

## ПОСТКОВИДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СПЕКТР МРТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Абрамова В.Д.<sup>1,2</sup>, Коростышевская А.М.<sup>1</sup>, Савелов А.С.<sup>1</sup>, Штарк М.Б.<sup>3</sup>

1 - ФГБУН Институт "Международный Томографический Центр" СО РАН, г. Новосибирск, Россия

2 - ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

3 - ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия

**А**нализ и обобщение первого опыта использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) при различных неврологических нарушениях у людей после перенесенной новой вирусной инфекции – COVID-19.

**Материалы и методы.** Описана совокупность патологических влияний вируса, приводящая к микро- и макроструктурным нарушениям в центральной нервной системе (ЦНС) ишемического, геморрагического, воспалительного и метаболического характера, которые лежат в основе МРТ визуализации постковидного неврологического синдрома (ПКНС).

**Результаты.** В работе приводятся современные представления о патогенезе развития ПКНС. Отмечается взаимосвязь патогенетических основ синдрома, его клинических проявлений, структурных, метаболических и функциональных изменений в ЦНС по данным МРТ. Продемонстрирован широкий спектр МРТ визуализации наиболее частых неврологических последствий COVID-19.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что МРТ со всем спектром самых современных качественных и количественных подходов к оценке состояния головного мозга *in vivo*, на сегодняшний день является наиболее перспективным инструментом исследования неврологических последствий COVID-19.

Ключевые слова: постковидный неврологический синдром (ПКНС), МРТ, COVID-19.

Контактный автор: Коростышевская А.М., e-mail: koro@tomo.nsc.ru

Для цитирования: Абрамова В.Д., Коростышевская А.М., Савелов А.С., Штарк М.Б. Постковидный неврологический синдром: спектр МРТ визуализации. REJR 2021; 11(4):7-19. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-7-19.

Статья получена: 31.08.21

Статья принята: 23.09.21

## POST-COVID-19 NEUROLOGICAL SYNDROME: MRI SPECTRUM

Abramova V.<sup>1,2</sup>, Korostyshevskaya A.<sup>1</sup>, Savelov A.<sup>1</sup>, Shtark M.<sup>3</sup>

1 - International Tomography Center SB RAS, Novosibirsk, Russia

2 - Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

3 - FGBNU "Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk, Russia

**А**nalysis and generalization of the first MRI experience for various neurological disorders after a new viral infection – COVID-19.

**Materials and methods.** A set of pathological influences of the virus, leads to micro- and macrostructural disorders in the central nervous system (CNS) of an ischemic, hemorrhagic, inflammatory and metabolic nature, which underlie MRI spectrum of Post-COVID Neurological Syndrome (PCNS) is described.

**Results.** The paper presents the relationship between the pathogenic foundations of this syndrome, its clinical manifestations, structural, metabolic and functional changes in the central nervous sys-

tem according to MRI data. A wide range of MRI imaging of the most common neurological consequences of COVID-19 has been demonstrated.

**Conclusion.** The obtained data indicate that MRI with the wide spectrum of the modern qualitative and quantitative methods for assessing the state of the brain in vivo is currently the most promising tool for studying the neurological consequences of COVID-19.

Keywords: Post-COVID Neurological Syndrome (PCNS), MRI, COVID-19.

Corresponding author: Korostyshevskaya A., e-mail: koro@tomo.nsc.ru

For citation: Abramova V., Korostyshevskaya A., Savelov A., Shtark M. Post-COVID-19 neurological syndrome: MRI spectrum. REJR 2021; 11(4):7-19. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-7-19.

Received: 31.08.21

Accepted: 23.09.21

К августу 2021 года пандемия COVID-19 унесла около 4,3 миллионов жизней по всему миру. Выявлено около 203,5 млн. случаев заболеваний COVID-19 [1]. Становится очевидно, что высокая смертность и степень тяжести заболевания обусловлены не столько респираторными проявлениями вируса, сколько системным характером его воздействия на организм.

Растёт число сообщений о неврологических нарушениях у людей, перенёсших COVID: у трети пациентов, направленных на нейровизуализацию, наблюдаются морфологические изменения в центральной нервной системе, отражающие ишемические и метаболические нарушения, лежащие в основе

постковидного неврологического синдрома (ПКНС) [2].

Поражение ЦНС, ассоциированное с COVID-19, может быть связано со следующими механизмами: непосредственная репликация вируса в глиальных клетках или в нейронах, аутоиммунные реакции, эндотелиальная дисфункция и системная коагулопатия (рис. 1).

В статье будут подробно рассмотрены патогенетические механизмы возникновения ПКНС, связанные с ними морфологические, метаболические и функциональные изменения головного мозга, возможности их выявления с помощью современных методов МРТ.

Целью обзора является привлечение внимания отечественных врачей-радиологов

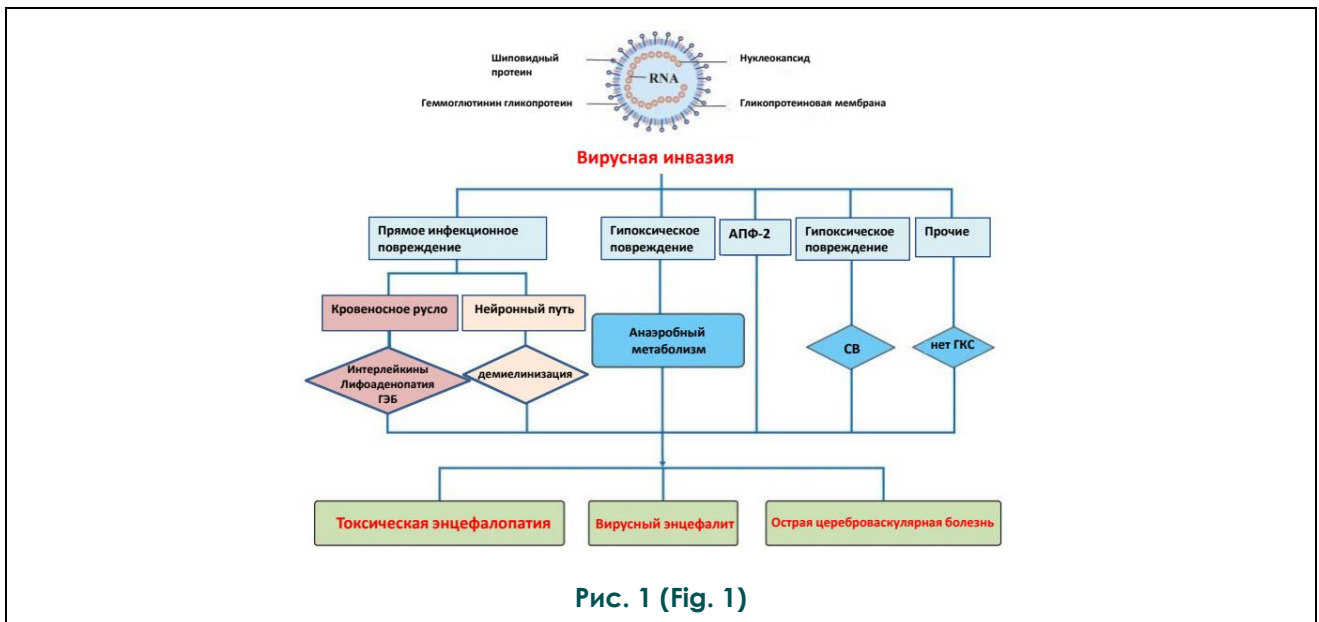


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. Схема.**

Патогенез поражения нервной системы коронавирусами. СВ – системное воспаление, ГКС – глюкокортикостероиды, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер [7].

