного мозга, демонстрирующей высокую экспрессию ACE2 и представляющей собой потенциальную мишень для SARS-CoV-2, является мозжечок [1].

Системная дисфункция и прямое вирусное поражение головного мозга вызывают широкий спектр невропатологических расстройств, связанных с COVID-19 [2]. Было установлено, что нарастанию неврологической симптоматики у пациентов с COVID-19 также может способствовать трансконнектомная диффузия патологических изменений через структурную сеть головного мозга [3]. Но несмотря на множество исследований в этой области, остается до конца не ясно, какие структуры головного мозга наиболее подвержены воздействию этого вируса и какие функциональные связи при этом страдают.

Ввиду временного фактора большинство нейровизуализационных исследований COVID-19 представляют собой оценку структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и часто сводятся к описанию отдельных клинических случаев, так как получаемые масштабные данные все еще продолжают накапливаться. Кроме того, большинство работ основаны на исследованиях головного мозга у пациентов с тяжелой формой течения коронавирусной инфекции. Остается неясным, возможны ли изменения головного мозга при более легких случаях COVID-19, какие конкретно структуры при этом поражаются и на каком временном отрезке.

Поражения мозжечка при COVID-19 в литературе чаще описываются как острые состояния, хорошо визуализирующиеся на МРТ: острая некротизирующая энцефалопатия, острый церебеллит, синдром задней обратимой энцефалопатии, ишемия или кровоизлияние в мозжечок. Однако ряд проведенных исследований позволил выявить и микроструктурные изменения в мозжечке. Так, E. Guedj с соавт. при позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (F-ФДГ ПЭТ) выявили гипометаболизм в структурах обонятельного анализатора, а также в мозжечке пациентов, переносивших COVID-19,

расценив полученные изменения как субстрат для отдаленных последствий инфекции. R. Hafiz с соавт. наблюдали при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в состоянии покоя снижение функциональной связанности в нескольких слоях червеобразных долек мозжечка у реконвалесцентов COVID-19 по сравнению с контрольной группой лиц, не болевших коронавирусом [4, 5]. Авторами было высказано предположение, что эти отделы червя мозжечка участвуют в познании и обработке эмоций и их поражение может вызывать хроническую усталость у пациентов, переболевших COVID-19.

Во многих работах, выполненных при патологоанатомическом исследовании головного мозга пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, находят подтверждения того, что мозжечок является одной из основных мишеней SARS-CoV-2. В одной из таких работ в стволе головного мозга и мозжечке была выявлена активация микроглии и инфильтрация цитотоксическими Т-лимфоцитами, что указывает на протекающий нейровоспалительный процесс в этих структурах [6]. Другое посмертное исследование показало наличие микрогеморрагий в мозжечке, причем распределение и морфология микроцеребральных кровоизлияний четко отличались от кровоизлияний, связанных с гипертонией, тяжелыми системными заболеваниями и церебральной амилоидной ангиопатией [7]. Авторы предполагают, что микрогеморрагии могут быть следствием эндотелиита, индуцированного SARS-CoV-2, и более общих васкулопатических изменений и могут коррелировать с повышенным риском сосудистой энцефалопатии в дальнейшем. В подтверждение этого мнения в ряде работ указывается на обнаружение вирусных частиц в клетках эндотелия мозговых сосудов. Уникальные находки при патологоанатомическом исследовании головного мозга пациента, погибшего от кровоизлияния в мозжечок, были сделаны O. Al-Dalahmah с соавт., которые выявили выраженную нейтрофилемию и микроглиальные узелки в нижних оливах и в меньшей степени в зубчатых ядрах при наличии легких периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов [8]. Авторы предполагают, что описанные изменения являются результатом синергизма гипоксии и системного воспаления, приводящих к индуцированию цитокинами активации микроглии, вызывая нейтрофилемию. Ранее фагоцитоз нейронов был описан только при эпидемическом паротите и энтеровирусной инфекции.

