

Федеральное бюджетное учреждение науки  
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

*На правах рукописи*

**КРИВОШЕЕВА Наталья Михайловна**

**«Клинико-патогенетические особенности острых нарушений мозгового  
кровообращения при новой коронавирусной инфекции»**

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни,  
3.1.24. Нервные болезни

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор РАН  
Плоскирева А.А.  
доктор медицинских наук, профессор  
Левин О.С.

Москва – 2023

## Оглавление

|  |     |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 4   |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 16  |
| 1.1 Коронавирусная инфекция COVID-19.....  | 16  |
| 1.2. COVID-19 – вызов для врачей всех специальностей.....  | 22  |
| 1.3. Поражение нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19.....   | 27  |
| 1.4 Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).....  | 29  |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....   | 52  |
| 2.1. Дизайн исследования.....  | 53  |
| 2.2. Общая характеристика исследуемых групп.....   | 56  |
| 2.3. Методы исследования.....  | 56  |
| 2.4. Методы статистической обработки материала.....  | 63  |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....  | 65  |
| 3.1. Динамика изменений структуры острых нарушений мозгового кровообращения в различные периоды пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.....                       | 65  |
| 3.2. Влияние острого нарушения мозгового кровообращения на течение коронавирусной инфекции COVID-19.....   | 78  |
| 3.3. Прогностические критерии риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в разные периоды инфекционного процесса коронавирусной инфекции COVID-19..... | 89  |
| 3.4. Патоморфологические изменения органов и тканей в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ОНМК.....                              | 132 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.5. Анализ генетических полиморфизмов и их роль в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту у больных COVID-19..... | 144 |
|--|-----|

|  |     |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ТАКТИКИ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ..... | 153 |
|--|-----|

|                 |     |
|-----------------|-----|
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 155 |
|-----------------|-----|

|             |     |
|-------------|-----|
| ВЫВОДЫ..... | 161 |
|-------------|-----|

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 163 |
|--------------------------------|-----|

|   |     |
|---|-----|
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ..... | 164 |
|---|-----|

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ..... | 165 |
|-------------------------------------|-----|

|                        |     |
|------------------------|-----|
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 169 |
|------------------------|-----|

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Известно, что в конце декабря 2019 г. в Китае была зарегистрирована новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2. В результате данного заболевания во всем мире погибло более 6 миллионов человек, что стало самым серьезным глобальным кризисом в области здравоохранения с эпохи пандемии гриппа 1918 г. В конце января 2020 г. коронавирусная инфекция COVID-19 стремительно распространилась по всему миру, что привело к серьезным проблемам в области общественного здравоохранения, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [117,163]. К симптомам COVID-19 относят разнообразные проявления, такие как: катаральные явления, которые схожи с обычной острой респираторной вирусной инфекцией (можно отметить лихорадку, общую слабость, кашель, одышку), также имеет место развитие пневмонии; ее на компьютерной томографии определяют, как двустороннюю инфильтрацию по типу «матового стекла»; а также встречаются менее типичные симптомы (потеря обоняния и вкуса, спутанность сознания, миалгия, диарея) [114,130,137].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является высоко контагиозным инфекционным заболеванием, которое оказывает системное воздействие на кроветворную систему и гемостаз. Известно, что вирус SARS-CoV-2 поражает напрямую как ткань легких, так и ткани других органов, как в артериальном, так и в венозном эндотелии легких и почек; и была выявлена экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 типа [19,155,161,78]. Тем не менее, механизм воздействия и циркуляции по организму остается науке неясным. Вирусные частицы, проникая в ткани, вызывают воспаление и запускают реакции, которые приводят к гиперкоагуляции [19,155,161]. В процессе инфицирования происходит развитие эндотелиита, что приводит к

повышению тромбина, подавлению фибринолиза и нарушению микроциркуляции [161,78,62,108,92,30,103,176,141,120]. Впоследствии появились данные об инсультах, воспалительных изменениях и демиелинизации центральной и периферической нервной системы, что предполагает специфическое поражение сосудов головного мозга и нервной ткани [28,147].

Ишемический инсульт головного мозга может быть первым клиническим проявлением коронавирусной инфекции COVID-19, вне зависимости от факторов риска развития сердечно-сосудистых событий и наличия клинически видимых симптомов инфекционного заболевания. В этой связи пациенты, поступающие с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) должны рассматриваться в качестве потенциально болеющих или инфицированных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Такой подход может обеспечить правильную и своевременную организацию оказания медицинской помощи, диагностики, лечения и противоэпидемических мероприятий [5].

Инсульт остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире и связан с серьезной долгосрочной функциональной нетрудоспособностью как в развивающихся, так и в развитых странах [45]. В настоящее время появляется все больше литературных данных о длительно сохраняющихся симптомах у реконвалесцентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Данные изменения получили название «постковидного синдрома». Большое когортное исследование 1773 пациентов, проведенное через 6 месяцев после госпитализации, связанной с коронавирусной инфекцией COVID-19, показало, что у большинства из них наблюдается по крайней мере один стойкий симптом: усталость, мышечная слабость, проблемы со сном или тревога. Пациенты с тяжелым течением инфекции также имели повышенный риск развития хронических заболеваний легких [86]. Неврологические осложнения затрагивают центральную и периферическую нервную систему, варьируются от легких до

жизнеугрожающих и могут возникать у пациентов, как с тяжелой, так и с бессимптомной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 [147,82].

### **Степень разработанности темы исследования**

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила пандемия COVID-19, которая диктует целесообразность и необходимость изучения поражения различных органов и систем, а также определения их значения для прогноза течения COVID-19. Как известно, COVID-19 характеризуется серьезными изменениями кровообращения, обусловленными как непосредственным поражением сердца и сосудов, так и являющимися следствием развития системного васкулита [44,46,158].

Существенный вклад в изучение клинических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с сердечнососудистой патологией внесли целый ряд российских и зарубежных исследователей [75,180]. По данным последней версии клинических рекомендаций следствием цитокинового шторма может стать развитие нарушений свертывающей системы крови. В начальных стадиях заболевания характерно развитие гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС синдрома.

При коронавирусной инфекции COVID-19, коагулопатия характеризуется значительным повышением концентрации D-димера в крови, умеренным снижением количества тромбоцитов, незначительным удлинением протромбинового времени и значительным повышением фибриногена. В некоторых исследованиях указывается, что концентрация антитромбина редко снижается менее 80%, а концентрация протеина С существенно не меняется. Таким образом, коагулопатия при COVID-19, наряду с признаками, характерными для развернутой фазы ДВС-синдрома в виде высокого уровня D-димера, не имеет типичных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов. Также не отмечено потребления компонентов противосвертывающей системы антитромбина и протеина С, характерного для ДВС-синдрома, отмечаемого при сепсисе. Наличие коагулопатии при

COVID-19 ассоциируется с риском смерти. Кроме того, у больных COVID-19 часто наблюдается артериальный и венозный тромбоз [75,180].

Анализ секционных данных пациентов, погибших от COVID-19, указывает на наличие, помимо диффузного повреждения альвеол, множества тромбов мелких сосудов легких и множественных геморрагий в альвеолах. В тромботический процесс в легких вовлечены мегакариоциты, тромбоциты; формирующиеся тромбы богаты не только фибрином, но и тромбоцитами. В легких выявлялись признаки тромботической микроангиопатии.

Данные электронной микроскопии свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неоангиогенеза.

Гиперкоагуляция, присущая коронавирусной инфекции, связана с риском развития тромботических осложнений, в том числе закупоркой сосуда, кровоснабжающего головной мозг. В настоящее время остается нерешенным ряд клинических вопросов, в частности, установление особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 и острого нарушения мозгового кровообращения как в остром периоде инфекции, так и в периоде реконвалесценции. Помимо этого, важным аспектом представляется выявление факторов, влияющих на развитие острого нарушения мозгового кровообращения у больных, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, а также установление значимости генетических полиморфизмов для прогноза течения COVID-19. Разрабатываются диагностические методы, схемы лечения и профилактики данного заболевания. Важным практическим аспектом проблемы являются алгоритмы диспансерного наблюдения данной категории пациентов, так как возможны различные сценарии течения периода реконвалесценции COVID-19. Медицинское сообщество продолжает накапливать знания о вирусе SARS-CoV-2, а также о патогенезе, картине, осложнениях и последствиях

COVID-19 в периоде реконвалесценции. Однако развитие ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 остаются неизученными. Требуется дальнейшей разработки проблема диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 и имеющими факторы развития ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19. Принимая во внимание результаты предыдущих исследований, которые были проведены как в нашей стране, так и за рубежом, разработка новой тактики ведения больных в остром периоде и периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 приобретает ключевое значение.

В настоящее время не существует единого универсального подхода к профилактике острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в легкой, средней и тяжелой форме, имеющих один или несколько факторов риска. В то же время современная наука располагает научными инструментами моделирования, позволяющими описать и выделить группу риска развития ОНМК в остром периоде инфекционного процесса и в периоде реконвалесценции. В настоящее время в доступной литературе отсутствует описание подобного подхода к выявлению групп риска развития острого сосудистого события в периоде реконвалесценции.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики и выявление рисков развития острых нарушений мозгового кровообращения при коронавирусной инфекции COVID-19 на основании изучения клинико-патогенетических особенностей цереброваскулярной патологии у больных в остром периоде и периоде реконвалесценции инфекции.



### **Задачи исследования**

1. Установить изменения структуры острых нарушений мозгового кровообращения во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии.

2. Выявить при коронавирусной инфекции COVID-19 клинико-патогенетические особенности острых нарушений мозгового кровообращения в различные периоды инфекционного процесса.

3. На основании многофакторного анализа особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 установить, прогностически значимые, факторы риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции инфекции.

4. Установить роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту у больных коронавирусной инфекцией COVID-19.

5. Выявить патоморфологические особенности периода реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

### **Научная новизна**

Впервые осуществлен системный подход к выявлению клинических особенностей течения острых нарушений мозгового кровообращения, ассоциированных с коронавирусной инфекцией COVID-19, заключающихся в увеличении летальности в остром периоде инфекционного процесса, особенно в подгруппе пациентов молодого и среднего возраста, неотягощенных хроническими заболеваниями. Впервые определены факторы риска, способствующие развитию инсульта в периоде реконвалесценции, это сохраняющиеся повышенные показатели лейкоцитов, уровень D-димера, ЛПНП и общего холестерина, и группа риск, в которую вошли мужчины молодого и среднего возраста с ИМТ выше нормы (25,0 и более).

Впервые проанализированы факторы генетической предрасположенности у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ассоциированными с коронавирусной инфекцией COVID-19. Было выявлено незначительного влияние генетических факторов на развитие острого нарушения мозгового кровообращения у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, что позволяет сделать вывод о том, что коронавирусная инфекция COVID-19 сама по себе является фактором риска развития ишемического инсульта.

Впервые описаны патоморфологические изменения у умерших пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в период реконвалесценции COVID-19, характеризующиеся системностью поражения различных органов и тканей.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые выявлены особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, которые позволили получить новые данные о причинах высокого риска развития тяжелого инсульта после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Выявление незначительного влияния генетических факторов на развитие острого нарушения мозгового кровообращения у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. Разработан научно обоснованный алгоритм лечебно-диагностической тактики ведения больных с COVID-19, имеющих факторы высокого риска развития ОНМК в периоде реконвалесценции COVID-19.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая основа данной работы спланирована согласно поставленным задачам и цели исследования. В данной работе применены научные методики, позволившие решить поставленные задачи.

Исследование имело смешанный дизайн и на разных этапах было ретроспективным, либо проспективным рандомизированным.

Анализировались клинические, инструментальные, морфологические и лабораторные показатели, полученные данные обработаны с помощью статистических методов.

Объектами исследования были 324 пациента с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ассоциированными с коронавирусной инфекцией COVID-19, у 94 в остром периоде заболевания и у 120 пациентов ОНМК случилось в период реконвалесценции до 3 месяцев, 110 пациентов с неопределенными сроками заболевания, после бессимптомного или легкого течения, включенных в исследование по высоким титрам антител, без иммунопрофилактики. В группу сравнения вошли 80 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения без COVID-19. Полученные данные были проанализированы и обработаны с использованием статистических методов и описаны в главах собственных наблюдений. На основе полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации. По итогам работы автором предложены перспективы дальнейшей разработки темы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 было установлено изменение структуры острых нарушений мозгового кровообращения, характеризующееся увеличением доли ишемических инсультов и преобладанием субарахноидальных кровоизлияний в структуре геморрагических инсультов, что свидетельствует о влиянии коронавирусной инфекции на патогенез острых нарушений мозгового кровообращения.
2. Коронавирусная инфекция COVID-19 в остром периоде инфекционного процесса осложняет течение инсульта и увеличивает летальность, особенно в подгруппе молодых пациентов и пациентов среднего возраста, неотягощенных тяжелыми хроническими заболеваниями.
3. Наибольший риск развития острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции имеется у лиц мужского пола

молодого и среднего возраста с индексом массы тела более 25,0, при сохраняющихся в периоде реконвалесценции повышенных показателях лейкоцитов более  $9,5 \times 10^9$ , С-реактивного белка более 10 норм, D- димера более 10 норм, а так же общего холестерина более 5,3 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности более 3,5 моль/л. При этом риски развития тяжелого течения острых нарушений мозгового кровообращения при коронавирусной инфекции COVID-19 не зависят от геноварианта вируса SARS-CoV-2.