**Fig. 1. Scheme.**

Pathogenesis of nervous system injury caused by coronaviruses [7].

и неврологов к проблеме своевременной диагностики и поиска новых специфических маркеров ПКНС, решение которой невозможно без понимания патогенетических механизмов COVID-ассоциированного повреждения нервной системы. Опираясь на первые исследования в этой области зарубежных и отечественных коллег, можно определить стратегию дальнейших усилий, развития идей и подходов к использованию современных методов МРТ в борьбе с последствиями пандемии.

**Патогенез.**

Вирус Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) проникает в клетки-мишени посредством фагоцитоза, а также может проникать сквозь мембрану клетки при помощи связи с порфиринами [3]. Есть и прямой интраназальный путь вирусной инвазии в ЦНС через обонятельную луковицу и обонятельные нервы [2].

Доказательством прямой вирусной инвазии ЦНС является обнаружение с помощью секвенирования генома вирусных частиц в спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19 в одной из больниц Пекина [4].

Из-за подавления вирусом ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов головного мозга, возникает эндотелиальная дисфункция и ассоциированное гипервоспаление – эндотелиит в месте входа вирусных частиц, на границе нервно-сосудистых контактов. Продолжающееся гипервоспаление и эндотелиит способствуют нарушению гематоэнцефалического барьера, проникновению вируса в мозг с выделением новых каскадов провоспалительных цитокинов.

Другим важным патогенетическим звеном поражения головного мозга при COVID-19 является эффект гиперкоагуляции. Он может быть вызван цитокиновым штормом – гипервоспалением со специфическими вирусными механизмами: пролиферацией мегакариоцитов с последующим тромбоцитозом; активацией ренин-ангиотензиновой системы, что способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, активации макрофагов; продукцией антифосфолипидных антител – факторов риска артериального и венозного тромбоза [5, 6].

Таким образом, коронавирусная инфекция ведёт к состоянию гиперкоагуляции, что повышает риск цереброваскулярных событий в ЦНС (рис. 1).

В литературе обсуждаются три основные теории проникновения вируса в ЦНС:

интраназальная инвазия через обонятельную луковицу и обонятельные нервы, транссинаптическое распространение посредством экзо-/эндоцитоза, гематогенная генерализация через инфицированные моноциты или непосредственное прохождение вируса через гематоэнцефалический барьер [8].

**Клинические проявления ПКНС.**

Доказательством существования постковидного неврологического синдрома (ПКНС) служит возникновение нейропсихических и неврологических явлений у пациентов после COVID-19: депрессия, нарушение сна, беспокойство (часто в форме посттравматического стрессового расстройства), головокружение, мышечные и головные боли, аносмия. Возникают и более серьёзные осложнения: эпилептические припадки, энцефалит, цереброваскулярные события (ишемические и геморрагические инсульты), синдром Гийена-Барре [9]. Преимущественно у пожилых людей и лиц с отягощённым анамнезом, COVID-19 может вызывать не только долгосрочные, но и острые неврологические осложнения, вызванные острым мозговым повреждением (ОМП). Наличие изменённого сознания и инсульта у пациентов при COVID-ассоциированном ОМП, даже без тяжёлого течения основного заболевания, представляет высокий риск смерти [10, 11].

**Методы МРТ диагностики ПКНС.**

**Магнитно-резонансная томография.**

При МРТ у 37 пациентов с тяжёлой формой COVID-19 (исключая пациентов с инсультами), наиболее частыми находками были: изменение интенсивности сигнала в коре медиальных отделов височной доли (43%), неспецифические очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе на FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) и DWI (Diffusion-Weighted Imaging) с различной степенью контрастного усиления, ассоциированные с геморрагическими изменениями (в 30%). У 24% пациентов на МРТ обнаружены обширные и изолированные кровоизлияния в белом веществе [12].

В раннем посмертном МРТ исследовании у пациентов с COVID-19 в 21% обнаружены асимметричная или двусторонняя атрофия обонятельных луковиц [13]. Подобные же изменения выявлены и на прижизненных томограммах (рис. 2) [14].

Наиболее крупное исследование неврологических последствий и их МРТ проявлений проведено на основе 1176 случаев, госпитализированных пациентов с COVID-19 в больницу Питье-Сальпетриер (Франция). У 26,2% были выявлены неврологические и/или психиатрические проявления, среди

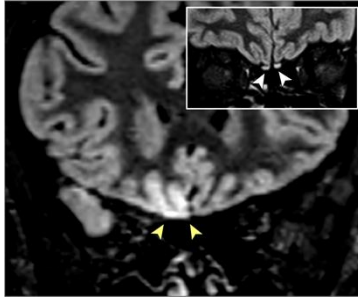


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

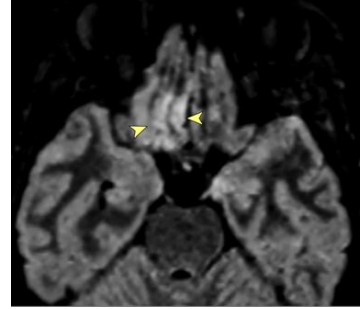


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

**Рис. 2. МРТ, фронтальная (А) и аксиальная (В) реконструкции, FLAIR.**

Гиперинтенсивный сигнал от коры в правой прямой извилине (желтые стрелки на А и В). На вставке в А – гиперинтенсивность с двух сторон в обонятельных луковицах (белые стрелки) [14].

**Fig. 2. MRI, coronal (A) and axial (B) reformatted 3-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)**

Images showing cortical hyperintensity in the right gyrus rectus (yellow arrowheads in A and B). In the inset in A, a coronal 2-dimensional FLAIR image shows subtle hyperintensity in the bilateral olfactory bulbs (white arrowheads) [14].

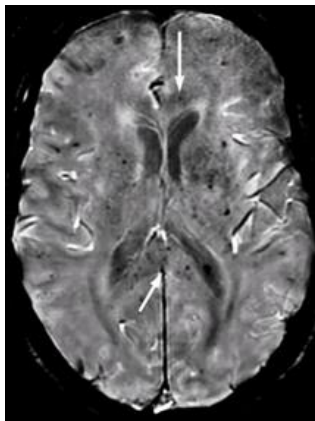


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

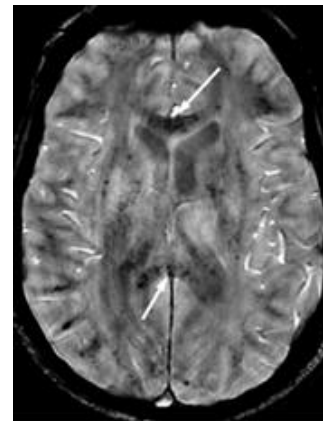


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

**Рис. 3. МРТ, аксиальные реконструкции.**

Диффузные микрокровоизлияния с преимущественной локализацией в мозолистом теле у пациентов с COVID-19: А – после экстракорпоральной мембранной оксигенации, Б – при передозировке антикоагулянтов [15].

**Fig. 3. MRI, axial reconstruction.**

Diffuse microhemorrhages involving the corpus callosum in COVID-19 patients: A – after extracorporeal membrane oxygenation, B – in case of anticoagulation overdose [15].