В отличие от предыдущих исследований, E. Vidal с соавт., изучавшие хронологию поражения головного мозга после инфицирования SARS-CoV-2 трансгенных мышей, отметили, что максимальное распространение вируса по всему мозгу наблюдалось на 6–7-й день после прививки, однако мозжечок при этом остается интактным [9].

По понятным причинам отсутствуют данные о морфологических изменениях головного мозга в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19. Вопрос о сроках

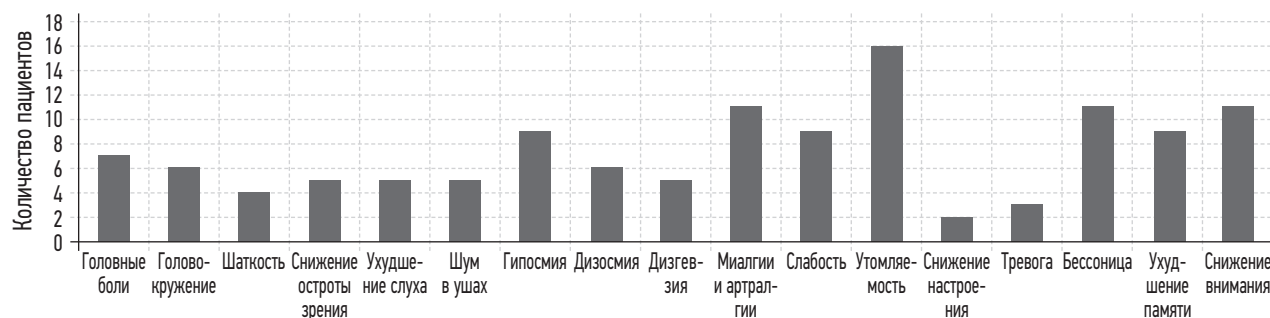


Рис. 1. Жалобы пациентов, перенесших COVID-19

сохраняющегося нейровоспаления и гипоксии после этой инфекции остается открытым, и одним из методов, позволяющих косвенно судить об этом процессе, является количественная оценка объемов структур головного мозга с помощью методов нейровизуализации.

Приведенные данные показывают, что пока нет единой точки зрения на специфичность поражения отдельных мозговых структур при COVID-19, а также патогенез этого поражения. Еще предстоит раскрыть механизмы проникновения вируса в нервную систему, хронологию распространения инфекции, обосновать избирательность поражения отдельных структур мозга и их влияние на клиническую картину острого периода и формирование отдаленных последствий этой новой инфекции.

Цель исследования — изучить с помощью метода магнитно-резонансной (МР) воксель-базированной морфометрии изменение объемов структур головного мозга и оценить специфичность их поражения у лиц, перенесших легкую форму COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки изменений объема головного мозга в целом, а также отдельных его структур была применена лонгитюдная модель исследования с математической обработкой данных МРТ головного мозга методом МР воксель-базированной морфометрии (МР ВБМ). Мы просканировали одних и тех же участников дважды: до заражения SARS-CoV-2 и через 4–12 мес после перенесенной инфекции. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы, не болевшие COVID-19.

Исходной моделью для сравнения служила база данных морфометрических показателей «Гендерные особенности нормального возрастного старения центральной нервной системы»*. Критериями включения

* Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621983 Российская Федерация. Гендерные особенности нормального возрастного старения центральной нервной системы: № 2021621830: заявл. 02.09.2021; опублик. 17.09.2021 / Н.И. Ананьева, Л.В. Лукина, Е.В. Андреев, П.М. Тихонов; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — EDN JСJLQ.

в исследование были: наличие качественных данных нейровизуализации, полученных до начала пандемии; отсутствие структурных изменений головного мозга любого генеза на первичных сканированных изображениях; отсутствие факторов, которые потенциально могли бы вызвать структурные изменения вещества головного мозга в период между сканированиями.