4. Системный характер инфекции при COVID-19 подтверждается морфологическими изменениями, обнаруженными у умерших пациентов от цереброваскулярной патологии в период реконвалесценции, описанными ранее для острого периода коронавирусной инфекции, и затрагивающими не только лёгкие, но и другие органы и ткани.

5. Коронавирусная инфекция COVID-19 является патогенетическим фактором развития ишемического инсульта, так как вклад генетического фактора в развитии ОНМК после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 менее значим, по сравнению с развитием острых нарушений мозгового кровообращения в периоде до пандемии.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности полученных результатов основана на использовании принципов доказательной медицины, репрезентативной выборки пациентов и на соответствии объёма проведенных исследований поставленным задачам. В работе использовались статистические методы, соответствующие поставленным задачам. Положения, выводы и практические рекомендации, выносимые на защиту, логически обоснованы и достаточно аргументированы полученными результатами. Предложенные рекомендации были использованы в лечебно-диагностическом процессе в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. Основные положения работы были доложены и обсуждены в рамках: VIII Межведомственной Научно-

Практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (19-20 мая 2022 г., Москва), конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и безопасность» (27-28 апреля 2022 г., Москва), ежегодного Всероссийского конгресса «Инфекционные болезни в современном мире: «Эволюция, текущие и будущие угрозы» (28-30 марта 2022 г., Москва), II интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (1-3 ноября 2022 г., Москва).

Диссертация апробирована на собрании клинического отдела инфекционной патологии 09.02.2023 г. и на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 21.02.2023 года, протокол № 58.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанный алгоритм наблюдения пациентов в период реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 используется в практической работе ГБУЗ ГKB имени С.П. Боткина ДЗМ, а также результаты исследования нашли применение в работе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и вошли в программу образовательного центра для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

#### **Личное участие автора в получении результатов**

Данное исследование: тема, основные гипотезы, план и написание текста, являются полностью авторским. Автором статистически обработаны первичные данные, произведены вычисления, на основе которых разработан диагностический алгоритм и прогнозирование развития острых нарушений мозгового кровообращения после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Определена группа пациентов с высоким риском развития ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

Произведен забор проб биологического материала для исследования генетических полиморфизмов и анализ данных клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования. Автором сделаны выводы, сформулированы научные положения и практические рекомендации. Автором подготовлены материалы для публикаций и оформлена работа.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует шифрам научных специальностей: 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области медицины, изучающей свойства возбудителей и их взаимодействия с организмом, клинические, патоморфологические особенности, а также подходы к диагностике, включающей клинические, биохимические, инструментальные и генетические методы исследования, лечение и прогнозирования исходов инфекционных болезней, в частности коронавирусной инфекции COVID-19; 3.1.24 – «Нервные болезни» пункту 3 - Сосудистые заболевания нервной системы, изучающей эпидемиологию (распространенность и заболеваемость), этиологию, патофизиологию, патогенез, клиническую картину, феноменологию острой и хронической цереброваскулярной патологии. Клинические, лабораторные, инструментальные, нейровизуализационные, нейрофизиологические, ультразвуковые методы диагностики. Методы профилактики и лечения, реабилитация и пациентов с различной сосудистой патологией нервной системы.

### **Публикации**

Научные результаты диссертационного исследования опубликованы в 8 печатных работах, в том числе в 4 журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, для публикации основных научных результатов диссертации, 4 доклада на конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 190 страницах. Работа состоит из традиционных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 183 источника, в том числе 165 иностранных. В работе представлены 48 таблиц, 60 рисунков, 3 клинических примера.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Определения

В данной главе целесообразно дать определения данным нозологиям, а также обсудить их особенности вне связи друг с другом.

### 1.1 Коронавирусная инфекция COVID-19

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [3].

### Краткая характеристика коронавирусной инфекции COVID-19

Коронавирусная инфекция COVID-19 (COVID-19) – является высококонтагиозным вирусным заболеванием, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), которое привело к катастрофическим последствиям по всему миру. В результате данного заболевания во всем мире погибло более 5,8 миллиона человек, что стало самым серьезным глобальным кризисом в области здравоохранения с эпохи пандемии гриппа 1918 года. После того, как первые случаи этого преимущественно респираторного вирусного заболевания были впервые зарегистрированы в Ухане, Китай, в конце декабря 2019 года, SARS-CoV-2 быстро распространился по миру за короткий промежуток времени. Это привело к тому, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 глобальной пандемией 11 марта 2020 г. [36].

### Этиология коронавирусной инфекции COVID-19

Коронавирусы (CoV) представляют собой вирусы с одноцепочечной РНК позитивной полярности, которые под электронным микроскопом выглядят как корона из-за наличия шиповидных гликопротеинов на оболочке



[135]. Подсемейство Orthocoronavirinae семейства Coronaviridae (отряд Nidovirales) подразделяется на четыре рода CoV: Альфакоронавирус (alphaCoV); Бетакоронавирус (betaCoV); Дельтакоронавирус (deltaCoV); Гаммакоронавирус (gammaCoV); Род BetaCoV далее делится на пять подродов или линий [38].

Члены этого большого семейства вирусов могут вызывать респираторные, кишечные, печеночные и неврологические заболевания у различных видов животных, включая крупный рогатый скот, кошек и летучих мышей. По причинам, которые еще до конца непонятны, эти вирусы могут преодолевать межвидовые барьеры и вызывать заболевания у людей. Данные патогены могут приводить к различным заболеваниям, начиная от обычной простуды и заканчивая более тяжелыми патологиями, такими как MERS (Middle East respiratory syndrome, MERS [Ближневосточный респираторный синдром]) и SARS. На сегодняшний день идентифицировано семь человеческих CoV (HCoV), способных заражать людей. Некоторые HCoV были идентифицированы в середине 1960-х годов, а другие были обнаружены только в новом тысячелетии. В целом предполагается, что 2% населения являются здоровыми носителями CoV и что эти вирусы вызывают от 5% до 10% острых респираторных инфекций [107]. SARS-CoV-2 является новым бетакоронавирусом, принадлежащим к тому же подроду, что и SARS-CoV и MERS-CoV, которые ранее были связаны с развитием тяжелого острого респираторного синдрома и ближневосточного респираторного синдрома. При данных эпидемиях смертность достигала 10% и 35%, соответственно [37].

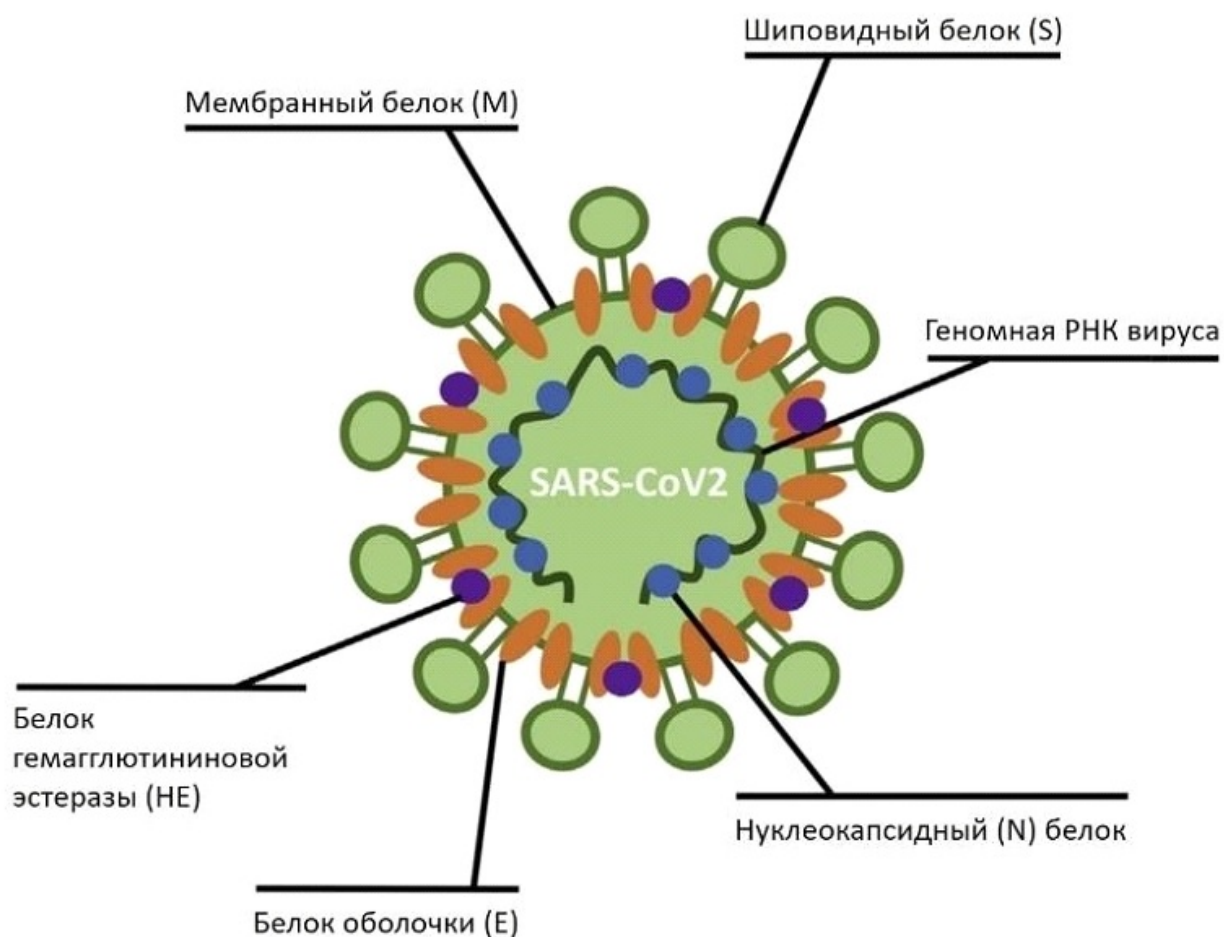


Рисунок 1. Вирус SARS-Cov2-схема

Коронавирусы (CoVs) представляют собой относительно крупные вирусы, содержащие инкапсулированный одноцепочечный РНК-геном. На мембране вируса расположены гликопротеиновые шипы, которые создают короноподобный внешний вид (Рисунок 1).

В литературе описано несколько вариантов SARS-CoV-2, некоторые из них считаются вариантами, способными вызывать повышенную трансмиссивность или вирулентность, снижение нейтрализации антителами, полученными в результате естественного заражения или вакцинации, способности уклонения от обнаружения или снижения эффективности терапии или вакцинации [36]. Вариантами SARS-CoV-2 на данный момент являются Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон [36].

## **Передача SARS-CoV-2**

Основным путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный. Вдыхание капелек происходит при контакте с лицами в инкубационном периоде, бессимптомными носителями или заболевшими, скрывающими заражение [36].

## **Эпидемиология**

С тех пор как ВОЗ объявила глобальную пандемию COVID-19, коронавирус распространился на 223 страны, что привело к более 409 миллионов подтвержденных случаев и более 5,8 миллиона случаев смертей [168]. В недавнем эпидемиологическом бюллетене ВОЗ сообщается, что более 200 стран мира сообщили о вызывающих озабоченность вариантах SARS-CoV-2. О новом варианте, вызывающем обеспокоенность – Omicron, сообщили 76 стран с момента первого сообщения в ноябре 2021 года [168]. В США зарегистрировано наибольшее количество случаев заражения SARS-CoV-2 и смертей, связанных с COVID-19. За США по данным показателям следуют Бразилия и Индия. Фактически, COVID-19 был третьей по значимости причиной смерти в США в 2020 году после болезней сердца и рака: зарегистрировано около 375 000 смертельных случаев [22]. На данный момент, согласно оценке ВОЗ, смертность от COVID-19 составляет 2,2%. Однако на показатель летальности влияют такие факторы, как возраст, сопутствующие ранее существовавшие заболевания и тяжесть заболевания, и данный показатель значительно различается между разными странами [36].

## **Патогенез коронавирусной инфекции COVID-19**

Вирус проникает в организм человека через эпителиоциты верхних дыхательных путей, а также возможно попадание через эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус использует молекулу цинковой пептидазы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) с участием фермента трансмембранной сериновой протеазой, обладающей высокой экспрессией в эпителиальных клетках легких человека, которая способствует

проникновению вируса через клеточную мембрану путем эндоцитоза. [84,125]. S-белок вируса связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ-2), затем расщепляется, вследствие чего мембраны вируса и эндосомы сливаются и РНК выходит. Геном транслируется в полипротеины (pp1a и 1ab) и формируется копия РНК вируса и восемь мРНК-шаблонов для генерации его белков в просвете (ERGIC) между эндоплазматическим ретикулом (ER) и аппаратом Гольджи. Затем вирионы собираются в цитоплазме и выходят из клетки путем экзоцитоза (Рисунок 2) [58].