которых у 72,4% в анамнезе отсутствовали неврологические заболевания. В 73 случаях было проведено МРТ исследование, из них в 43 (58,9%) были обнаружены патологические изменения на МРТ: у 17 – острый ишемический инсульт (один, с сопутствующим тромбозом глубоких вен при нормальных исходных данных коагуляции и без известных факторов риска), у 8 – множественные микрокровоизлияния (рис. 3), у 9 – нарушения

перфузии мозга, связанные с судорожным синдромом. Менее частыми проявлениями оказались: мультифокальные поражения белого вещества (рис. 4), очаги ограничения диффузии в пределах валика мозолистого тела, различные гипоксические и ишемические проявления в случаях остановки сердца или тяжелой сердечной недостаточности, синдромом задней обратимой энцефалопатии (рис. 3,б), метаболические нарушения, а

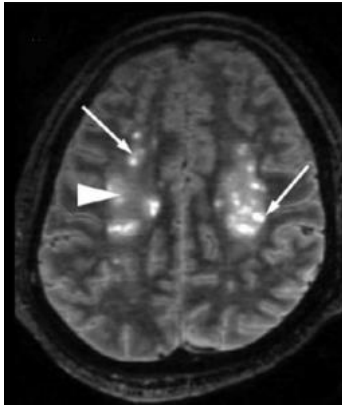


Рис. 4 а (Fig. 4 a)

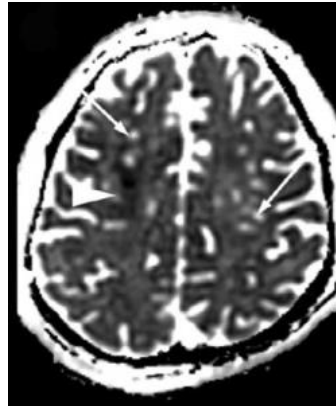


Рис. 4 б (Fig. 4 b)

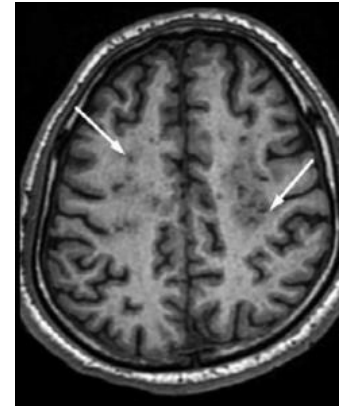


Рис. 4 в (Fig. 4 c)

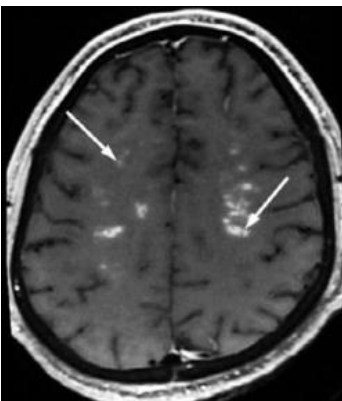


Рис. 4 г (Fig. 4 d)

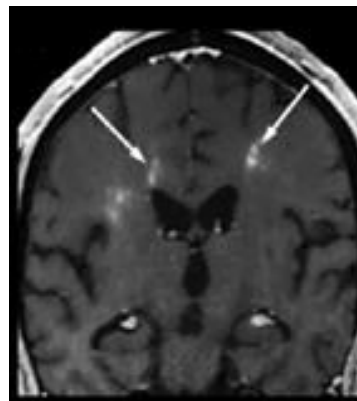


Рис. 4 д (Fig. 4 e)

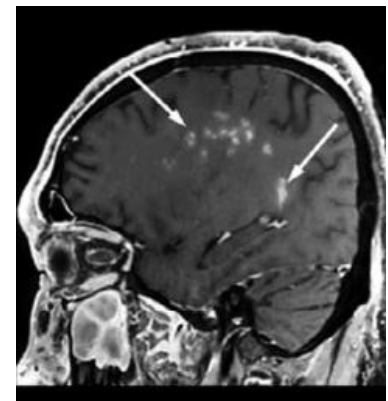


Рис. 4 е (Fig. 4 f)

**Рис. 4. МРТ.**

Патологические изменения белого вещества при COVID-19. А – симметричное мультифокальное очаговое поражение перивентрикулярных и глубоких отделов белого вещества (стрелки), без ограничения диффузии (Б, стрелки), гипоинтенсивные на T1-взвешенных изображениях (В, стрелки) и с периваскулярным контрастированием (Г,Д,Е, стрелки) [15].

**Fig. 4. MRI.**

White matter-enhancing lesions in COVID-19. A symmetrical multifocal periventricular and deep white matter lesions (arrows), without diffusion restriction (B, arrows), that were hypointense on T1-weighted images (C, arrows) and with perivascular contrast (D, E, F, arrows) [15].

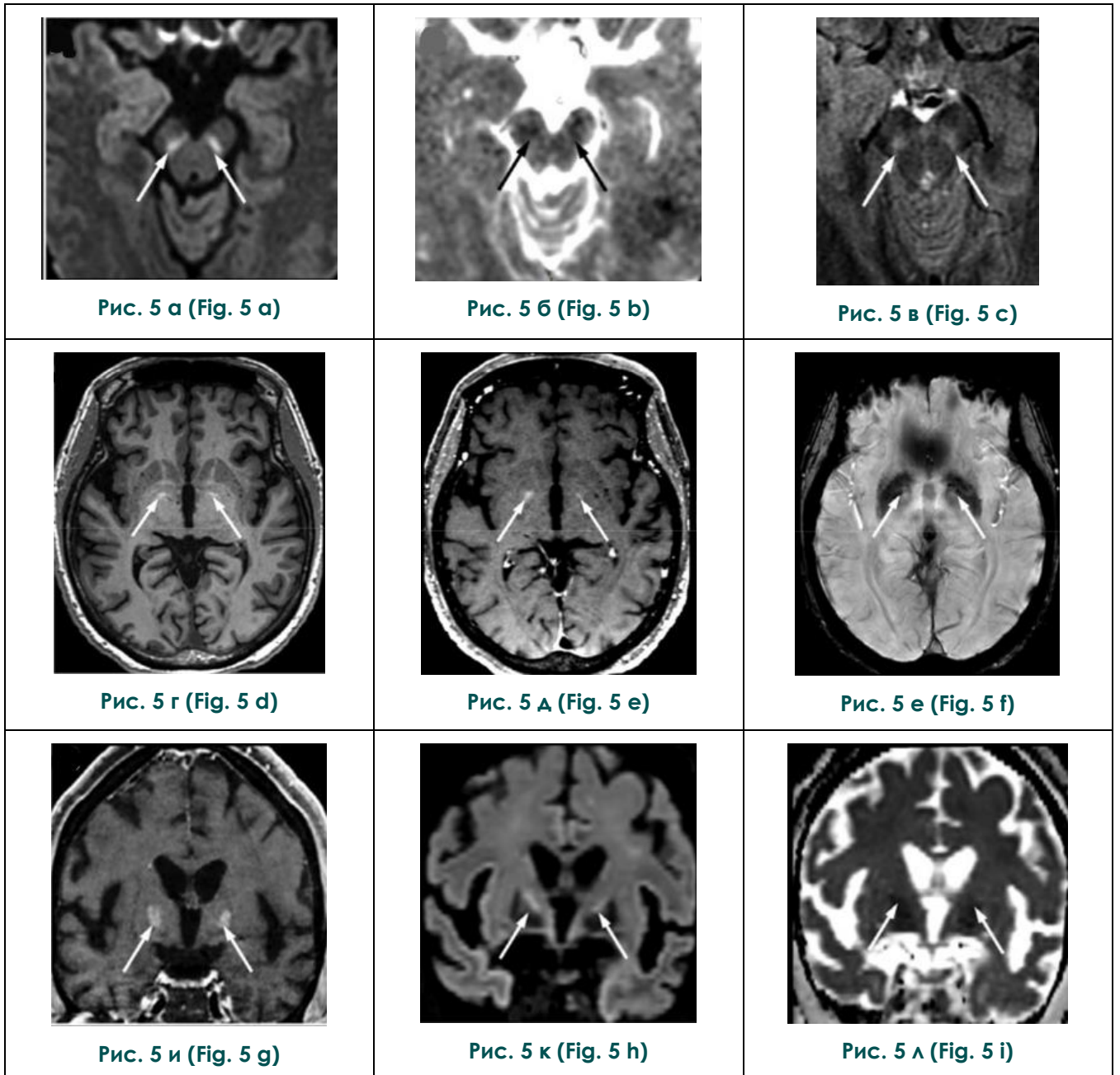
именно патологические изменения белого вещества моста, соответствующие синдрому осмотической демиелинизации (центральный миелинолиз моста), неврит зрительного и преддверно-улиткового нерва [15].