После проведенного скрининга в основную группу исследования вошли 34 человека (13 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 20 до 71 года, перенесшие в сроки от 4 мес до года новую коронавирусную инфекцию в легкой форме и получавшие амбулаторное лечение. При сборе анамнеза 21 исследуемый имел жалобы, возникшие во время острого периода новой коронавирусной инфекции и сохраняющиеся до времени исследования. Характер жалоб пациентов основной группы исследования представлен на рис. 1.

Самыми частыми жалобами в основной группе стали повышенная утомляемость, снижение внимания, бессонница, миалгии и артралгии. Среди частых жалоб также были гипосмия, общая слабость, ухудшение памяти. При неврологическом осмотре отклонений в статусе выявлено не было. Также пациенты не имели хронических заболеваний в стадии обострения.

В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев из той же базы данных, не болевших COVID-19, не имеющих жалоб на здоровье, заболеваний в стадии обострения и сопоставимых по полу, возрасту и времени проведения повторного сканирования с участниками основной группы.

Первое и второе сканирование головного мозга проводилось на МРТ-сканере Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Использовалась стандартная 8-канальная катушка для головы. Все участники исследования прошли первичное и повторное сканирование головного мозга по аналогичному протоколу нейровизуализации, включавшему в себя T1-ИП, T2-ИП, T2-Flair-ИП, 3D-MPRAGE-ИП. На следующем этапе выполнялась 3D-MPRAGE-ИП по протоколу: TR = 12, TE = 5, FOV = 25,6, MTX = 256, ST = 2,0, FA = 20. Полученные файлы последовательности 3D-MP-RAGE в формате DICOM конвертировали в формат NIFTI FSL. Конвертация файлов проводилась при помощи программного пакета

MRI Convert. Постобработка данных для определения полного объема головного мозга и его сегментированных отделов проводилась с помощью метода MR воксель-базированной морфометрии в программной среде Free Surfer в рабочем окружении Linux Ubuntu 16.04.1 LTS.

Общий статистический анализ результатов MR ВМ выполнялся с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Перед началом сравнительного анализа выборки были проверены на нормальность при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки достоверности различий был использован *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считались различия $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное нами поперечное исследование головного мозга у лиц, перенесших COVID-19, с постобработкой данных MPT методом MR ВМ выявило значимые изменения как объема мозга в целом, так и отдельных его структур.

С помощью метода MR ВМ было установлено, что в сроки от 4 мес до года после перенесенного COVID-19 у пациентов достоверно уменьшаются объемы серого вещества в отдельных структурах головного мозга (рис. 2).

У переболевших COVID-19 была зафиксирована потеря серого вещества в коре правой ($p \leq 0,01$) и в меньшей степени левой ($p \leq 0,05$) гемисферы мозжечка. Кроме мозжечка микроструктурные уменьшения объемов были отмечены в левой лобной доле, а именно в орбитальной части нижней лобной извилины ($p \leq 0,05$) и лобном полюсе ($p \leq 0,05$). В контрольной группе во втором сканировании зафиксировано уменьшение объема коры левой гемисферы мозжечка ($p \leq 0,05$), но в орбитальной части нижней лобной извилины было зафиксировано увеличение ее объема.

При анализе микроструктурных изменений в других областях головного мозга в основной и контрольной

группах было выявлено значимое изменение отдельных сегментов, однако, в отличие от изменений в мозжечке и левой лобной доле, эти изменения представляли собой увеличение объема как серого, так и белого вещества.

При детализации изменений структур головного мозга отдельно по серому и белому веществу также были установлены отличия в морфологии его сегментов (рис. 3).

Увеличение объема кортикального серого вещества у переболевших COVID-19 было отмечено практически во всех долях головного мозга с некоторым акцентом на задние отделы правого полушария. В группе контроля рассматриваемые сегменты оставались интактными.