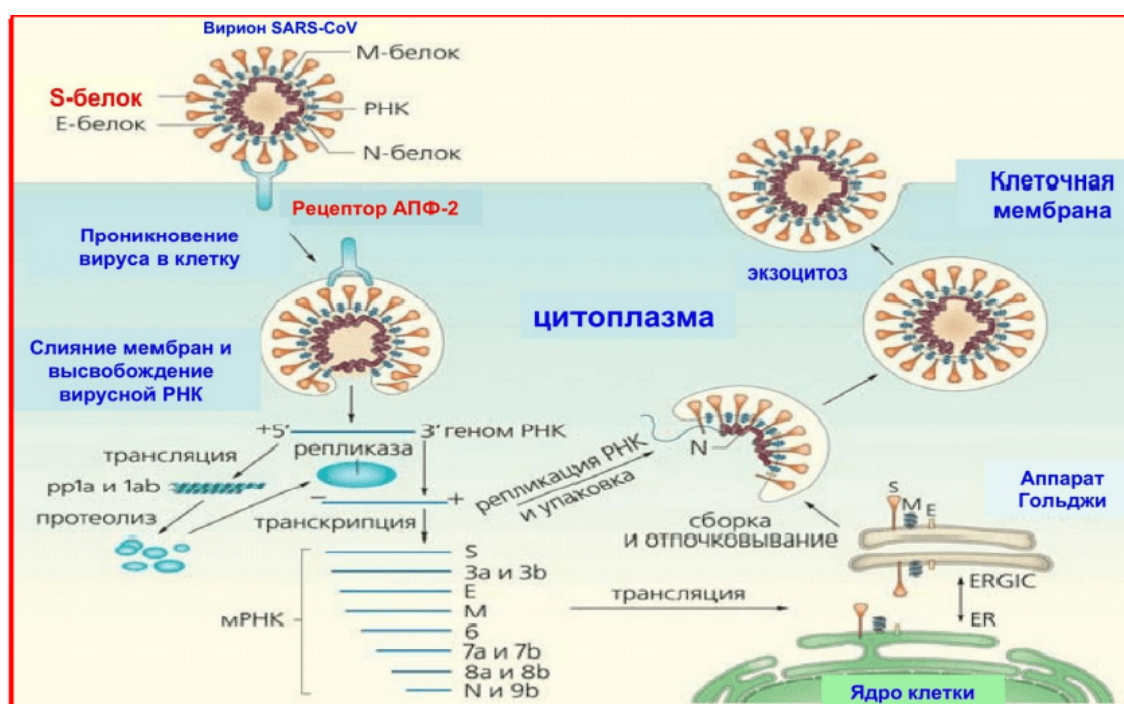


Рисунок 2. Иллюстрация структуры коронавируса SARS-CoV и его жизненный цикл

Проникая в клетку, вирус SARS-Cov2 снижает концентрацию АПФ2, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [169]. Рецептор SARS-Cov2-АПФ2 – это мембраносвязанная аминопептидаза, являющаяся обратным регулятором РААС, которая отвечает за регуляцию давления, водно-электролитного баланса и проницаемость сосудов [159].

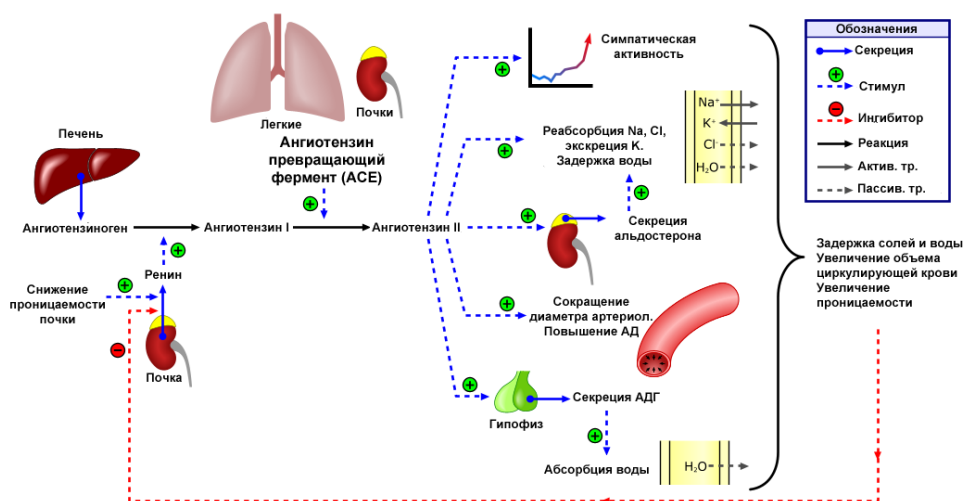


Рисунок 3. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Рецепторы АПФ2 имеются в эндотелиоцитах тонкой кишки, пневмоцитах II типа, в клетках иммунной системы, а также в нейронах коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса, ствола головного мозга [57] (Рисунок 3). У мужчин уровень ACE2 в альвеолярных клетках был выше, чем у женщин [149].

В настоящее время имеется достаточно много информации о проявлениях данной инфекции, имеющей множество вторичных осложнений, что привело к росту неинфекционных заболеваний, большую часть из которых занимают сердечно-сосудистые заболевания.

### Клиника COVID-19

В среднем, инкубационный период после инфицирования SARS-CoV-2 продолжается 5,1 дня [58].

Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 различны и могут быть как бессимптомными или малосимптомными, так и тяжелыми поражениями. Основные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 связаны с поражением верхних дыхательных путей и такими симптомами, как лихорадка, сухой кашель, миалгия и недомогание. В более тяжелых случаях у пациентов может развиваться пневмония, требующая проведения искусственной вентиляции легких, которая может перейти в жизнеугрожающий острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), а

также тяжелых осложнений: септический шок и полиорганная недостаточность [87].

## **1.2. COVID-19 – вызов для врачей всех специальностей**

### **Внелегочные проявления коронавирусной инфекции COVID-19**

При коронавирусной инфекции COVID-19 преимущественно поражается дыхательная система, но могут поражаться и другие органы. В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль, поэтому его можно считать системным вирусным заболеванием. Для поражения легких при коронавирусной инфекции COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, с замедлением кровотока, со сгустками эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами. Внутриbronхиальные, внутриbronхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, а также периваскулярные кровоизлияния, клинически проявляющиеся кровохарканьем. Поражение сосудистого русла легких является одним из значимых факторов патогенеза гипоксии и ОРДС. Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром был выявлен в ряде случаев, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов, однако, истинные геморрагические инфаркты тоже встречались. В легочных сосудах развивались тромбозы, их важно отличать от тромбоэмболов. Хотя тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), также характерна для коронавирусной инфекции COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда распространялся до правых отделов сердца. Описаны артериальные тромбозы с развитием инфарктов разных органов: миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки. Также были описаны тромбозы артерий конечностей, приводящие к гангрене.

При коронавирусной инфекции COVID-19 развивается эндотелиит, за счет повреждающего воздействия вируса на эндотелий, за счет повышения уровня фактора фон Виллебранда, увеличения количества активированных

нейтрофилов и макрофагов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и микротромбов и нарушению микроциркуляции [161,62,108,92,30,103,176,141,120]. NETs запускает внутренние и внешние механизмы коагуляции, что приводит к повреждению эндотелия и имеют положительную корреляцию с тяжестью заболевания [120]. За счет развития дыхательной недостаточности возникает гипоксия и активация фактора, индуцируемого гипоксией альфа-1 – HIF-1A, и как следствие усугубляется протромботическое состояние, увеличивается вязкость крови, возникает дисбаланс гипер- и гипокоагуляционных механизмов [30,77,70,53,177,56,50]. Таким образом, NETs является одним из патогенетических звеньев образования артериального и венозного тромбоза. При венозном тромбозе активированный эндотелий высвобождает фактор фон Виллебранда и P-селектин, привлекающие тромбоциты и нейтрофилы, которые в свою очередь высвобождают NETs и становятся основой тромба и приводят к дальнейшей адгезии тромбоцитов. NETs способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха фактора [68]. С другой стороны, при артериальном тромбозе NETs приводят к спонтанному запуску нетоза за счет связывания с кристаллами холестерина, что способствует задержке тромбоцитов, активации коагуляции, с последующим тромбообразованием [69].

Далее будут рассмотрены поражения различных органов и систем, с которыми могут столкнуться врачи различных специальностей (Рисунок 4).

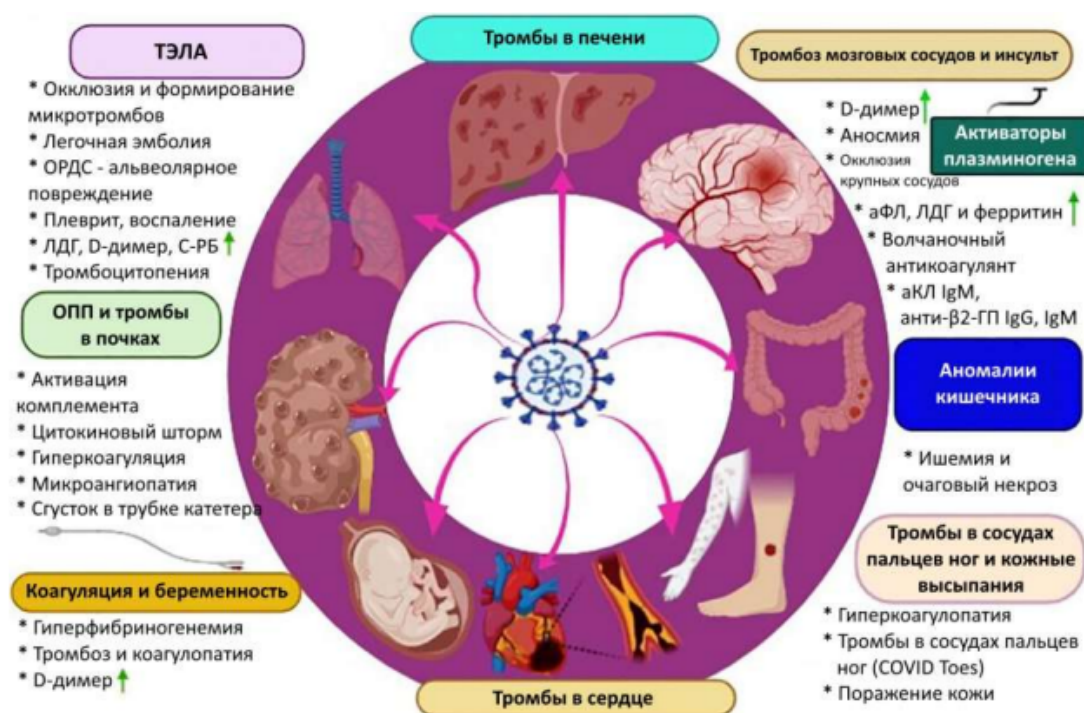


Рисунок 4. Адаптировано из: Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs //Life Sciences. – 2020. – С. 118431.

### Поражение почек

Пациенты, госпитализированные с тяжелой формой COVID-19, подвержены риску развития повреждения почек, чаще всего проявляющегося в виде острого почечного повреждения (ОПП), которое, вероятно, является многофакторным. Наиболее вероятными причинами острого почечного повреждения может быть прямая цитотоксичность вируса, а также лекарственное воздействие, гиперволемия. ОПП — это одно из наиболее часто встречающихся внелегочных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19, связанное с повышенным риском летального исхода [118]. В литературе наиболее часто описываются такие лабораторные проявления со стороны почек на фоне коронавирусной инфекции COVID-19, как протеинурия, гематурия. Также встречаются нарушения электролитного баланса, такие как гиперкалиемия, гипонатриемия, нарушения кислотно-щелочного баланса –метаболический ацидоз [76].



### **Поражение сердечно-сосудистой системы**

Повреждение миокарда, проявляющееся в виде инфаркта миокарда (ИМ) и миокардита, является хорошо известным сердечным проявлением у пациентов с COVID-19. У 27,8% пациентов было выявлено повреждение миокарда, на что указывает повышенный уровень тропонина [113]. Другие распространенные проявления поражения сердца включают аритмии, кардиомиопатию и кардиогенный шок. Согласно метаанализу 198 опубликованных исследований с участием 159 698 пациентов с COVID-19, острое повреждение миокарда и декомпенсация сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний были связаны с более высокой смертностью и госпитализацией в ОРИТ [83].

### **Поражение системы крови**

Лимфопения является распространенным лабораторным отклонением у подавляющего большинства пациентов с COVID-19. Другие лабораторные отклонения включают тромбоцитопению, лейкопению, повышенные уровни СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Кроме того, COVID-19 также связан с гиперкоагуляцией, о чем свидетельствует высокая распространенность венозных и тромбоэмболических событий, таких как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен (ТГВ), ИМ, ишемические инсульты и артериальные тромбозы [49]. Более подробно коагулопатия, ассоциированная с коронавирусной инфекцией COVID-19 будет описана ниже.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Симптомы со стороны ЖКТ, такие как диарея, тошнота и/или рвота, потеря аппетита и боль в животе, наблюдаются у 1 из 5 пациентов с инфекцией COVID-19 [154]. Н.М.А Каафарани и соавт. [60] описывают такие хирургические патологии, как желудочно-кишечные кровотечения, острый панкреатит, острая псевдообструкция толстой кишки, мезентериальная ишемия и тяжелая кишечная непроходимость, которые часто отмечаются у пациентов с COVID-

19 в критическом состоянии. Также встречаются случаи острой мезентериальной ишемии и тромбоза воротной вены [26].