Описаны изменения на МРТ, патогномичные проявлениям васкулита и/или воспалительному процессу с ангиоцентрическим поражением, что согласуется с имеющимися представлениями о патогенезе ПКНС (рис. 4).

Поражение базальных ганглиев включало изменения интенсивности сигнала и параметров диффузии с переменным контрастным усилением в области черной субстанции, бледного шара и нигростриарного

тракта (рис. 5). Насколько известно, данные о подобном патологическом паттерне в литературе ранее отсутствовали, что может служить основанием для предположения о специфичности этой локализации поражения для коронавирусной инфекции.

В другом крупномасштабном исследовании 222 пациентов с неврологическими проявлениями, связанными с COVID-19, самыми часто встречающимися патологиями были: COVID-19-ассоциированная энцефалопатия (30%), острый ишемический цереброваскулярный синдром (26%), энцефалит (10%) и синдром Гийена-Барре (7%). Результаты МРТ были весьма разнообразными (рис. 7): поражение белого вещества и/или базаль-

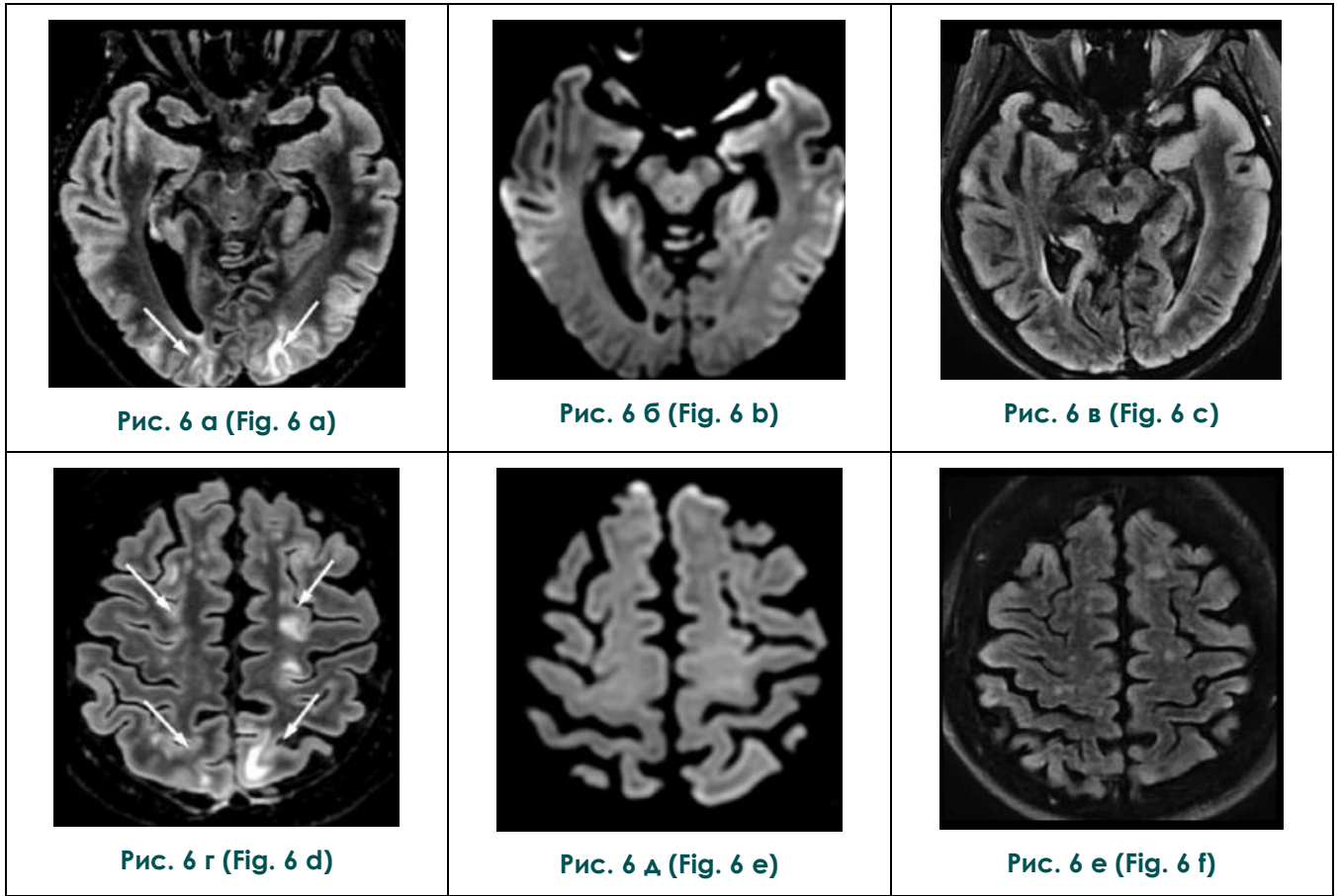


**Рис. 5. МРТ.**

Изменения базальных ганглиев на МРТ у трех пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, пневмонией SARS-CoV-2: гиперинтенсивный сигнал на DWI в черной субстанции (А, стрелки) с достоверным ограничением диффузии (Б, стрелки), гиперинтенсивный сигнал на аксиальных изображениях FLAIR (В, стрелки); гиперинтенсивный сигнал на доконтрастных изображениях T1-ВИ в бледном шаре (Г, стрелки), без контрастного усиления на постконтрастных T1-ВИ (Д, стрелки); резко гипоинтенсивный сигнал на SWI изображениях (Е, стрелки); двустороннее контрастное усиление в пределах бледного шара на фронтальных постконтрастных T1-ВИ (И, стрелки) с гиперинтенсивным сигналом на DWI (К, стрелки) и достоверно сниженным коэффициентом диффузии (Л, стрелки) [15].

**Fig. 5. MRI.**

Changes in the basal ganglia on MRI in three patients with severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2 pneumonia: hyperintense signal on DWI in substantia nigra (A, arrows) with significant diffusion restriction (B, arrows), hyperintense signal on axial FLAIR images (C, arrows); hyperintense signal on pre-contrast T1-weighted images in a pallidus (D, arrows), without contrast enhancement on post-contrast T1-weighted images (E, arrows); sharply hypointense signal in SWI images (F, arrows); bilateral contrast enhancement within the globus pallidus on coronal postcontrast T1-WI (G, arrows) with hyperintense signals on DWI (H, arrows) and a significantly reduced diffusion coefficient (I, arrows) [15].