При анализе изменений субкортикального серого вещества у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, было зафиксировано значимое ($p \leq 0,05$) увеличение его общего объема за счет микроструктурного увеличения левого хвостатого ядра, бледного шара, правого миндалевидного тела и вентрального диэнцефалона, включающего в себя гипоталамические и красные ядра. В контрольной группе было выявлено только увеличение объема левого вентрального диэнцефалона.

Поражение белого вещества головного мозга у лиц, перенесших COVID-19, было связано с увеличением

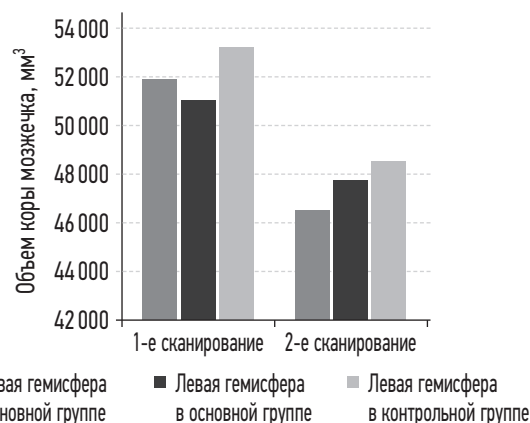


Рис. 2. Уменьшение объема коры мозжечка в группах



Рис. 3. Распределение изменений кортикального серого вещества в основной группе. Достоверность различий при изменении объема головного мозга: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

объема перешейка левой и ростральной части правой поясной извилины, парацентральной дольки слева, а также правого предклинья. Описанные сегменты в контрольной группе достоверно не отличались в 1-м и 2-м сканированиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами продольное МРТ исследование пациентов до и после перенесения ими COVID-19 показало наличие у них микроструктурных изменений головного мозга, указывающее на то, что после клинического выздоровления патофизиологическая составляющая инфекционного процесса продолжает сохраняться.

В работе Y. Lu и соавт. было продемонстрировано, что изменения головного мозга наблюдаются у переболевших COVID-19 пациентов спустя 3 мес после клинического и лабораторного выздоровления даже при отсутствии неврологической симптоматики [10]. Наше исследование показало, что микроструктурные изменения как общих объемов, так и отдельных сегментов головного мозга более продолжительны во времени и могут сохраняться спустя 4–12 мес после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции. Причинами, объясняющими эти долговременные изменения, могут быть различные патогенетические механизмы, такие как прямое вирусное поражение, цереброваскулярные изменения, системное воспаление, а также сохраняющаяся соматическая дисфункция.

Полученное нами распределение микроструктурных изменений по сегментам головного мозга показало преобладание поражения серого вещества полушарий с некоторым акцентом на задние отделы с преимущественно правосторонней латерализацией процесса. Такое распределение изменения объемов позволяет предполагать большую уязвимость коры по сравнению с белым веществом головного мозга при заражении SARS-CoV-2. Преобладание изменений в правых отделах головного мозга было отмечено и другими авторами, что, возможно, зависит от разной функциональной активности полушарий головного мозга и требует уточнения с помощью методов функциональной нейровизуализации.

Исторически мозжечок рассматривался как структура, отвечающая исключительно за координацию и контроль тонких движений. Такие выводы были сделаны еще в начале XIX в. и основывались на наблюдениях над экспериментальными животными с поврежденным мозжечком. Однако в последние 25 лет в связи с развитием методов как структурной, так и функциональной нейровизуализации произошел сдвиг парадигмы в сторону концепции «множественной функциональности» мозжечка [11]. Во многих исследованиях были приведены доказательства роли мозжечка не только в управлении моторикой, но и в реализации немоторных функций: внимания, речи, рабочей памяти, боли, эмоций, когнитивного контроля и социального познания, а также формирования

зависимостей [12, 13]. Существуют данные, подтверждающие участие мозжечка в механизмах ноцицепции [14], что подтверждает многозадачность этой мозговой структуры.