### **Поражения гепатобилиарной системы**

По данным литературы, повышение функциональных проб печени проявляется резким повышением активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Печеночная дисфункция чаще возникает у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 [171]. В исследовании W. Guan et al. [74], в Китае, отмечались схожие результаты: повышение ЛДГ отмечалось у 41% умерших пациентов, при этом у пациентов с тяжелым течением заболевания повышение ЛДГ было выявлено у 81,5% пациента в то время как у больных с легким течением новой коронавирусной инфекции высокие значения данного фермента отмечались лишь у 56,4%.

### **Поражения эндокринной системы**

Пациенты с сопутствующими эндокринологическими заболеваниями, такими как сахарный диабет, которые заражаются новой коронавирусной инфекцией, имеют повышенный риск развития тяжелой формы заболевания. Такие проявления, как аномальные уровни глюкозы в крови, эугликемический кетоз и диабетический кетоацидоз, были отмечены у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [112].

### **Поражения кожи**

Акральные поражения, напоминающие псевдообморожения, были наиболее частыми кожными проявлениями, отмеченными у пациентов с COVID-19. Другие кожные проявления: эритематозная макуло-папулезная сыпь, везикулярная сыпь и уртикарная сыпь [52].

## **Последствия COVID-19**

В настоящее время появляется все больше литературных данных о длительно сохраняющихся симптомах у реконвалесцентов после COVID-19. Данные изменения получили название «постковидного синдрома». Большое когортное исследование 1773 пациентов, проведенное через 6 месяцев после госпитализации с COVID-19, показало, что у большинства из них наблюдается по крайней мере один стойкий симптом: усталость, мышечная слабость, проблемы со сном или тревога. Пациенты с тяжелым заболеванием также имели повышенный риск хронических заболеваний легких [86].

### **1.3. Поражение нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19**

Хотя SARS-CoV-2 и считается респираторным патогеном, в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 описано множество неврологических осложнений [147]. Они затрагивают центральную и периферическую нервную систему, варьируют от легких до жизнеугрожающих и могут возникать у пациентов как с тяжелой, так и с бессимптомной формой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Неврологические проявления были описаны примерно у 30% пациентов, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции COVID-19, у 45% пациентов с тяжелым респираторным заболеванием и у 85% пациентов с ОРДС [79,116]. У пациентов с легкой формой COVID-19 неврологические симптомы в основном ограничиваются неспецифическими отклонениями, такими как недомогание, головокружение, головная боль и потеря обоняния и вкуса, обычно наблюдаемых при респираторных вирусных заболеваниях [42]. Данные симптомы могут быть связаны с любым тяжелым острым заболеванием, сопровождающимся респираторными и метаболическими нарушениями. Однако впоследствии появились данные об инсультах, воспалительных изменениях и демиелинизирующих процессах центральной

и периферической нервной системы, что предполагает специфическое поражение сосудов головного мозга и нервной ткани [147].

В то время как серьезные неврологические осложнения были зарегистрированы у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [129], наиболее тяжелые осложнения возникают у пациентов в критическом состоянии и связаны со значительно более высокой летальностью [121].

В недавнем систематическом обзоре литературы, изучавшем неврологические проявления у пациентов с SARS-CoV-2, до 21,3% пациентов с COVID-19 имели неврологические симптомы [34]. Согласно литературе, головная боль, психические расстройства, нарушение сознания, нарушение вкуса/обоняния, ОНМК и головокружение являются наиболее частыми неврологическими проявлениями [34].

Сходные данные получены и в исследовании всех госпитализированных пациентов в Великобритании. Данное исследование выявило наиболее распространенные неврологические состояния при коронавирусной инфекции COVID-19, такие как anosmia, ОНМК, делирий, энцефалит, энцефалопатия, психические нарушения и поражение периферических нервов [160].

Помимо anosmia и агевзии, другие неврологические симптомы включают головную боль, судорожные расстройства и токсико-метаболическую энцефалопатию. У нескольких пациентов с COVID-19 развился синдром Гийена-Барре на основании отчета о серии случаев из Италии [157].

Однако при обсуждении неврологических нарушений на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 необходимо отметить, что именно цереброваскулярные события встречаются чаще, чем другие неврологические симптомы [71]. Кроме того, инсульт является одним из наиболее грозных неврологических осложнений при коронавирусной инфекции COVID-19 [179].

Далее будут обсуждаться литературные данные относительно ОНМК при COVID-19, однако перед этим необходимо изучить актуальность инсульта как такового.

#### **1.4 Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)**

ОНМК включают в себя ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и геморрагический инсульт. Согласно определению, данному в Клинических рекомендациях, ишемический инсульт – остро развившийся неврологический дефицит, вызванный очаговой ишемией головного мозга с последующим развитием инфаркта. Инфаркт головного мозга – фокальный ишемический некроз вещества головного мозга, в следствии закупорки приносящего сосуда [8]. Геморрагический инсульт – полиэтиологическое заболевание, включающее все формы нетравматического внутричерепного кровоизлияния: субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговая гематома, внутримозговое кровоизлияние [7].

#### **Критерии инсульта**

Клинический синдром, свидетельствующий о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга с симптоматикой, сохраняющейся  $\geq 24$  часов или до наступления летального исхода, причем другие возможные причины исключены. Патологоанатомические, нейровизуализационные или другие объективные данные, свидетельствующие об очаговом ишемическом повреждении головного мозга в определенном сосудистом бассейне [8].

#### **Актуальность ОНМК**

Инсульт – преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения) [10]. По данным Национального регистра инсульта 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для

ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших пациентов могут вернуться к прежней работе [1,10].

### **Эпидемиология ОНМК**

Традиционно, инсульт считался заболеванием, встречающимся у старшей возрастной группы, однако частота выявления его у молодых растет с 1980-х годов [134]. Увеличение числа заболевших инсультом связано с совершенствованием методов нейровизуализации и включением в протокол обязательного обследования. Однако, возросшая распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связана с вредными привычками, малоподвижным образом жизни, употреблением в пищу рафинированных продуктов. Частота инсульта у пациентов младше 45 лет составляет от 3,4 до 11,3 на 100000 населения в год [104]. Причины и факторы риска инсульта у молодых существенно отличаются от таковых, встречающихся у пожилых пациентов. У молодых пациентов чаще диагностируются врожденные и приобретенные заболевания сердца, болезни крови, васкулопатии, наследственные заболевания, прием наркотиков. У пожилых пациентов более распространены артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и гиперхолестеринемия, хотя, эти факторы риска также присутствуют и в молодом возрасте [109,94].

Средний возраст развития инсульта – 66,7 лет. Абсолютное число инсультов у пациентов в возрасте до 67 лет выше у мужчин, а в более старшем возрасте выше у женщин [1]. К 2016 году заболеваемость инсультом снизилась до 2,85 на 1000 населения (по сравнению с 2009 годом на 30%), смертность составила 0,4 на 1000 населения (уменьшилась на 220%). Проблема цереброваскулярных заболеваний и инсульта в последние годы становится все более актуальной. Ежегодно в мире мозговой удар настигает более 15 миллионов человек.

## Классификация

Выделяют две клинико-патогенетические формы инсульта: 1) ишемический – обусловлен острой очаговой церебральной ишемией, приводящей к инфаркту головного мозга и 2) геморрагический инсульт, обусловленный разрывом интрацеребрального сосуда и проникновением крови в паренхиму головного мозга или субарахноидальное пространство [128].

В настоящее время общепризнанной классификацией патогенетических подтипов ишемического инсульта является классификация TOAST [20]. Выделяют пять патогенетических подтипов ишемического инсульта: атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий), кардиоэмболический, лакунарный (вследствие окклюзии перфорантной артерии), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии.

Атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий) патогенетический подтип ишемического инсульта диагностируют у пациентов с ипсилатеральным пораженному полушарию стенозом более 50% или окклюзией одной из магистральных артерий головного мозга.

Кардиоэмболический патогенетический подтип ишемического инсульта диагностируют у пациентов с окклюзией церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии.

Инсульт неустановленной этиологии определяют у пациентов с неполным обследованием, с неустановленной причиной ишемического инсульта, а также у пациентов с двумя и более потенциальными причинами инсульта (например, пациент с фибрилляцией предсердий и ипсилатеральным стенозом сонной артерии > 50%).

Частота встречаемости атеротромботического инсульта составляет 16%, кардиоэмболического - 29%, лакунарного - 16%, инсульта вследствие более редких причин - 3%, инсульта неизвестной этиологии - 36% случаев [132].

## **ОНМК у пациентов с новой коронавирусной инфекцией**

### **Эпидемиология**

Респираторные вирусы являются потенциальными триггерами инсульта, также как возбудители других инфекций, например, мочевыводящих путей [61]. Вирус гриппа, который является широко распространенным возбудителем респираторных инфекций, может являться полезной исторической аналогией для SARS-CoV-2 [43], однако наблюдалось 7,6-кратное увеличение вероятности цереброваскулярных осложнений при инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с гриппом [121].

Исследование более чем 36 000 пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, показало, что 1,5% из них перенесли гриппоподобное заболевание в предыдущем году. Вероятность инсульта была самой высокой в течение 15 дней после инфицирования, а самая высокая вероятность ОНМК была у пациентов моложе 45 лет [31]. Многочисленные исследования пациентов с инсультом с COVID-19 и без него подтверждают связь между новой коронавирусной инфекцией и цереброваскулярными заболеваниями. Наиболее важным является тот факт, что исходы среди пациентов с инсультом и COVID-19 намного хуже, чем у пациентов с инсультом без COVID-19 [173]. Во время пандемии пациентов с COVID-19 в Нью-Йорке сравнили с историческими контрольными группами по гриппу: инсульт наблюдался у 1,6% пациентов с COVID-19 по сравнению с 0,2% в контрольной группе, а скорректированные шансы ишемического инсульта у пациентов с COVID-19 были более чем в семь раз выше, чем у пациентов с гриппом [121]. В ретроспективном отчете о пациентах из Уханя в начале пандемии сообщалось, что примерно у 5,0% госпитализированных было ОНМК с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2. 90,9% пациентов перенесли ишемический инсульт по сравнению с 9,1% с внутримозговым кровоизлиянием [111]. Согласно первому подробному отчету о неврологических проявлениях в трех центрах в



Ухане, у 5,7% пациентов с тяжелым течением инфекции наблюдалось ОНМК. В группе со средним течением инфекции инсульт наблюдался с частотой 0,8% [116].

Таким образом, согласно большинству авторов, частота инсульта, связанного с COVID-19 колеблется от 1 до 6% среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, причем у пациентов с тяжелой инфекцией частота инсультов выше [148]. Другие исследователи получили схожие данные, они оценивали частоту ОНМК в 2,69% у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 и в 7,95% в случае тяжелой инфекции [91]. По более поздним данным о большей популяции ишемический инсульт составлял 25,3% всех ОНМК, геморрагический – 27,6%, транзиторные ишемические атаки – 41,9% [91]. Однако необходимо отметить, что даже если инсульт поражает лишь небольшую часть пациентов с COVID-19, беспокойство вызывает тот факт, что наиболее инвалидизирующая форма инсульта наблюдается у более молодых пациентов (см. далее раздел «Факторы риска»). Это имеет большое значение, учитывая распространенность COVID-19 во всем мире [148].

В начале изучения инсультов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией смертность оценивалась в 50%. У таких больных течение инфекции было более тяжелым. Кроме того, степень восстановления и прогноз у таких пациентов были хуже, чем у больных без ОНМК, уровень смертности был выше [136]. На уровень смертности также влияет тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19 – очевидно, что пациенты с ОНМК и тяжелым COVID-19 имеют большую смертность по сравнению с легким течением инфекции [65]. Однако по данным более поздних исследований было обнаружено снижение смертности до 29,9% [136]. Вероятно, это связано с накоплением информации о COVID-19 и внедрением методов лечения инфекции с доказанной эффективностью.

## Патогенез

Патогенез инсульта во время инфекции SARS-CoV-2 является сложным и не до конца понятным, но современные данные указывают на комбинированное воздействие 1) факторов, связанных с вирусом; 2) характеристик организма; 3) взаимодействие вируса и организма [163].

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Рецепторы АПФ2 повсеместно распространены в организме и экспрессируются в сердце, эндотелиоцитах, кишечнике, легких (особенно в клетках альвеолярного эпителия 2 типа и макрофагах), головном мозге и почках [162]. Экспрессия АПФ2 на эндотелиальных клетках приводит к тому, что эндотелий может быть основным органом-мишенью SARS-CoV-2. Действительно, еще в начале пандемии появлялись литературные данные о пациентах с COVID-19 с признаками вирусной инвазии эндотелиальных клеток в сердце, кишечнике, почках, печени и головном мозге [131].

Тромбовоспаление и снижение уровня АПФ являются основными механизмами, ведущими к эндотелиальной дисфункции [153]. Затем эндотелиит может спровоцировать дальнейшие повреждения и воспаление, что приведет к активации путей свертывания крови. Коагулопатия была отмечена в начале пандемии в Ухане и была связана с плохим прогнозом [74]. Было обнаружено, что у госпитализированных пациентов повышен D-димер, причем степень повышения коррелировала с тяжестью заболевания.