**Рис. 6. МРТ.**

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) у больного COVID-19. На изображениях FLAIR (А и Г, стрелки) обнаружено повышение сигнала в теменно-затылочной и верхней лобной областях без признаков ограничения диффузии (В и Д). Контрольная МРТ, проведенная через десять дней, показала полное исчезновение вышеописанных изменений (В, Е) [15].

**Fig. 6. MRI.**

Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with COVID-19. FLAIR images (A and D, arrows) showed an increase in signal in the parietooccipital and superior frontal regions, no diffusion restriction (B and E). Control MRI performed ten days later showed complete disappearance of the lesions (C, F) [15].

ных ганглиев, таламуса, по типу острого диссеминированного энцефаломиеелита или острой некротической энцефалопатии; неспецифическое диффузное поражение белого вещества; мезиотемпоральные поражения, лептоменингеальные аномалии и поражения ствола мозга. Только у единичных пациентов был положительный результат ПЦР SARS-CoV-2 в образце спинномозговой жидкости [16].

**Диффузионно-взвешенная МРТ.**

Диффузионно-взвешенная МРТ – один из первых количественных методов томографии, основанный на регистрации изменений диффузионных свойств среды в контексте нейроисследований мозгового веще-

ства, вследствие различных патологических состояний и процессов, зачастую невидимых на традиционных (структурных) томографических изображениях.

Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ высокого разрешения 60 пациентов в Китае, перенёсших 3 месяца назад COVID-19, показали, что нарушение памяти коррелировало с изменением общего объема серого вещества, относительного объема серого вещества в левой роландовой и правой поясной извилинах, гиппокампах, левой извилине Гешля [10]. Изменение объема серого вещества в правой поясной извилине и левом гиппокампе были связаны с потерей обоняния. Оценка диффузии в сером веществе, общий объем серого вещества и объем серого вещества в

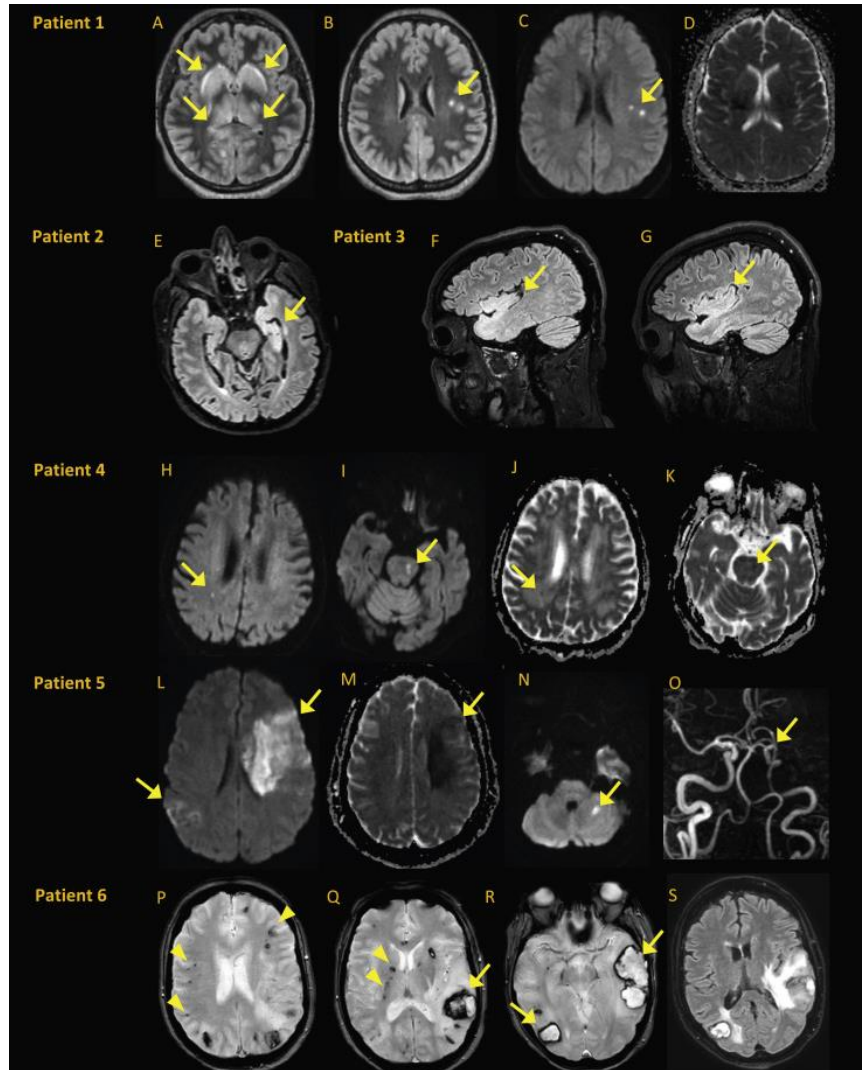


Рис. 7 (Fig. 7)

**Рис. 7. Разнообразие МРТ-семиотики поражения головного мозга при COVID-19.**

1) Гиперинтенсивный сигнал на FLAIR с двух сторон в базальных ядрах и в таламусах (А, стрелки) с небольшими очагами в субкортикальных отделах (В, стрелка), видимыми на DWI (С, стрелка), без ограничения диффузии на ADC (D). 2) Левостороннее повышение сигнала на FLAIR в мезиотемпоральной области (Е, стрелка). 3) Двустороннее повышение сигнала на FLAIR в височной и островковой зонах (F, G, стрелки). 4) Очаговые острые ишемические поражения в правом перивентрикулярном белом веществе (H, стрелка) и левой стороне моста (I, стрелка) с признаками ограничения диффузии на ADC (J, K, стрелки). 5) Диффузные острые ишемические поражения в левой лобной и правой теменной областях (L, стрелки) и в левом мозжечке (N, стрелка), со снижением интенсивности сигнала на ADC (M, стрелка) и окклюзией левой средней мозговой артерии (O, стрелка). 6) Кортикальные (P, стрелки) и глубокие (Q, стрелки) кровоизлияния, гематома в левой теменной доле (Q, стрелка) затылочной и височной долях (R, стрелки) на T2\*-взвешенных изображениях с перилезионным отеком на FLAIR (S) [16].

**Fig. 7. MRI.**

1) Bilateral basal ganglia and thalami exhibited FLAIR hyperintensity (A, arrows) with small subcortical white matter FLAIR hyperintensities (B, arrow) visible in DWI (C, arrow), with normal ADC map (D). 2) Left mesiotemporal hyperintensity was evident on axial FLAIR (E, arrow). 3) Bilateral temporal and insular hyperintensities were evident on sagittal FLAIR (F, G, arrows). 4) Focal acute ischemic lesions in the right periventricular white matter (H, arrow). 5) Diffusion hyperintensities were evident in left frontal and right parietal areas (L, arrows) and in left cerebellum (N, arrow), with decreased ADC (M, arrow) and left middle cerebral artery occlusion (O, arrow). 6) Cortical (P, arrows) and deep (Q, arrows) microhemorrhages, hematoma in left parietal lobe (Q, arrow), occipital and temporal lobes (R, arrows) on T2\*-weighted images with perilesional oedema on FLAIR (S) [16].