Согласно классической двигательной концепции, мозжечок соединяется с контралатеральным полушарием головного мозга через две полисинаптические цепи: входной канал, который синапсирует с ядрами моста, а затем входит в мозжечок, и выходной канал, который проецируется в глубоких ядрах мозжечка, затем в таламус и, наконец, в моторные зоны коры головного мозга. Однако накопленные нейропсихологические и нейровизуализационные данные показывают наличие обширной функциональной сети, соединяющей мозжечок практически со всем неокортексом. Связи мозжечка исходят не только из моторных зон, но также из префронтальных, теменных, верхних височных и парагиппокампальных областей, а проводники от зубчатых ядер возвращаются обратно к ассоциативным зонам коры, формируя замкнутые петли [15]. Эти петли представляют собой функциональную единицу церебро-церебеллярных взаимодействий и позволяют мозжечку участвовать в управлении как движением, так и познанием [16]. Опираясь на гипотезу множественной функциональности мозжечка, можно предполагать, что различные патологические процессы, затрагивающие мозжечок, будут клинически выражаться не только двигательными нарушениями, но также и нейропсихиатрическими расстройствами.

В начале пандемии COVID-19 было недостаточно данных о нейротропизме и нейроинвазии нового вируса, и тем более не рассматривалась возможность воздействия SARS-CoV-2 на мозжечок. Но накопленные за последние 2 года патанатомические данные говорят о специфичности поражения отдельных структур головного мозга, и в частности мозжечка. Так, R. Siddiqui с соавт. описывает усиленное проникновение SARS-CoV-2 в теменную кору и мозжечок, предполагая, что именно эти отделы головного мозга могут являться специфическими мишенями для вируса [17]. Немецкие ученые в 2020 г. опубликовали в *Lancet Neurology* данные о посмертном исследовании ткани головного мозга пациентов, погибших от острой формы COVID-19, согласно которым только в 14 % наблюдений ими были выявлены инфаркты, в то время как у большинства был астроглиоз. При этом активация микроглии и инфильтрация цитотоксическими Т-лимфоцитами были зафиксированы в стволе головного мозга и мозжечке [6]. Выявленное в стволе и мозжечке периваскулярное лимфоцитарное воспаление CD8-положительных Т-клеток, смешанных с CD8-положительными макрофагами, приводит к микрососудистому повреждению этих структур [18]. Кроме того, еще одной из причин повреждения мозжечка является гипоксия [19]. Приведенные данные указывают на некую специфичность поражения мозжечка при COVID-19, что также, вероятно, объясняется высокой экспрессией

ACE2 в этом отделе мозга. Исходом вышеописанных изменений является атрофия коркового вещества, которая может проявляться неврологическими расстройствами.

Наше исследование с использованием МР воксель-базированной морфометрии позволило установить, что в сроки от 4 до 12 мес после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наблюдается потеря нейронов коры обеих гемисфер мозжечка, о чем свидетельствует достоверное уменьшение ее объема. Также атрофические изменения коры коснулись орбитальной части левой нижней лобной извилины и лобного полюса. Потеря объема коры в этих структурах, вероятнее всего, связана с гибелью нейронов вследствие прямой или опосредованной нейротропности SARS-CoV-2. Лобные доли соединены с контрлатеральным полушарием мозжечка посредством фронто-пonto-церебеллярного пути, что говорит в пользу гипотезы N. Parsons с соавт. о трансконнекторном распространении патологического процесса через функциональные сети головного мозга у пациентов с COVID-19 [3]. Поражение фронто-пonto-церебеллярного пути у лиц, перенесших COVID-19, может приводить к появлению в клинической картине атаксии, астазии-абазии, адиадохокинеза и интенционного тремора, а также изменению эмоционального реагирования, когнитивных и речевых нарушений. Эти данные могут помочь неврологам при наблюдении пациентов в отдаленные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции.