Эти механизмы имеют морфологическое и клиническое подтверждение. В недавнем отчете, в котором анализировались биопсии головного мозга пациентов с COVID-19 и инсультом, были обнаружены признаки тромботической микроангиопатии и эндотелиальной травмы [81]. Действительно, сочетание тромбоцитопении, повышенных показателей D-

димера и СРБ, наблюдаемое при тяжелой форме COVID-19, согласуется с вирусозависимым микроангиопатическим расстройством [163].

Помимо поражения эндотелия сосудов, при коронавирусной инфекции COVID-19 также наблюдается системное воспаление, особенно в тяжелых случаях течения инфекции [153]. Имеется все больше литературных данных о том, что причиной поражения органов при COVID-19 является как гиперкоагуляция, так и воспаление, поскольку эти два пути тесно связаны между собой и характеризуются высоким уровнем прокоагулянтных факторов, включая D-димер, и воспалительных факторов, таких, как IL-6 [48]. Организм реагирует на инвазию SARS-CoV-2 стимуляцией иммунных клеток, особенно макрофагов. Кроме того, вирус может активировать тучные клетки и другие иммунные клетки. Активация тучных клеток приводит к увеличению высвобождения воспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе IL-6 и IL-1 $\beta$  [25]. Это еще больше усугубляет воспаление и увеличивает тяжесть заболевания [97]. IL-6 является одним из самых частых воспалительных показателей, повышенных у пациентов с COVID-19, связанным с плохим прогнозом. Согласно китайским исследователям, у 522 пациентов с COVID-19, выявило повышение уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  [54].

### **Кардиоэмболия**

Кроме того, в популяции пациентов с COVID-19 также необходимо учитывать и традиционные причины инсульта. Хорошо известно, что у значительной части госпитализированных с COVID-19 пациентов наблюдаются кардиальные проявления. Среди 416 пациентов с коронавирусной инфекцией в Ухане у 19,7% наблюдалось поражение миокарда, что определялось повышением сердечных биомаркеров [144]. Повреждение миокарда может предрасполагать к аритмиям, сердечной недостаточности и образованию внутрисердечных тромбов, которые являются источником кардиоэмболии. Кроме того, учитывая высокую частоту тромбоза глубоких

вен при COVID-19, возможна тромбоэмболия из парадоксального источника [178]. Таким образом, основными патогенетическими механизмами ОНМК при коронавирусной инфекции COVID-19 являются повреждение эндотелия, тромбовоспаление, а также кардиоэмболия.

### **Проникает ли SARS-CoV-2 в нервную систему?**

Как было указано выше, у пациентов с COVID-19 описаны не только ОНМК, но и другие поражения нервной системы различной степени тяжести, такие как anosmia и энцефалит [160]. Патогенез данных нозологий может быть обусловлен проникновением вируса в нервную систему. Однако наличие SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19, у которых имеются неврологические симптомы, является спорным вопросом. Согласно L. Chougar и соавт. [41], анализы спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19 с острыми неврологическими симптомами, дали отрицательный результат на SARS-CoV-2. Однако T. Moriguchi и соавт. [123] сообщали о случае менингита, связанного с SARS-CoV-2. Если SARS-CoV-2 связывается с нейронами или эндотелиальными клетками сосудов головного мозга, это является указанием на то, что COVID-19 может поражать нервную систему и вызывать энцефалит, церебральный тромбоз и другие заболевания. Были предложены два основных пути проникновения вируса в центральную нервную систему (ЦНС), а именно через кровь и нейрональным ретроградным путем [110]. При ретроградном нейрональном пути вирус проходит через ретроградный аксональный транспорт, чтобы достичь тел окружающих нейронов и/или центральной нервной системы. Через кровь вирус может проникать в ЦНС, инфицируя эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [131]. Согласно существующим литературным исследованиям, оба этих подхода возможны [153].

Важно отметить, что АПФ2 играет ключевую роль в инвазии SARS-CoV-2 в нейроны, так как он экспрессируется на нейронах и глиальных клетках головного мозга [32]. Кроме того, как уже упоминалось, АПФ2

экспрессируется в эндотелии сосудов головного мозга, что может вызвать повреждение эндотелия и впоследствии привести к проникновению вируса в головной мозг [32]. Согласно авторам одного из исследований, у половины пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в Европе была anosmia [100]. Это может свидетельствовать об инвазии вируса в обонятельную луковицу и ретроградного транспорта в нервную ткань. Важно отметить, что АПФ2 может играть ключевую роль в инвазии SARS-CoV-2 из носового эпителия в обонятельный нерв и ЦНС, что было подтверждено в экспериментах на животных [21].

### **Патологоанатомические данные**

Изучение биопсийного/аутопсийного материала необходимо для понимания патогенеза заболевания и предоставляет различную информацию об умерших, независимо от того, установлен клинический диагноз или нет. Однако необходимо отметить, что из-за первоначальных неопределенностей в отношении инфекционных свойств SARS-CoV-2 и ограниченной доступности средств индивидуальной защиты вскрытие пациентов с COVID-19 в начале пандемии было ограничено [124].

В дальнейшем, при выполнении патологоанатомических исследований, в соответствии с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний в популяции пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде инфекционного процесса при аутопсии часто выявлялись признаки заболеваний головного мозга, предшествующих инфекции и были представлены: нейродегенерацией, бурными кистами, демиелинизирующими процессами и атеросклерозом. Острые грубые аномалии были гораздо более редкими, и не всегда было возможно определить прямую причинно-следственную связь с инфекцией SARS-CoV-2. 65 % макроскопических исследований головного мозга не выявили каких-либо существенных изменений или острых поражений. В ходе различных аутопсийных исследований часто приводились различные результаты. В нескольких

случаях были выявлены большие острые и/или подострые инфаркты головного мозга, а также лакунарные инфаркты/микроинфаркты и инфаркты водораздела, гемодинамические [93].

По результатам немногочисленных исследований, проведенных для изучения гистопатологических характеристик COVID-19, по-видимому, не было выявлено какого-либо специфического повреждения ткани головного мозга, непосредственно вызванного самим вирусом. Подобно макроскопическим исследованиям, гистопатология выявляла признаки ранее существовавших заболеваний, включая нейродегенерацию, хронические/подострые инсульты и атеросклероз. Острое гипоксическое повреждение легкой и средней степени тяжести было наиболее распространенной аномалией [124]. Небольшие очаговые периваскулярные, паренхиматозные и лептоменингеальные лимфоцитарные инфильтраты с преобладанием Т-клеток были выявлены в большом числе случаев без явных признаков васкулита или менингоэнцефалита, а также других изменений, характерных для вирусной инфекции [124]. Иммуногистохимическое окрашивание вируса было отрицательным, хотя РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в низких концентрациях [146].

Описанные изменения, вероятнее всего, обусловлены системным воспалением и коагулопатией, вызванными новой коронавирусной инфекцией. Данные процессы могут привести к реактивному ответу компонентов ЦНС и к возникновению инфарктов, кровоизлияний и микротромбов, которые часто описываются в различных областях головного мозга инфицированных пациентов [115]. Инфаркты/очаговый ишемический некроз были выявлены в нескольких случаях [138]. Острые инфаркты головного мозга при COVID-19, гистопатологически описываются как мелкие, периферические и глубокие неокортикальные ишемические поражения с микротромбами и фокальными паренхиматозными Т-лимфоцитарными инфильтратами [33].

По результатам биопсии головного мозга были выявлены признаки тромботической микроангиопатии и повреждения эндотелия без признаков васкулита или некротизирующего энцефалита, что подтверждает важнейшую роль повреждения эндотелия в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения при коронавирусной инфекции COVID-19 [81].

Таким образом, вопрос проникновения вируса в ЦНС является весьма спорным. Согласно литературе, патологоанатомические данные свидетельствуют, что поражение головного мозга в значительной степени обусловлено повреждением эндотелия, воспалением и гиперкоагуляцией.

Патоморфологические изменения в периоде реконвалесценции COVID-19 еще не изучены.

### **Патогенетические подтипы ишемического инсульта при COVID-19**

Оценивая патогенетические типы ОНМК при COVID-19 по шкале TOAST, необходимо отметить, что авторы в своих работах приводят различные данные относительно преобладания того или иного подтипа ОНМК. Вероятно, такое разнообразие соотношений подтипов по классификации TOAST определяется разницей в клинико-эпидемиологических характеристиках пациентов, включенных в различные исследования.

Согласно отечественным авторам, у пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде, отмечено преобладание случаев ишемического инсульта (86,4 %) по неуточненному (41,4 %) и кардиоэмболическому (35,7 %) патогенетическим подтипам по TOAST с локализацией в каротидном бассейне (89,7 %) [6].

По данным начала пандемии криптогенный инсульт встречался более чем в два раза чаще, чем у пациентов до пандемии, а кардиоэмболические ОНМК составляли немногим более четверти случаев [148]. Значительное увеличение криптогенной этиологии подчеркивается рядом авторов. Это подтверждается и более новыми данными – ОНМК чаще является

криптогенным, частота данного подтипа по некоторым данным, достигает 83% [165]. Возможно, данные ОНМК обусловлены коагулопатией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

Однако по некоторым другим современным данным, в том числе по результатам систематических обзоров, чаще всего инсульт при COVID-19 являлся кардиоэмболическим. Увеличение частоты кардиоэмболических инсультов и увеличение тяжести симптомов во время пандемии может быть связано с большой частотой недиагностированной во время локдаунов фибрилляции предсердий [95].

Имеются и другие данные относительно распределения ОНМК при коронавирусной инфекции COVID-19 по классификации TOAST. Так, K.W. Lee и соавт. [106] приводят данные о том, что наиболее частым типом инсульта был атеротромботический инсульт крупных сосудов (28,9%), затем кардиоэмболический (15,7%), реже встречались лакунарные инсульты (14,0%).

Особое внимание необходимо уделить исследованиям, в которых описано поражение крупных сосудов, в том числе у более молодых пациентов без традиционных факторов риска или типичных проявлений COVID-19 в начале инсульта [129]. Авторы работ выделяли ОНМК у лиц молодого возраста без сопутствующих заболеваний. Новые данные также подтверждают, что доля молодых пациентов в случае ОНМК при COVID-19 больше, чем в случае изолированного инсульта. Причем также подтверждается, что у лиц более молодого возраста чаще поражаются крупные сосуды [166].

### **Факторы риска ОНМК при коронавирусной инфекции COVID-19**

**Возраст и пол.** Пациенты с COVID-19, осложнившимся ишемическим инсультом, в основном мужчины, и большинство из них старше 50 лет [28]. Ретроспективное когортное исследование выявило несколько факторов риска смерти у пациентов из Уханя, госпитализированных с COVID-19, и пожилой



возраст был одним из них [181]. Пациенты с COVID-19 и цереброваскулярными заболеваниями были значительно старше, у них с большей вероятностью развивалась тяжелая форма COVID-19 [111]. По данным N. Chen и соавт. [39], среди таких пациентов мужчин было больше, чем женщин.

**Сопутствующие заболевания.** Согласно данным из Уханя, пациенты с новой коронавирусной инфекцией и инсультом чаще имели сердечно-сосудистые факторы риска, включая гипертонию и диабет в анамнезе [111]. Согласно другим китайским исследователям, около половины инфицированных пациентов страдали сопутствующими хроническими заболеваниями, в основном сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными, а также сахарным диабетом [39]. Пациенты с диабетом и тяжелой формой COVID-19 старше, имели более высокий уровень смертности [175].

Таким образом, возраст, пол и сопутствующие заболевания являются важными факторами, влияющими на осложнения и прогноз COVID-19. Предполагается, что эндотелиальная дисфункция является основным патологическим механизмом COVID-19. Соответственно, разница в экспрессии АПФ2 на эндотелии в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний может быть основной причиной неблагоприятного прогноза у пациентов пожилого возраста и у мужчин [40].

Однако обсуждая возраст как фактор риска ОНМК при коронавирусной инфекции COVID-19, чрезвычайно важно упомянуть группу лиц более молодого возраста. Т.Д. Oxley и соавт. [129] одними из первых отметили учащение случаев окклюзии крупных сосудов у инфицированных вирусом SARS CoV2 молодых пациентов без традиционных факторов риска ОНМК.

В других крупных исследованиях также описано поражение крупных сосудов, в том числе у более молодых пациентов без традиционных факторов риска или типичных проявлений COVID-19 в начале инсульта [99]. Согласно авторам одного из первых метаанализов, ишемический инсульт может возникать вскоре после заражения SARS-CoV-2, а также может поражать

пациентов среднего возраста без сопутствующей патологии, вызывая окклюзию крупных сосудов [106].

**Генетические факторы.** Изучение роли генетических факторов в развитии инсульта и других многофакторных заболеваний нервной системы – одно из важных направлений современной неврологии [16]. В настоящее время продолжается накопление сведений о влиянии генетических факторов на риск развития инсульта. Генетическая предрасположенность к развитию острых нарушений мозгового кровообращения исследовалась как на животных моделях, так и на человеке – в исследованиях близнецов и при семейном анализе [66]. Генетические факторы влияют на риск развития ОНМК путем различных механизмов – взаимодействуя с традиционными и внешними факторами через другие факторы риска, либо непосредственно влияя на патофизиологические механизмы развития ОНМК. Генетические факторы могут влиять и на тяжесть инсульта и его последствия [55]. В настоящий момент в работах, изучающих генетических факторы предрасположенности к инсульту чаще всего используется метод поиска генов-кандидатов, предположительно увеличивающих риск ОНМК, и определением аллельных вариантов данных генов с использованием различных однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) [14]. В некоторых полногеномных исследованиях установлена значительная ассоциация двух SNP – rs11833579 и rs12425791 с ишемическим инсультом [89].