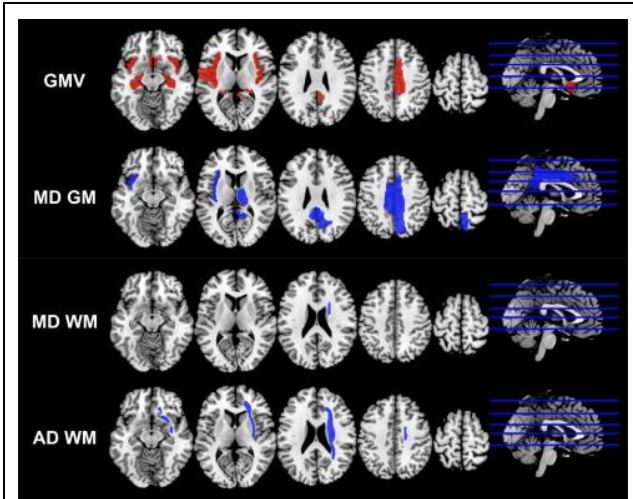


Рис. 8 (Fig. 8)

**Рис. 8. МРТ.**

Регионы со статистически значимыми различиями объемов и индексов диффузии в группе больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Области с относительно более высокими средними значениями – красный цвет, регионы с относительно более низкими средними значениями – синий. GMV: объем серого вещества; MD GM: средний коэффициент диффузии серого вещества; MD WM: средний коэффициент диффузии белого вещества; AD WM: коэффициент осевой диффузии белого вещества [10].

**Fig. 8. MRI.**

The regions with statistically significant differences in the volumes and diffusion indices of the COVID-19 group compared with the control group. The regions with relative higher mean values in the COVID-19 group were marked as red, and the regions with relative lower mean values in the COVID-19 group were marked as blue. GMV: gray matter volume; MD GM: mean diffusivity of gray matter; MD WM: mean diffusivity of white matter; AD WM: axial diffusivity of white matter. [10]

правой поясной извилине коррелировали с повышением уровня лактатдегидрогеназы, которое указывает на атрофию клеток мозга из-за воспалительной реакции и гипоксии (рис. 8).

Другое исследование параметров диффузии у больных COVID-19 в сравнении с контрольной группой обнаружено увеличение объемов в следующих областях: с двух сторон в обонятельной коре, гиппокампах, островках, в левых извилине Гешля и роландовой покрышки, правой поясной извилине. Все эти области принадлежат центральной

обонятельной системе [17]. Учитывая обонятельные и вкусовые нарушения у пациентов с COVID-19, а также изменения на МРТ, можно предположить, что обонятельная извилина – первая функциональная зона на пути инвазии вируса в ЦНС. Кроме того, у этих пациентов по сравнению с добровольцами, не болевшими COVID-19, было обнаружено: общее снижение среднего коэффициента диффузии в верхнем лобно-затылочном пучке; осевого коэффициента диффузии правого лучистого венца, в наружной капсуле и верхнем лобно-затылочном пучке; радиального коэффициента диффузии с увеличением фракционной анизотропии белого вещества [17].

**МР-спектроскопия.**

Способность МР-спектроскопии к обнаружению широкого спектра химических соединений с возможностью проецирования его на определенную область исследования была использована и для выявления возможных метаболических отклонений в веществе головного мозга при ПКНС. В исследование вошли три пациента после перенесённого COVID-19 [18, 19]. Обнаружено повышение уровня лактата, что указывает на анаэробный процесс, вызванный скрытой гипоксией. Также было обнаружено снижение отношения N-ацетиласпартата к креатинфосфорной кислоте, связанное с нейрональной дисфункцией и повреждением аксонов у этих пациентов. Повышенное отношение холина к креатинфосфорной кислоте говорит о разрушение мембран нейронов (рис. 9).

У пациента с мультифокальной некротической лейкоэнцефалопатией, связанной с COVID-19, наблюдались диффузные очаговые поражения белого вещества с заметно повышенным холином и уменьшением N-ацетиласпартата, а также повышенным лактатом (А). На спектре у пациента с COVID-19

после недавней остановки сердца из-за электромеханической диссоциации, с незначительными гиперинтенсивными изменениями белого вещества FLAIR, повышенное соотношение холин/креатинфосфорная кислота и пониженное соотношение N-ацетиласпартат/креатинфосфорная кислота (В). Однако эти нарушения менее выражены, чем у пациента А, и нет явного повышения лактата. Пациент с COVID-19 без энцефалопатии или недавней тяжелой гипоксии имел нормальное соотношение холин/креатинфосфорная кислота, с умеренным снижением соотношения N-ацетиласпартат/креатинфосфорная кислота и отсутствием повышения лактата в спектре (С) [19].

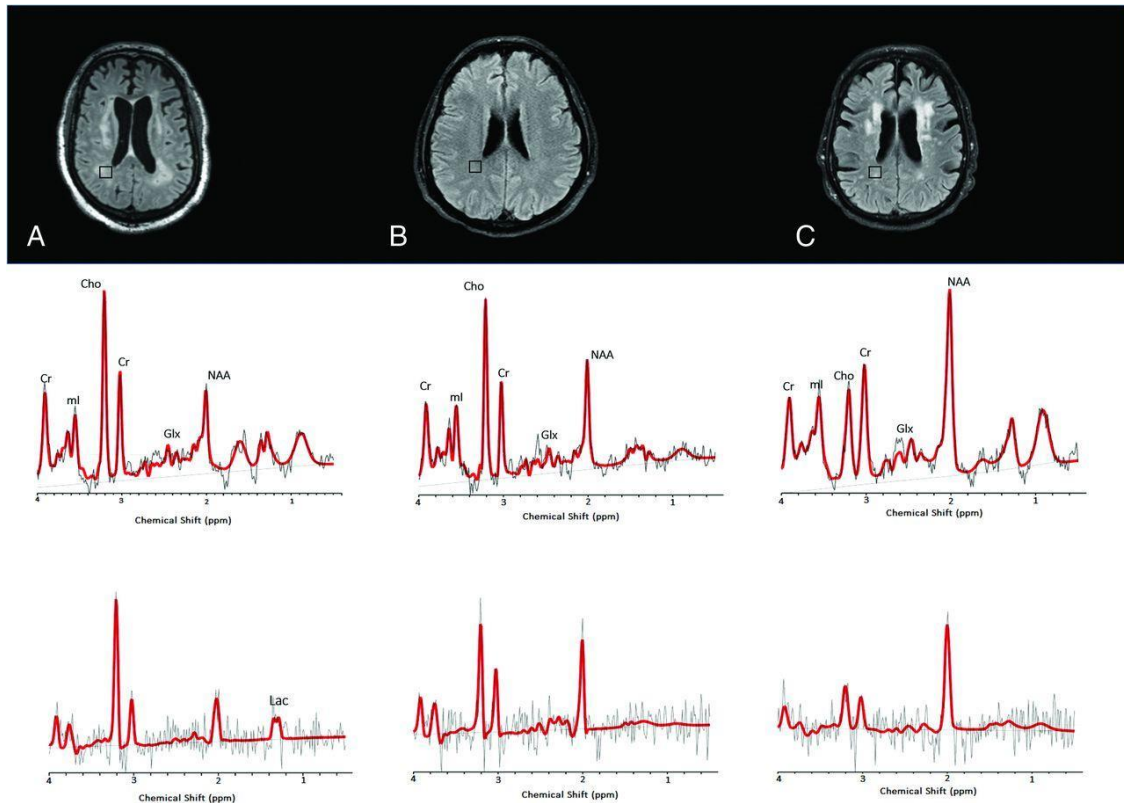


Рис. 9 (Fig. 9)

**Рис. 9.** МР-изображения (FLAIR) (верхний ряд) и спектры (при TE = 30 мс (средний ряд) и TE = 288 мс (нижний ряд) трех пациентов с COVID-19

A) Пациент с мультифокальной некротической лейкоэнцефалопатией. B) Пациент с после остановки сердца. C) пациент без энцефалопатии или тяжелой гипоксии. Cho - Холин; NAA - N-ацетиласпартат; ml -миоинозитол; Lac - лактат; Glx - глутамат + глутамин [19].