В ходе исследования мы получили различия в объемах 7 общих сегментов мозга, 9 сегментов серого и 4 сегмента белого вещества головного мозга. Эти области мозга в той или иной степени относились к гиппокампальному комплексу, кортикальным центрам зрения, обонятельному комплексу. В отличие от мозжечка и левой лобной доли, эти структуры при повторном сканировании показали увеличение в объеме, что позволяет предположить продолжающийся во времени нейровоспалительный процесс, сохраняющийся от 4 до 12 мес после перенесенного COVID-19.

ВЫВОДЫ

За время, прошедшее с начала пандемии, мнение врачебного сообщества о COVID-19 как об исключительно респираторном заболевании полностью поменялось. К сегодняшнему дню стало понятно, что характерной

особенностью новой коронавирусной инфекции является мультисистемность поражения организма с высокой индивидуальной специфичностью клинической картины. И уже не вызывает сомнения нейроинвазивность этого вируса, а также возможность опосредованного поражения центральной нервной системы через системные механизмы.

Воздействие SARS-CoV-2 на центральную нервную систему оказалось крайне разнообразным и продолжительным во времени. Проведенное нами исследование и анализ имеющейся к настоящему времени литературы показывают, что мозжечок может являться одной из мишеней для вируса COVID-19, причем с достаточно ранним поражением, так как в сроки 4–12 мес мы видим уже атрофические изменения в его коре. Эти данные необходимо учитывать при составлении индивидуальных планов наблюдения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Полученные нами данные указывают на то, что вирус SARS-CoV-2 нарушает микроструктурную целостность не только мозжечка, но и других сегментов головного мозга. Увеличение объема этих структур указывает на длительность воспалительного процесса.

Для уточнения характера поражения мозжечка и уточнения его функциональной целостности мы планируем проанализировать данные функциональной нейровизуализации и сопоставить результаты лучевых методов диагностики с неврологическими и патопсихологическими данными. Кроме того, для оценки динамики микроструктурных изменений необходимо проведение 3 сканирований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования: финансирования данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза: проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siddiqui R., Mungroo M.R., Khan N.A. SARS-CoV-2 invasion of the central nervous: a brief review // *Hosp. Pract* (1995). 2021. Vol. 49, No. 3. P. 157–163. DOI: 10.1080/21548331.2021.1887677
2. Lou J.J., Movassaghi M., Gordy D., et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update // *Free Neuropathol*. 2021. Vol. 2. Art. 2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993
3. Parsons N., Outsikas A., Parish A., et al. Modelling the Anatomic Distribution of Neurologic Events in Patients with COVID-19: A Systematic Review of MRI Findings // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2021. Vol. 42, No. 7. P. 1190–1195. DOI: 10.3174/ajnr.A7113
4. Guedj E., Million M., Dudouet P., et al. ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/

delayed disorders? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021. Vol. 48, No. 2. P. 592–595. DOI: 10.1007/s00259-020-04973-x

5. Hafiz R., Gandhi T.K., Mishra S., et al. Assessing functional connectivity differences and work-related fatigue in surviving COVID-negative patients. Preprint // *bioRxiv*. 2022. Art. 2022.02.01.478677. Preprint. DOI: 10.1101/2022.02.01.478677

6. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series // *Lancet Neurol*. 2020. Vol. 19, No. 11. P. 919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2

7. Kirschenbaum D., Imbach L.L., Rushing E.J., et al. Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19 // *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2021. Vol. 47, No. 3. P. 454–459. DOI: 10.1111/nan.12677

8. Al-Dalahmah O., Thakur K.T., Nordvig A.S., et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage // *Acta Neuropathol. Commun*. 2020. Vol. 8, No. 1. P. 147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2