К генетическим факторам риска развития атеротромботического ОНМК относится полиморфизм rs11984041 в гене HDAC9 [29]. Данная связь изучена в крупном исследовании у 3548 испытуемых пациентов с инсультом и в контрольной группе из 5 972 человек. Данный ген кодирует фермент, который участвует в регуляции структуры хроматина и репликации генов. Другие полиморфизмы – rs2383207 и rs1537378 также повышают риск развития атеротромботического инсульта [29,73].

Полногеномный анализ ассоциаций, проведенный на пациентах с ОНМК в сравнении с группой контроля, выявил ассоциацию полиморфизма rs556621, расположенного вблизи генов CDC5L и SUPT3H, с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта. Данная зависимость была подтверждена по данным метаанализа [85].

Отечественные авторы также определяли частоты аллелей и генотипов 48 клинически значимых SNP у пациентов в Московской области [14]. В результате, полученные данные позволят увеличить точность и надежность расчета индивидуального риска развития ишемического инсульта при учете такого параметра, как частота аллеля в популяции [13].

Важность SNP-генотипирования в изучении риска развития инсульта подчеркивается рядом отечественных исследователей. В. Корчагин и соавт. [101] продемонстрировали, что подход к подсчету риска инсульта, основанный на SNP-генотипировании и мультипликативной модели, может быть использован для анализа предрасположенности к нелакунарному ишемическому инсульту с целью раннего выявления восприимчивых лиц и профилактических мероприятий.

Однако литературные данные о влиянии генетических факторов на риск развития инсульта именно у больных с COVID-19 чрезвычайно ограничены.

Предполагается, что предрасположенность к тяжелому течению COVID-19 связана с повышенным риском ишемического инсульта [183]. Реакция организма, предрасполагающая к тяжелому COVID-19, вероятно, увеличит и риск ишемического инсульта, независимо от других потенциально протективных факторов риска [183].

J.S. Тап и соавт. [150] изучали генетическую взаимосвязь между COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе ишемическим инсультом. Двухвыборочная менделевская рандомизация использовалась для определения причинно-следственного влияния COVID-19 на ишемический инсульт. Была обнаружена причинно-следственная связь

между госпитализацией в связи с COVID-19 и повышенным риском ишемического инсульта [150].

N. Alimoradi и соавт. [24] исследовали роль полиморфизмов генов, участвующих в регуляции ренин-ангиотензиновой системы, АПФ1 (A2350G) и АПФ2 (G8790A) в качестве предикторов риска восприимчивости и тяжести инфекции COVID-19. Согласно полученным результатам, имеется связь между диким генотипом (GG) АПФ2 и гомозиготным генотипом (GG) АПФ1 и чувствительностью к инфекции COVID-19, но не тяжестью таковой [24].

Согласно другим авторам, различные генетические варианты в АПФ2 также были связаны с тяжелым течением и группами смерти пациентов с COVID-19. Распространенные SNP АПФ2 в популяции могут модулировать тяжесть инфекции COVID-19 независимо от других известных маркеров, таких как пол, возраст и сопутствующие заболевания [140].

Таким образом, генетические факторы могут влиять на риск как ОНМК, так и COVID-19. Литературные данные о влиянии генетических факторов на связь коронавирусной инфекции COVID-19 и инсульта довольно ограничены. Представляется перспективным изучение таких факторов в дальнейшем. По аналогии с ОНМК в отсутствие COVID-19 возможно изучение риска инсульта с помощью SNP-генотипирования.

### **Клиническая картина**

Пациенты с ОНМК, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией чаще имели более высокие показатели по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) при поступлении. При госпитализации средний показатель по шкале NIHSS составлял  $8,9 \pm 8,8$  [23]. Сходные значения приводят и авторы систематического обзора. Согласно этим данным, возникший в результате ОНМК неврологический дефицит, как правило, был тяжелым (средний показатель по шкале NIHSS, варьировался от 19 до 21), и

примерно в четверти случаев были признаки системного тромбоза, включая венозный тромбоз, легочную и селезеночную эмболию [151].

Согласно отечественным исследователям, тяжесть развившихся острых нарушений мозгового кровообращения по шкале NIHSS – до 13,16 (8,80) балла с менее выраженным повреждением головного мозга – шкале комы Глазго (14,0 (12,0; 15,0) [6].

Средняя продолжительность времени от появления симптомов COVID-19 до манифестации ОНМК составляет 8 дней. Это связано с поздними тромбоемболическими осложнениями, вызванными иммуноопосредованной коагулопатией при COVID-19. Другие авторы приводят схожий промежуток времени –  $9 \pm 4,5$  дня [106].

Обсуждая историю изучения клинических особенностей ОНМК у пациентов с COVID-19, необходимо отметить, что исследователи уделяли не так много внимания непосредственно жалобам пациента, больше внимания уделяя патогенетическим типам инсульта в соответствии с классификацией TOAST, а также локализации поражения.

Однако существуют некоторые работы, описывающие клинику ОНМК и коронавирусной инфекции COVID-19. Согласно ранним систематическим обзорам, наиболее частыми проявлениями инсульта при сочетании с новой коронавирусной инфекцией являлись гемипарез (65,7% пациентов), ментальные нарушения (51,4%) и дизартрия (34,3%). Что касается симптомов COVID-19, то наиболее часто встречался кашель (77,6%), лихорадка (63,2%) и одышка или гипоксия (62,1%) [174].

Авторы более поздних исследований приводят схожие данные. Общие симптомы инсульта включали гемипарез или гемиплегию (66,7% пациентов), потерю сознания или нарушения сознания (66,0%) и головную боль (11,9%). Другими менее распространенными симптомами, от которых страдали пациенты с инсультом как осложнением COVID-19, были афазия, общая слабость и головокружение. Наиболее частыми симптомами инфекционного заболевания были одышка (59,1% пациентов) и кашель (56,2%). Лихорадка

(43,0%) и миалгия (41,7%) встречались реже. Кроме того, 24,5% пациентов были бессимптомными, то есть не испытывали никаких симптомов COVID-19 [145].

### **Нейровизуализация**

Согласно литературным данным, более половины инсультов при COVID-19 произошло в каротидном бассейне (60,0%), затем следуют инсульты во множественных территориях (28,0%) и поражение в вертебробазилярном бассейне (12,0%). Среди 29 случаев инсульта с поражением переднего отдела кровообращения 28 случаев произошли в области средней мозговой артерии (СМА) и только два случая — в области передней мозговой артерии (ПМА) [106]. Согласно А. Vogrig и соавт. [163], пациенты с COVID-19 оказались особенно склонны к (1) окклюзии крупных сосудов (включая окклюзию внутренней сонной артерии, сегментов М1 и М2 средней мозговой артерии [СМА] и базилярной артерии); (2) вовлечению множественных сосудистых территорий; (3) а также в отдельных случаях к вовлечению редко поражаемых сосудов.

### **Лабораторная диагностика**

Помимо прямого повреждения эндотелия через рецептор АПФ2, патофизиологию инсульта, как указывалось выше, у пациентов с COVID-19 можно объяснить воспалительным и гиперкоагуляционным состоянием, предрасполагающим к тромбозам [161]. Следовательно, важнейшими показателями, которые необходимо оценивать у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ОНМК, являются воспалительные маркеры и маркеры коагуляции.

Было отмечено, что тромбовоспалительная природа SARS-CoV-2 обуславливала повышенный уровень D-димера, фибриногена, тромбоцитов и IL-6 [47]. Согласно К.W. Lee и соавт., [106], обычно используются несколько маркеров для подтверждения тромбовоспалительной природы COVID-19 (например, D-димер, СРБ, ферритин, фибриноген, антифосфолипидные

антитела, ЛДГ и тропонин). Согласно данным авторам, СРБ был наиболее часто используемым биомаркером, также часто наблюдалось повышение уровня D-димера, ЛДГ и тропонина.

Похожие данные приводятся и в других литературных данных. У многих пациенты с COVID-19 и инсультом наблюдалось повышение сывороточных маркеров воспаления (С-реактивный белок и ферритин), лимфоцитопения, тромбоцитопения и коагулопатия (повышенные уровни D-димера и МНО). У пациентов с тяжелым COVID-19 наблюдались значительно более высокие сывороточные маркеры воспаления, с более частым повышением уровня ферритина более чем в 4 раза от нормы и уровнями СРБ более чем в два раза от нормы. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и инсультом были выявлялись лимфопения, повышение ЛДГ [96].

Более того, маркеры воспаления, например, С-реактивный белок и фибриноген, являются независимыми факторами риска ишемического инсульта и могут также предрасполагать к атеросклерозу и дисфункции эндотелия, которые могут усугубляться инфекционным процессом [64]. СРБ также являлся показателем, который возможно использовать для прогнозирования тяжести заболевания. В исследовании Т. Wijeratne и соавт., [166], наблюдалась тенденция к тому, что пациенты с хорошим исходом имеют более низкий уровень СРБ и ферритина в сыворотке по сравнению с пациентами, которые умерли или оставались в критическом состоянии. Помимо прогнозирования тяжести и смертности, СРБ имел прогностическое значение при определении того, каким пациентам в конечном итоге потребуется искусственная вентиляция легких [143]. В опубликованной литературе отмечается, что повышение СРБ связано с неблагоприятными исходами у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [126].

Еще одним важным маркером у таких пациентов является ферритин. Гиперферритинемия, которая отражает повышение иммунологической реактивности, также была связана с увеличением смертности в публикациях,

связанных с инфекцией SARS-CoV-2 [139]. Данный маркер свидетельствует об активации макрофагов и ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к повреждению органов-мишеней [98]. Согласно T. Carbonell и соавт. [35], у пациентов с острым инсультом данный белок потенциально может усугубить железозависимый окислительный стресс, что может привести к дальнейшему неврологическому ухудшению. Дополнительные воспалительные последствия инфекции SARS-CoV-2 и ишемического инсульта являются вероятными причинами гиперферритинемии при инсультах, связанных с SARS-CoV-2.

Коагулопатия, связанная с SARS-CoV-2, является причиной различных тромботических событий, связанных с летальным исходом. Коронавирусная инфекция COVID-19, описанная как фибринолитическое «выключение», способствует про- и гиперкоагуляционным состояниям, приводящим к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдрому), микротромбам и другим венозным и артериальным тромбозам [56]. D-димер и фибриноген признаны важными биомаркерами тяжести коагулопатии у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [152].

У пациентов с тяжелым COVID-19 также были значительно более высокие маркеры гиперкоагуляции, при этом уровни D-димера чаще превышали норму в 4 раза [96]. Состояние гиперкоагуляции, о чем свидетельствуют повышенные уровни D-димера, не только увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, но также является независимым предиктором плохого прогноза и смертности [170]. Повышение этих биомаркеров, особенно на ранних стадиях заболевания, требует скрининга тромбоэмболических осложнений [88].

## **Лечение**

**Тромболитическая терапия.** Единственным методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, является реканализация церебральной артерии



(внутривенный тромболитический и тромбэкстракция). Ее целью является восстановление кровотока в участке головного мозга с критическим дефицитом кровоснабжения, но еще не потерявшем жизнеспособность [8]. Рекомендуется проведение внутривенной тромболитической терапии, путем введения алтеплазы для пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 4,5 часов после возникновения симптомов ишемического инсульта [8]. Однако коронавирусная инфекция COVID-19 внесла свои коррективы, помимо увеличения ишемических инсультов в структуре ОНМК, увеличилось количество человек, принимающих антикоагулянты в дозе профилактирующей венозные тромбозы, согласно временным методическим рекомендациям, которые не уменьшают риски кардиоэмболических инсультов, но и ограничивают проведение системной тромболитической терапии. Применение эндоваскулярных методов лечения ишемического инсульта требует четкого междисциплинарного взаимодействия, высокого уровня подготовки медицинских кадров, быстрой и координированной работы всех членов «инсультной бригады» на каждом этапе оказания помощи от двери до операционной или до блока интенсивной терапии. При помощи данных методов появилась возможность восстановить кровоток в закрытом сосуде и предотвратить необратимое повреждение мозга

Что касается ОНМК у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, то лучшее понимание лежащей в основе патофизиологии тромботических осложнений COVID-19 имеет первостепенное значение для оптимизации первичной и вторичной профилактики.

Вполне вероятно, что в развитии инсульта, связанного с COVID-19, участвуют несколько механизмов, и, возможно, в разной степени в зависимости от подтипа инсульта. В то время как гиперкоагуляция и кардиоэмболия обуславливают лечение на основе антикоагулянтов, усиленная активация тромбоцитов требует назначения ингибиторов агрегации тромбоцитов. Согласно отечественным Клиническим рекомендациям, в зависимости от клинической ситуации, для вторичной

профилактики ОНМК должны использоваться как антиагреганты, так и антикоагулянты [8].