**Fig. 9.** MR images (FLAIR) (upper row) and spectra (at TE = 30 ms (middle row) and TE = 288 ms (lower row) of three patients with COVID-19

A) patient with multifocal necrotizing leukoencephalopathy. B) Patient after recent PEA cardiac arrest. C) without encephalopathy or recent severe hypoxia. Cho, Choline; NAA, N-Acetyl-Aspartate; ml, Myo-Inositol; Lac, Lactate; Glx, Glutamate + Glutamine [19].

**Функциональная МРТ.**

Использование функциональной МРТ позволяет в реальном времени визуализировать нейронную активность и действующие коннектомные сети путем регистрации BOLD (blood oxygen level-dependent) – сигнала во время выполнения определенных заданий или в состоянии покоя. Долгосрочные последствия для пациентов с нарушением сознания, памяти и других когнитивных функций после COVID-19 ещё не известны, и можно предполагать, что они зависят от функциональной сохранности нейронных связей. В описании клинического случая у пациента с постоянно изменённым сознанием после перенесённой тяжёлой формы COVID-19, функциональная МРТ в состоянии покоя показала неповрежденные связи моз-

говой сети [20]. В связи с этим можно предположить, что даже при тяжелом течении заболевания неврологический прогноз может быть не таким пессимистичным, как предсказывают обычные прогностические биомаркеры, так как функциональные нейронные связи остаются длительное время интактными.

Функциональное МРТ исследование, проведенное пациенту с COVID-19 с какосмией (фантомными неприятными запахами), показало отсутствие реакции орбитофронтальной коры, свидетельствующее о нарушении обработки обонятельных стимулов во вторичной обонятельной системе [21].

**ФМРТ-ЭЭГ картирование мозга.**

Систематический обзор 17 публикаций, связанных с исследованиями электро-

энцефалограмм у пациентов, перенёсших COVID-19, показывает, что аномальная активность мозга по данным электроэнцефалографии концентрировалась в лобных долях, что укладывается в концепцию превалирования повреждения в обонятельной системе мозга.

Упоминание об ЭЭГ в обзоре, посвященном МРТ не случайно. Комбинация этих методов, для реализации синхронного фМРТ-ЭЭГ картирования активности головного мозга пациентов, делает возможным реализацию «интерактивной стимуляции мозга» (ИСМ) – новой терапевтической технологии, разработкой и успешным применением которой занимаются специалисты Международного Томографического Центра и НИИ молекулярной биологии и биофизики (г. Новосибирск) [22, 23]. Данная технология может быть применена и для реабилитации после COVID-ассоциированного инсульта, так как использует неспецифический механизм активации поврежденных участков мозга. Если говорить о специфических проявлениях ПКНС, таких как потеря обоняния, – «мишенью» этого воздействия становятся корковые области, обеспечивающие обработку запахов. ИСМ в данном случае будет нацелена на оптимизацию активности этих регионов в интересах более полной и быстрой реабилитации от anosмии после перенесенного COVID-19.

**Обсуждение.**

МРТ семиотика ПКНС напрямую связана с патогенезом и системным характером заболевания, включающим в себя: ответ на прямое вирусное воздействие с развитием токсической и инфекционной энцефалопатии; гипоксическое повреждение нервной ткани с развитием различных острых цереброваскулярных состояний и дисциркуляторных изменений мозгового вещества; патологической иммунной реакции с развитием демиелинизации, септических осложнений и других неврологических состояний (рис. 1). По данным литературы самыми частыми патологическими изменениями при проведении традиционной МРТ оказались острый ишемический или геморрагический инсульт, энцефалопатия, проявления васкулита и/или воспалительного процесса с ангиоцентрическим поражением, что укладывается в теоретическую основу патогенеза новой вирусной инфекции.

Изменения параметров диффузии при ПКНС указывают на увеличение объема серого вещества отдельных мозговых структур, связанных с обонятельной системой. Предположительно, это может быть обусловлено

нейрогенезом в обонятельной луковице, которая становится местом миграции нейробластов из суправентрикулярной области через обонятельную кору с компенсаторной гипертрофией соответствующих участков мозга [17].

Белое вещество – не основная мишень для нейротропного вируса, однако выявленные диффузионные изменения в проводящей системе мозга указывают на то, что она, возможно, является каналом для распространения вируса. Интересно, что изменения диффузии в белом веществе ограничены правым полушарием. Возможно, это связано с преобладанием правого полушария в восприятии запаха. МР-спектроскопия при различных клинических вариантах течения ПКНС выявила неспецифические метаболические отклонения, характерные для гипоксии, повреждения аксонов и нейрональной дисфункции, разрушения мембран нейронов.

При пилотном исследовании методом функциональной МРТ-покоя у пациента после тяжёлого COVID-19 обнаружены нарушения связности сенсомоторной и зрительной сетей покоя; отсутствие BOLD-сигнала во вторичной ольфакторной системе при каскопии при сохранных связях основной мозговой сети, что может свидетельствовать об обратимости ПКНС и оптимистичном прогнозе для функционального неврологического восстановления.

**Заключение.**

Задача своевременной диагностики и поиск новых специфических маркеров ПКНС остается на сегодня ведущей темой современной нейрорадиологии. Множество исследований показывает, что МРТ со всем спектром современных методов качественной, количественной, метаболической и функциональной оценки состояния головного мозга *in vivo* является наиболее перспективным инструментом исследования ПКНС. С учетом первых результатов использования МРТ у пациентов, перенесших COVID-19, складывается картина достаточно разнообразных вариантов вирус ассоциированных мозговых повреждений, некоторые из которых регистрируются только с использованием количественных и функциональных методов. Для верификации и глубокого изучения возможностей МРТ в определении специфических нейровизуализационных маркеров ПКНС требуется проведение дальнейших исследований, которые необходимы для своевременной диагностики, коррекции терапии, разработки новых таргетных методов реабилитации, предупреждения отдаленных по-

следствий пандемии.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы благодарят Российский науч-