9. Vidal E., López-Figueroa C., Rodon J., et al. Chronological brain lesions after SARS-CoV-2 infection in hACE2-transgenic mice // *Vet. Pathol*. 2022. Vol. 59, No. 4. P. 613–626. DOI: 10.1177/03009858211066841

10. Lu Y., Li X., Geng D., et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients — An MRI-based 3-month Follow-up Study // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol. 25. Art. 100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484

11. Diedrichsen J., King M., Hernandez-Castillo C., et al. Universal Transform or Multiple Functionality? Understanding the Contribution

of the Human Cerebellum across Task Domains // *Neuron*. 2019. Vol. 102, No. 5. P. 918–928. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.021

12. Strick P.L., Dum R.P., Fiez J.A. Cerebellum and nonmotor function // *Annu. Rev. Neurosci*. 2009. Vol. 32. P. 413–434. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606

13. Clark S.V., Semmel E.S., Aleksonis H.A., et al. Cerebellar-Subcortical-Cortical Systems as Modulators of Cognitive Functions // *Neuropsychol. Rev*. 2021. Vol. 31, No. 3. P. 422–446. DOI: 10.1007/s11065-020-09465-1

14. Saab C.Y., Willis W.D. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception // *Brain Res. Brain Res. Rev*. 2003. Vol. 42, No. 1. P. 85–95. DOI: 10.1016/s0165-0173(03)00151-6

15. Salmi J., Pallesen K.J., Neuvonen T., et al. Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system // *J. Cogn. Neurosci*. 2010. Vol. 22, No. 11. P. 2663–2676. DOI: 10.1162/jocn.2009.21382

16. Strick P.L., Dum R.P., Fiez J.A. Cerebellum and nonmotor function // *Annu. Rev. Neurosci*. 2009. Vol. 32. P. 413–434. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606

17. Siddiqui R., Mungroo M.R., Khan N.A. SARS-CoV-2 invasion of the central nervous: a brief review // *Hosp. Pract*. 1995. Vol. 2021, No. 49. P. 57–163. DOI: 10.1080/21548331.2021.1887677

18. Colombo D., Falasca L., Marchioni L., et al. Neuropathology and inflammatory cell characterization in 10 autopsic COVID-19 brains // *Cells*. 2021. Vol. 10, No. 9. P. 2262. DOI: 10.3390/cells10092262

19. Malik P., Patel K., Akrmah M., et al. COVID-19: a disease with a potpourri of histopathologic findings — a literature review and comparison to the closely related SARS and MERS // *SN Compr. Clin. Med*. 2021. Vol. 3, No. 12. P. 2407–2434. DOI: 10.1007/s42399-021-01029-5

REFERENCES

1. Siddiqui R, Mungroo MR, Khan NA. SARS-CoV-2 invasion of the central nervous: a brief review. *Hosp Pract* (1995). 2021;49(3):157–163. DOI: 10.1080/21548331.2021.1887677

2. Lou JJ, Movassaghi M, Gordy D, et al. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. *Free Neuropathol*. 2021;2:2. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993

3. Parsons N, Outsikas A, Parish A, et al. Modelling the Anatomic Distribution of Neurologic Events in Patients with COVID-19: A Systematic Review of MRI Findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(7):1190–1195. DOI: 10.3174/ajnr.A7113

4. Guedj E, Million M, Dudouet P, et al. ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):592–595. DOI: 10.1007/s00259-020-04973-x

5. Hafiz R, Gandhi TK, Mishra S, et al. Assessing functional connectivity differences and work-related fatigue in surviving COVID-negative patients. *bioRxiv*. 2022;2022.02.01.478677. Preprint. DOI: 10.1101/2022.02.01.478677

6. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919–929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2

7. Kirschenbaum D, Imbach LL, Rushing EJ, et al. Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(3):454–459. DOI: 10.1111/nan.12677

8. Al-Dalahmah O, Thakur KT, Nordvig AS, et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):147. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2