**Антиагрегантная терапия.** Пациентам любого возраста с верифицированным диагнозом ишемического инсульта рекомендуется назначение ингибитора агрегации тромбоцитов – ацетилсалициловой кислоты в первые 24 - 48 часов от появления первых симптомов ишемического инсульта, с целью ранней профилактики повторного ОНМК по ишемическому типу и снижения риска летальности [8].

**Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения пациенты с высоким риском эмболии сердечного происхождения должны получать антикоагулянтную терапию. Рекомендуется пациентам любого возраста, перенесшим кардиоэмболический ишемический инсульт даже при синусовом ритме – длительная терапия препаратами антагонистами витамина К, прямыми ингибиторами тромбина и прямыми ингибиторами фактора Ха с целью вторичной профилактики ишемического инсульта и системных эмболий [8].

Как уже упоминалось, согласно литературе, случаи инсульта при COVID-19 имели выраженный неврологический дефицит с тяжелым течением, и авторы приведенных исследований связывали развитие тромбоза крупных артерий с коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией, возникающей при COVID-19. С учетом существующей парадигмы гиперкоагуляция при COVID-19 может приводить к быстрому клиническому ухудшению у пациентов с COVID-19 и быть связана, в том числе, с развитием острой цереброваскулярной патологии. В связи с чем, раннее назначение антикоагулянтной терапии оправдано у пациентов с этой патологией, а при возникновении внутригоспитального ишемического инсульта показания к системной тромболитической терапии имеют дополнительное патогенетическое обоснование [2].

Согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции COVID-19, назначение

низкомолекулярных гепаринов (НМГ)/фондапаринукса натрия, как минимум, в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки. При недоступности НМГ/фондапаринукса натрия или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина [3].

Таким образом, оптимальная антитромботическая стратегия для первичной и вторичной профилактики инсульта еще не установлена и, вероятно, может потребовать подходов, основанных как на антикоагулянтах, так и на основе ингибиторов агрегации тромбоцитов. Это подчеркивает важность необходимости многоцентровых рандомизированных клинических исследований [148].

### **Заключение**

В заключении необходимо отметить, что возникновение инсульта у пациентов с инфекцией COVID-19 встречается редко, но представляет собой важный прогностический параметр и является одним из наиболее инвалидизирующих заболеваний, сопутствующих коронавирусной инфекции COVID-19. Одними из самых важных литературных данных являются данные, свидетельствующие о том, что ишемический инсульт может возникать на ранних стадиях заболевания, может поражать пациентов более молодых возрастных групп без сопутствующих заболеваний, вызывая окклюзию крупных сосудов, что обусловлено дисфункцией эндотелия, воспалением и гиперкоагуляцией. Учитывая то, что многие пациенты с COVID-19 имеют традиционные факторы риска инсульта, специалисты здравоохранения должны проявлять бдительность в отношении увеличения числа инсультов у пациентов с COVID-19 и принимать соответствующие профилактические меры. Кроме того, необходимо проведение клинических исследований относительно антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у таких пациентов и использование результатов данных исследований в реальной клинической практике.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертация выполнялась на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора в рамках научно-исследовательской работы в 2020-2022 гг. по теме «Клинико-патогенетические особенности острых нарушений мозгового кровообращения при новой коронавирусной инфекции». На базе ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина департамента здравоохранения города Москвы (главный врач д.м.н., профессор, академик РАН, главный хирург ДЗ Москвы, заведующий кафедрой хирургии РМАНПО Шабунин А.В.) под наблюдением находилось 406 пациентов из них: 324 пациента, перенесших COVID-19 и группа сравнения 82 пациента с ОНМК без коронавирусной инфекции COVID-19. Проведен анализ структуры всех ОНМК, проходивших лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ в разные периоды, в зависимости от преобладающего штамма COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии. Исследование проводили после одобрения локального этического комитета 8 февраля 2022 г. при полном соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.).

Анализ изменения структуры острых нарушений мозгового кровообращения проводился на основании шкал используемых для оценки тяжести инсульта - шкала инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS), которая представляет собой стандартизированное неврологическое обследование, разработанное в клинических испытаниях новых методов лечения инсульта. Она используется при поступлении для определения возможности пациента для проведения тромболитической терапии, в течение всего пребывания в больнице и через 3 месяца для оценки неврологического восстановления. Шкала инсульта NIHSS коррелирует с исходным объемом инфаркта, церебральной перфузией и функциональным исходом [105, 127]. По степени тяжести пациентов с ОНМК, условно можно

разделить по степени тяжести: легкая 0-4 баллов, 5-15 баллов – средней степени тяжести со значимым неврологическим дефицитом, 16-25 баллов тяжелой степени тяжести и более 26 крайнетяжелая степень.

Модифицированная шкала Рэнкина (mRS) — клинический показатель общей инвалидности — применяется для оценки результатов лечения пациентов с инсультом и в качестве конечной точки и является ценным инструментом для оценки воздействия новых методов лечения инсульта [105,127,119,27].

Анализ проводился в различных возрастных группах по классификации ВОЗ, которая выделяет следующие возрастные группы: 18-44 лет - молодость, 45-59 лет - средний возраст, 60-74 - пожилой возраст, 75-90 - старческий период, 90+ долгожители.

## 2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 5.



Рисунок 5. Дизайн исследования

На первом этапе исследования COVID-19 проведен ретроспективный анализ 6343 медицинских карт стационарного больного пациентов с ОНМК ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ по данным мониторинга инсультной сети ДЗМ с 2019 г. по 2021 г. в разные периоды пандемии COVID-19 в зависимости от преобладающего штамма в сравнении с аналогичным периодом по пандемии.

За период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. (1 период) -2155 пациентов, период с марта 2021 г. по 1 февраля 2021 г. (2 период)- 1875 пациентов в сравнении с аналогичным периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (период до пандемии) – 2313 пациентов на базе данных регионального сосудистого центра ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ.

На базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина с 29 апреля 2020 г. по 07 июля 2020 г. работал COVID-центр. Всего за данный период было пролечено 751 пациент с коронавирусной инфекцией COVID-19, 52 пациента, с ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции, что составило 7%. На втором этапе проведен анализ данных медицинских карт 52 пациентов, проходивших лечение в COVID-центре ГКБ имени С.П. Боткина, с ОНМК в остром периоде новой коронавирусной инфекции в ГКБ имени С.П. Боткина в марте-июне 2020 г. Средний возраст  $76,2 \pm 1,7$

Пациенты были разделены на группы, согласно действующим на момент исследования Временным методическим рекомендациям 7 от 03.06.2020 г., по степени тяжести: Легкое течение: Т тела  $< 38$  °С, кашель, слабость, боли в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения. Среднетяжелое течение: Т тела  $> 38$  °С, ЧДД  $> 22$ /мин, одышка при физических нагрузках, изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1-2), SpO<sub>2</sub>  $< 95\%$ , СРБ сыворотки крови  $> 10$  мг/л. Тяжелое течение: ЧДД  $> 30$ /мин, SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$ , PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  мм рт. ст. Снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час), изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4), лактат артериальной крови  $> 2$  ммоль/л, qSOFA  $> 2$  балла. Крайне тяжелое течение: ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные

для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 4) или картина ОРДС.

После закрытия COVID-19-центра ГБУЗ ГKB имени С.П Боткина ДЗМ, продолжено наблюдение за пациентами поступающими с ОНМК в стационар в 2020-2022 году с ОНМК ассоциированным с коронавирусной инфекцией COVID-19 в разные периоды инфекционного процесса: в группу исследования вошли 272 пациентов, из них 42 пациента, средний возраст  $70 \pm 2,1$  в остром периоде инфекции, и 230  $64 \pm 0,9$  лет в периоде рековалесценции.

Группа сравнения - 84 пациента, средний возраст  $69 \pm 1,5$  лет, проходившие лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ ГKB имени С.П. Боткина ДЗМ в период с 2020 г.-2022г. В нее вошли больные с острыми нарушениями мозгового кровообращения без коронавирусной инфекции COVID-19.

Третьим этапом проведен анализ патоморфологических изменений отдельных органов и тканей у умерших пациентов в периоде рековалесценции коронавирусной инфекции COVID-19. Выполнено патоморфологическое исследование различных органов и тканей у 15 пациентов  $69,4 \pm 4,1$  лет умерших от ОНМК в периоде рековалесценции COVID-19 в сравнении с 10 умершими пациентами  $74,2 \pm 3,1$  лет без коронавирусной инфекции.

На четвертом этапе проводилось исследование генетических полиморфизмов у пациентов с ишемическими инсультами, ассоциированными с коронавирусной инфекцией COVID-19 в разные периоды инфекционного процесса. Проведен анализ генетических полиморфизмов у 141 пациента с ОНМК ассоциированным с коронавирусной инфекцией COVID-19  $59,45 \pm 10,46$  в разные периоды инфекционного процесса и сравнение полученных данных с исследованиями, проведенными ранее и популяционным контролем.

## 2.2. Общая характеристика исследуемых групп

Пациенты были разделены на следующие группы (Таблица 1):

Таблица 1. Группы исследования

| 1 группа<br>(n=94)   | 2 группа<br>(n=230)   | 3 группа<br>(n=82)   |
|--|---|--|
| Пациенты с ОНМК и COVID-19, подтвержденным методом ПЦР, данными КТ органов грудной клетки. | Пациенты с ОНМК, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с известной датой заболевания.<br><br>Пациенты с ОНМК, после бессимптомно течения COVID-19 с высоким титром антител (IgG, IgM) без иммунопрофилактики. | Пациенты с ОНМК без коронавирусной инфекции COVID-19 и иммунопрофилактики коронавирусной инфекции COVID-19 |

Критериями исключения пациентов из исследования были: неподтвержденная коронавирусная инфекция COVID-19, пациенты моложе 18 лет.

В результате исследования удалось выявить риски развития ОНМК в периоде реконвалесценции, определить группу риска, и разработать алгоритм наблюдения.

## 2.3. Методы исследования

### **Клинико-эпидемиологические, лабораторно-инструментальные и молекулярно-биологические методы исследования**

Комплексное обследование пациентов включало в себя: сбор анамнеза болезни, объективный осмотр, рентгенологические обследования: компьютерная томография головного мозга, компьютерная томография органов грудной полости, магниторезонансная томография головного мозга,



лабораторные исследования (клинический анализ крови, коагулограмма, D-димер, определение уровня IgG, биохимии крови, исследование генетических полиморфизмов), инструментальные методы исследований: ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭХО-кардиография, ЭКГ мониторинга по Холтеру, СМАД).

Диагноз коронавирусная инфекция COVID-19 был выставлен на основании временных методических рекомендаций, действовавших на момент исследования [4] при наличии клинических проявлений, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ) или обзорной рентгенографии органов грудной клетки и / или положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 в отделяемом носо-ротоглотки с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от клинических проявлений.

Оценка изменений в легких проводилась с помощью КТ, выполненной на аппарате TOSHIBA Aquilion Prime 160, в первые двое суток после определения вируса SARS-CoV-2 ПЦР-тестом. При повторном исследовании учитывалось наиболее тяжелое поражение легочной ткани. Определение объема поражения легких по степеням проводилось с помощью «Эмпирическая» визуальная шкала, согласно временным клиническим рекомендациям [4], где КТ 1 – это поражение менее 25% легочной ткани, КТ 2 – 25–50%, КТ 3 – 50–75%, КТ 4 – более 75% поражения легочной ткани.