ный фонд (Проект № 21-15-00209) за финансовую поддержку этой работы и подтверждают отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. COVID-19 Coronavirus Pandemic. (2021). Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed 24 August 2021).
2. Vanshika Singh. How COVID-19 may be affecting the brain. *Nature India*. 2020. DOI: 10.1038/nindia.2020.127
3. Wenzhong Iiu, Hualan Li. COVID-19:Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12120912
4. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E120.
5. Lazzaroni, M. G., Piantoni, S., Masneri, S., Garrafa, E., Martini, G., Tincani, A., et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021; 46:100745.
6. Zahra Eslamifard, Mahin Behzadifard, Masoud Soleimani, Saba Behzadifard. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor. *Thrombosis Journal*. 2020;18(1):38.
7. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22.
8. Tissa Wijeratne, Sheila Crewther. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;419:117-179.
9. Revzin MV, Raza S, Srivastava NC, Warshawsky R, D'Agostino C, Malhotra A, et al. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 2: From Cardiac Complications to Pediatric Manifestations. *Radiographics*. 2020;40(7):1866-1892.
10. Yiping Lu MD, Xuanxuan Li MD, Daoying Geng MD, Nan Mei MD, Pu-Yeh Wu PhD, Chu-Chung Huang PhD et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *The Lancet*. 2020;25:100484.
11. F.B. Assunção, D.C. Fragoso, T.L.P. Donoso Scoppetta, A.C. Martins Maia. COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis-Like Disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Dec. DOI: 10.3174/ajnr.A6967.
12. Kremer, S., Lersy, F., de Sèze, J., Ferré, J. C., Maamar, A., Carsin-Nicol, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020;297(2):E242-E251.
13. Tim Coolen, Valentina Lolli, Niloufar Sadeghi, Antonin Rouai, Nicola Trotta, Fabio Silvio Taccone, et al. Early post-mortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology*. 2020;95(14):e2016-e2027.
14. Letterio S. Politi, Ettore Salsano, Marco Grimaldi. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028-1029.
15. Chougar, L., Shor, N., Weiss, N., Galanaud, D., Leclercq, D., Mathon, B., et al. Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations. *Radiology*. 2020; 297(3):E313-E323.
16. Meppiel, E., Peiffer-Smadja, N., Maury, A., Bekri, I., Delorme, C., Desestret, V., et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3):458-466.
17. Emad Nader Eskandar, David J Altschul, Rafael de la Garza Ramos, Phillip Cezayirli, Santiago R. Unda, Joshua Benton, et al. Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19. *Neurology*. 2021;96(11):e1527-e1538.
18. Коростышевская А.М., Диагностические возможности магнитно-резонансной спектроскопии (обзор перспективных направлений). *Медицинская Визуализация*. 2007;3:130-143.
19. Rapalino O, Weerasekera A, Moum SJ, Eikermann-Haerter K, Edlow BL, Fischer D, et al. Brain MR Spectroscopic Findings in 3 Consecutive Patients with COVID-19: Preliminary Observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(1):37-41.
20. David Fischer, Zachary D Threlkeld, Yelena G Bodien, John E. Kirsch PhD, Susie Y. Huang MD, PhD, Pamela W. Schaefer MD, et al. Intact Brain Network Function in an Unresponsive Patient with COVID-19. *Ann Neurol*. 2020;88(4):851-85.
21. Ismail II, Gad KA. Absent Blood Oxygen Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Activation of the Orbitofrontal Cortex in a Patient With Persistent Cacosmia and Cacogeusia After COVID-19 Infection. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):609-610.
22. Савелов А.А., Штарк М.Б., Мельников М.Е., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Циркин Г.М., Рудыч П.Д. Перспективы синхронной фМРТ-ЭЭГ-записи как основы интерактивной стимуляции мозга (на примере последствий инсульта). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 166 (9): 366–369.
23. Савелов А.А., Штарк М.Б., Мельников М.Е., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Циркин Г.М., Рудыч П.Д. Динамика фМРТ-и ЭЭГ-характеристик пациента, перенесшего инфаркт мозга, в течение курса интерактивной стимуляции зоны Бродмана 4 (M1). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 166 (9): 370–375.

References:

1. COVID-19 Coronavirus Pandemic. (2021). Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed 24 August 2021).
2. Vanshika Singh. How COVID-19 may be affecting the brain. *Nature India*. 2020. DOI: 10.1038/nindia.2020.127
3. Wenzhong Iiu, Hualan Li. COVID-19:Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12120912
4. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E120.
5. Lazzaroni, M. G., Piantoni, S., Masneri, S., Garrafa, E., Martini, G., Tincani, A., et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021; 46:100745.
6. Zahra Eslamifard, Mahin Behzadifard, Masoud Soleimani, Saba Behzadifard. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor. *Thrombosis Journal*. 2020;18(1):38.
7. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22.
8. Tissa Wijeratne, Sheila Crewther. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;419:117-179.
9. Revzin MV, Raza S, Srivastava NC, Warshawsky R, D'Agostino C, Malhotra A, et al. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 2: From Cardiac Complications to Pediatric Manifestations. *Radiographics*. 2020;40(7):1866-1892.
10. Yiping Lu MD, Xuanxuan Li MD, Daoying Geng MD, Nan Mei MD, Pu-Yeh Wu PhD, Chu-Chung Huang PhD et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *The Lancet*. 2020;25:100484.
11. F.B. Assunção, D.C. Fragoso, T.L.P. Donoso Scoppetta, A.C. Martins Maia. COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis-Like Disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Dec. DOI: 10.3174/ajnr.A6967.
12. Kremer, S., Lersy, F., de Sèze, J., Ferré, J. C., Maamar, A., Carsin-Nicol, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020;297(2):E242-E251.
13. Tim Coolen, Valentina Lollì, Niloufar Sadeghi, Antonin Rovai, Nicola Trotta, Fabio Silvio Taccone, et al. Early post-mortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology*. 2020;95(14):e2016-e2027.
14. Letterio S. Politi, Ettore Salsano, Marco Grimaldi. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028-1029.
15. Chougar, L., Shor, N., Weiss, N., Galanaud, D., Leclercq, D., Mathon, B., et al. Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations. *Radiology*. 2020; 297(3):E313-E323.
16. Meppiel, E., Peiffer-Smadja, N., Maury, A., Bekri, I., Delorme, C., Desestret, V., et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3):458-466.
17. Emad Nader Eskandar, David J Altschul, Rafael de la Garza Ramos, Phillip Cezayirli, Santiago R. Unda, Joshua Benton, et al. Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19. *Neurology*. 2021;96(11):e1527-e1538.
18. A.M. Korostyshevskaya, Proton MR Spectroscopy Diagnostic Value (Review of Perspective Fields). *Visualization in medicine*. 2007;3:130-143.
19. Rapalino O, Weerasekera A, Moum SJ, Eikermann-Haerter K, Edlow BL, Fischer D, et al. Brain MR Spectroscopic Findings in 3 Consecutive Patients with COVID-19: Preliminary Observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(1):37-41.
20. David Fischer, Zachary D Threlkeld, Yelena G Bodien, John E. Kirsch PhD, Susie Y. Huang MD, PhD, Pamela W. Schaefer MD, et al. Intact Brain Network Function in an Unresponsive Patient with COVID-19. *Ann Neurol*. 2020;88(4):851-85.
21. Ismail II, Gad KA. Absent Blood Oxygen Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Activation of the Orbitofrontal Cortex in a Patient With Persistent Cacosmia and Cacogeusia After COVID-19 Infection. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):609-610.
22. Savelov AA, Shtark MB, Mel'nikov ME, Kozlova LI, Bezmaternykh DD, Verevkin EG, et al. Prospects of Synchronous fMRI-EEG Recording as the Basis for Neurofeedback (Exemplified on Patient with Stroke Sequelae). *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166 (3): 390-393 (in Russian).
23. Savelov AA, Shtark MB, Mel'nikov ME, Kozlova LI, Bezmaternykh DD, Verevkin EG, et al. Dynamics of fMRI and EEG Parameters in a Stroke Patient Assessed during a Neurofeedback Course Focused on Brodmann Area 4 (M1). *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166 (3): 394-398 (in Russian).