9. Vidal E, López-Figueroa C, Rodon J, et al. Chronological brain lesions after SARS-CoV-2 infection in hACE2-transgenic mice. *Vet Pathol*. 2022;59(4):613–626. DOI: 10.1177/03009858211066841

10. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients — An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484

11. Diedrichsen J, King M, Hernandez-Castillo C, et al. Universal Transform or Multiple Functionality? Understanding the Contribution of the Human Cerebellum across Task Domains. *Neuron*. 2019;102(5):918–928. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.021

12. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:413–434. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606

13. Clark SV, Semmel ES, Aleksonis HA, et al. Cerebellar-Subcortical-Cortical Systems as Modulators of Cognitive Functions. *Neuropsychol Rev*. 2021;31(3):422–446. DOI: 10.1007/s11065-020-09465-1

14. Saab CY, Willis WD. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;42(1):85–95. DOI: 10.1016/s0165-0173(03)00151-6

15. Salmi J, Pallesen KJ, Neuvonen T, et al. Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *J CognNeurosci*. 2010;22(11):2663–2676. DOI: 10.1162/jocn.2009.21382

16. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and non-motor function. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:413–434. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606

17. Siddiqui R, Mungroo MR, Khan NA. SARS-CoV-2 invasion of the central nervous: a brief review. *HospPract.* 1995;2021(49):157–163. DOI: 10.1080/21548331.2021.1887677

18. Colombo D, Falasca L, Marchioni L, et al. Neuropathology and inflammatory cell characterization in 10 autopsic COVID-19 brains. *Cells.* 2021;10(9):2262. DOI: 10.3390/cells10092262

19. Malik P, Patel K, Akrmah M, et al. COVID-19: a disease with a potpourri of histopathologic findings — a literature review and comparison to the closely related SARS and MERS. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(12):2407–2434. DOI: 10.1007/s42399-021-01029-5

ОБ АВТОРАХ

***Лариса Викторовна Лукина**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник;
адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>;
Scopus Author ID: 16520904200; eLibrary SPIN: 4693-5577;
Author ID: 220209; ResearcherId: AAK-5570-2021;
e-mail: larisalu@yandex.ru

Наталья Исаевна Ананьева, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>;
Scopus Author ID: 25623015500; eLibrary SPIN: 2924-5761;
Author ID: 518253; ResearcherId: O-8903-2014; e-mail: ananieva_n@mail.ru

Наталья Юрьевна Сафонова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>;
Scopus Author ID: 57208056100; eLibrary SPIN: 9233-4754;
Author ID: 702314; ResearcherId: AAJ-6703-2020;
e-mail: astarta@yandex.ru

Ян Александрович Ершов, лаборант-исследователь;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2258-2131>;
eLibrary SPIN: 7404-8401; ResearcherId: CAA-2212-2022;
e-mail: boarboar123@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Larisa V Lukina**, M.D., Ph.D. (Medicine), Senior Researcher;
address: 3, Bekhterev str., Saint Petersburg, 192019, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>;
Scopus Author ID: 16520904200; eLibrary SPIN: 4693-5577;
Author ID: 220209; ResearcherId: AAK-5570-2021;
e-mail: larisalu@yandex.ru

Natalia I Ananieva, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>;
Scopus Author ID: 25623015500; eLibrary SPIN: 2924-5761;
Author ID: 518253; ResearcherId: O-8903-2014;
e-mail: ananieva_n@mail.ru

Natalia Yu. Safonova, M.D., Ph.D. (Medicine), Senior Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>;
Scopus Author ID: 57208056100; eLibrary SPIN: 9233-4754;
Author ID: 702314; ResearcherId: AAJ-6703-2020;
e-mail: astarta@yandex.ru

Yan A. Ershov, assistant-researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2258-2131>;
eLibrary SPIN: 7404-8401; ResearcherId: CAA-2212-2022;
e-mail: boarboar123@gmail.com