Для обработки данных использовались программы «Microsoft Excel» и IBM SPSS 22 Statistics Base. Достоверность разницы полученных результатов оценивалась с помощью критерия Стьюдента при  $t > 1,96$ . В случае распределения, отличающегося от нормального, или небольшой выборки, результаты представляли, как медиану и интерквартильный интервал. Отличия между величинами в двух группах оценивали по критерию Манна-Уинта, связь между показателями рассчитывали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Объем проведенных исследований представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Методы и объем проведенных исследований

| Направление исследования                                | Методы и материалы   | Объем исследования |
|---|--|--------------------|
| Сбор жалоб и анамнеза<br>(в том числе по данным<br>ЕКМ) | Пациенты с COVID-19 и<br>ОНМК  | 324чел.            |
|   | Пациенты с ОНМК без<br>COVID-19  | 82чел.             |
| Физикальный осмотр                                      | Общий осмотр,<br>неврологический осмотр,<br>ИМТ  | 406чел.            |
| Работа с медицинской<br>документацией                   | Медицинская карта<br>стационарного больного  | 406карт            |
|   | Внесение данных в<br>мониторинг городской<br>инсультной сети г.<br>Москвы и его анализ по<br>данным медицинских карт<br>стационарного больного   | Все случаи         |
| Общие лабораторные<br>исследования                      | Клинический анализ крови   | 406/800            |
|   | Биохимический анализ<br>крови (общий белок,<br>ферритин, СРБ, глюкоза,<br>холестерин, ЛПНП,<br>ЛПВП, Триглицериды,<br>АЛТ, АСТ, ЛДГ,<br>ЩФ, КФК) | 406чел./620проб    |
|   | Коагулограмма (АЧТВ,<br>Фибриноген,<br>протромбин, МНО) D-   | 406чел./511проб    |

|  |   |                  |
|--|---|------------------|
|  | димер   |                  |
|  | Определение IgG к SARS-Cov2   | 406чел./406проб  |
| Молекулярно-биологическое исследование | Определение однонуклеотидных полиморфизмов методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени (rs 702553 (PDE4D), rs1537378 (CKDKN2B-AS1),rs 556512 (CDC5L), rs 16998073 (FGF5) | 141чел./141проб  |
| Инструментальные методы                | Измерение АД, ЧСС, сатурации O2   | 406чел./812проб  |
|  | Компьютерная томография головного мозга   | 406чел./630 проб |
|  | Магнито-резонансная томография головного мозга  | 128чел./128проб  |
|  | Компьютерная томография органов грудной клетки  | 406чел./453проб  |
|  | Измерение веса  | 406чел.          |
|  | Суточное мониторирование АД   | 324чел.          |
|  | Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру   | 258чел.          |

|                                       |  |                                 |
|---------------------------------------|--|---------------------------------|
|                                       | Ультразвуковое<br>дуплексное сканирование  | 402чел/402 проб                 |
| Патоморфологическое<br>исследование   | гистологические<br>препараты   | 25<br>умерших/198препара<br>тов |
| Статистическая<br>обработка материала | Статистическая обработка<br>полученных<br>данныхосуществлялась на<br>основании ГОСТ Р<br>50779.21-2004 с<br>использование<br>лицензированной<br>программы Microsoft<br>Excel, с применением е-<br>критерия Стьюдента,<br>используя критерий $\chi^2$ ,<br>отношения шансов с 95%<br>доверительным<br>интервалом. | Все показатели                  |
|                                       | Данные молекулярно-<br>биологического<br>исслеования<br>анализировали в среде К с<br>использованием<br>встроенных функций и<br>специализированных<br>пакетов SNPassoc, с<br>использованием поправки<br>Холма-Бонферрони.   | Все показатели                  |

### **Клинические методы**

Проводился сбор анамнестических данных у пациентов групп наблюдения, оценивались наличие лихорадки, общесоматический статус, выраженность катарального синдрома и всего симптомокомплекса COVID-19 в разные периоды заболевания, выполнение КТ легких в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19. Оценивалась тяжесть инсульта по NIHSS при поступлении, тяжесть при выписке по модифицированной шкале Ренкина (mRs), летальность. Уточнялась проводимая терапия первичной и вторичной профилактики острых сосудистых событий в основной группе. Затем производился физикальный осмотр, пальпация, перкуссия аускультация тонов, шумов и ритма сердца, легких с оценкой наличия хрипов и их характера при наличии с использованием стетофонендоскопа. При физикальном осмотре определялся цвет кожных покровов, наличие периферических отеков. Подсчитывалась частота сердечных сокращений за 1 мин и частота дыхательных движений за 1 мин. Неврологический осмотр с использованием неврологического молоточка, иглы, кисточки, камертона и фонарика.

### **Лабораторная диагностика**

Лабораторная диагностика проводилась на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (заведующая отделением лабораторной диагностики Э.Б. Емельянова). Выполнены: клинический анализ крови с использованием гематологического анализатора Sysmex XN 2000 по унифицированной методике с использованием реактивов фирмы-производителя, страна-производитель Япония. Материал исследования - венозная кровь, полученная в результате пункции периферической вены в объеме 4 мл в вакуумную пробирку с ЭДТА. В анализе крови оценивались показатели уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ (стандартные референсные значения показателей). Пациентам

выполнены биохимические анализы крови при помощи автоматического биохимического анализатора модульного типа Beckman Coulter серии AU5800, производство США, набор реактивов производителя, гликемическая раскладка), среди которых: глюкоза (4,1- 5,9 ммоль\л), ферритин (10 – 120 мкг\л), общий белок (66 – 83 г\л), Среактивный белок (0-5 мг\л). Материалом исследования - венозная кровь в объеме 10 мл, полученная при пункции периферической вены в вакуумную пластиковую пробирку с активатором свертывания. Исследовалась коагулограмма (анализатор Instrumentation Laboratory ACL TOP 750 с использованием оригинальных реактивов, производство Италии). Материалом исследования – венозная кровь пациента, полученная при пункции периферической вены в вакуумную пробирку с цитратом натрия 3,2% в объеме 2,7 мл. Референсные значения исследуемых показателей: протромбин 70-120%, МНО 0,7- 1,2, АЧТВ 25,4 – 36,9 с, фибриноген 2,3 – 4,9 г\л, Д-димер 0-243 нг\мл. Оценку постинфекционного иммунитета после COVID-19 проводили при помощи метода ИФА, путем определения концентрации специфических антител классов IgG к SARS-CoV2 в ед/мл с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Mindray (производство Китай). В работе использовались коммерческие тест-системы. Исследование проводилось по инструкциям производителя.

Изучение генетических полиморфизмов Исследование проводилось на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора научной группой разработок новых методов выявления генетических полиморфизмов (руководитель, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Миронов К. О.). Для исследования была использована венозная кровь в объеме 5 мл, полученная путем пункции периферической вены на верхней конечности в пластиковую пробирку «Vacutainer®» с ЭДТА. До исследования образцы хранились при температуре – 20°C. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось стандартным методом 53 фенольнохлороформной экстракции. Исследование анализируемых полиморфизмов осуществлялось методом полимеразной

цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (Real-time PCR) на приборе «Rotor-Gene» – модели «6000». Прибор производства компании «Corbett Research Pty Ltd.», страна-производитель Австралия.

Патоморфологическое исследование проводилось на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (и.о. заведующего патолого-анатомическим отделением Тинькова И.О.) Проведена макро- и микроскопические исследования головного мозга, легких, брахецефальных артерий, почек, печени. Микроскопическое исследование проведено с использованием микроскопа Zeiss Axio Scope.A1. Сканирование препаратов проводилось при помощи сканирующего микроскопа 3 DHISTECH Panoramic DESK.

#### **2.4. Методы статистической обработки материала**

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионных программ Microsoft Excel на основании ГОСТ Р 50779.21-2004. Вычисление и анализ порядковых и количественных данных были включены в статистический анализ. Проводилось вычисление стандартного отклонения (SD), ошибки среднего ( $m$ ), медианы (Me), 95% доверительного интервала (ДИ) и значений среднего арифметического ( $M$ ) в соответствии с задачами исследования. Расчет значений выборочной доли ( $W$ ) в процентах (%), ее стандартной ошибки (SE) в процентах (%) применялись для оценки качественных переменных. После проверки соответствия распределения нормальному, с использованием критерия  $\chi^2$ , было проведено сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , при этом оценку разности осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента [12].

Отношение шансов вычисляли по следующей формуле:

$$\frac{A * D}{B * C}$$

где OR – отношение шансов, A – параметр наличия исхода и фактора риска, B – параметр отсутствия исхода и наличие фактора риска, C – параметр

наличия исхода и отсутствия фактора риска, D– параметр отсутствия исхода и фактора риска [15].

Оценка статистической значимости отношения шансов вычисляли путем установления границ 95% доверительного интервала для верхней границы:

$$e \ln(OR) + 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

и для нижней границы:

$$e \ln(OR) - 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

Данные, полученные в ходе исследования, анализировали в среде R [156] с использованием встроенных функций и специализированных пакетов: для поиска ассоциации и расчёта отношения шансов (ОШ) – SNPassoc [72]. Статистически значимыми считали результаты исследований при  $p < 0,05$ .

Для коррекции ошибки при множественном сравнении использовали поправку Холма-Бонферрони.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Динамика изменений структуры острых нарушений мозгового кровообращения в различные периоды пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

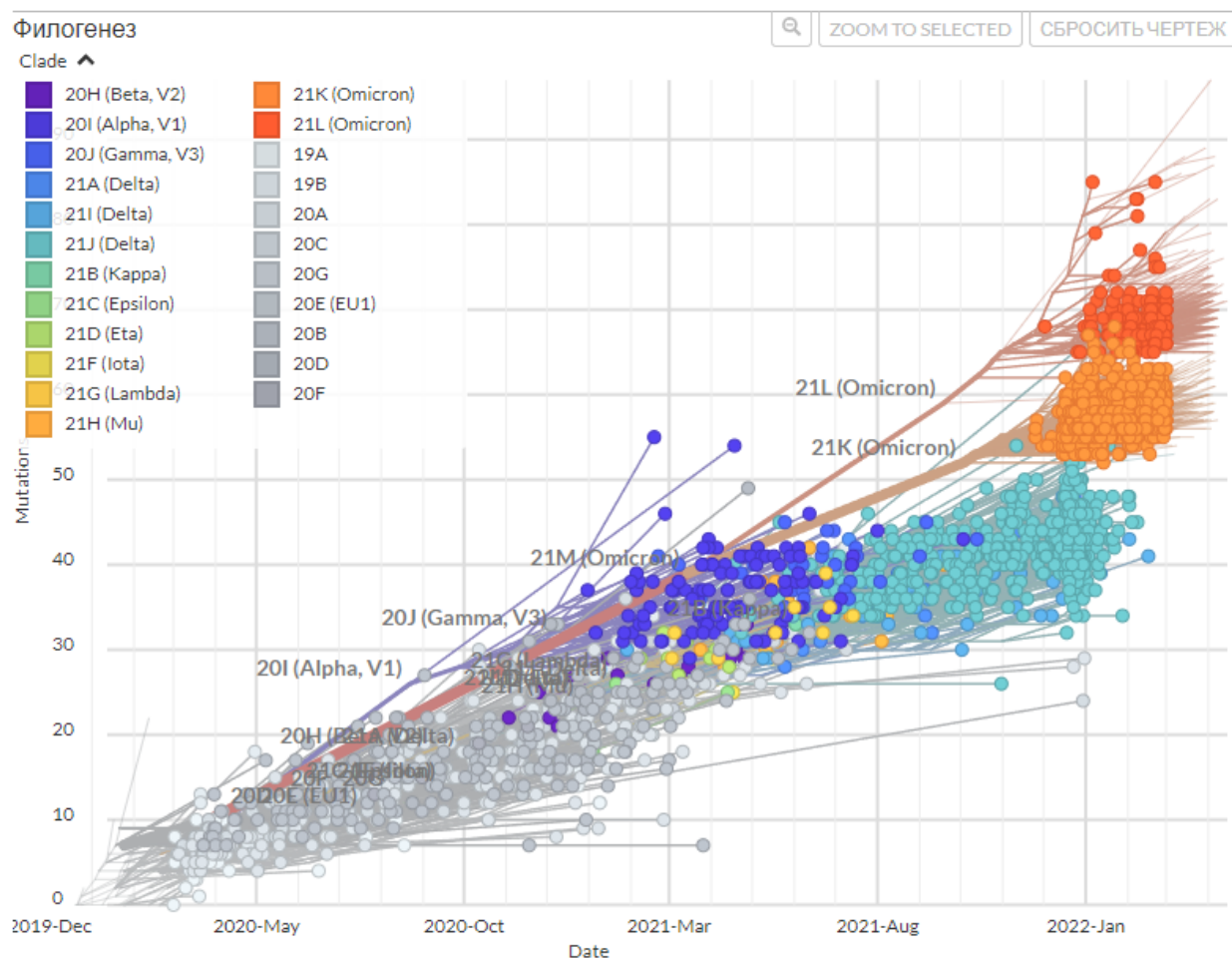


Рисунок 6. Диаграмма доминирующих штаммов построена на сайте: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global> [The diagram of dominant strains shown on website <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>]

На основании данных регионального сосудистого центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ было изучено, как влияет COVID-19 на течение инсульта в различные периоды пандемии.

Всего было проанализировано 6343 медицинских карт на основании статистических данных регионального сосудистого центра ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ, распределенные на периоды, из них:

2313 медицинских карт (34,9%) стационарного больного пациентов с ОНМК – период до пандемии COVID-19 с марта 2019 г. по февраль 2020 г. мужчины - 1120, женщины – 1193.

2155 медицинских карт(32,6%) - 1 период с марта 2020 года по февраль 2021 г.- период возможных последствий доминирующего альфа штамма SARS-CoV-2, 1071 мужчин и 1084 женщин.

1875 медицинских карт стационарного больного пациентов с ОНМК (28,3%)- 2 период с марта 2021 г. по 01 февраля 2022 г. – период возможных последствий влияния доминирующего штамма: SARS-CoV-2 дельта - мужчины - 907 и женщины - 968.

В структуру ОНМК включены геморрагические инсульты (ГИ) (субарахноидальные (САК), внутримозговые (ВМК), внутривентрикулярные и другие внутричерепные кровоизлияния (ДВЧК)), ишемические инсульты (ИИ) (инфаркт головного мозга) и транзиторные ишемические атаки (ТИА), тромбоз мозговых синусов и венозной системы (ТВС) с развитием венозных инфарктов (Таблица 3).

Таблица 3. Динамика структуры ОНМК по периодам

| периоды<br>ОНМК                | 2019-2020 гг.<br>(период до пандемии) |      | 2020-2021 гг.<br>(1 период) |      | р1-р2  | 2021-2022 гг.<br>(2 период) |      | р2-р3  |
|--------------------------------|---------------------------------------|------|-----------------------------|------|--------|-----------------------------|------|--------|
|                                | Количество<br>пациентов               | %    | Количество<br>пациентов     | %    |        | Количество<br>пациентов     | %    |        |
| Геморрагический инсульт        | 312                                   | 13,5 | 268                         | 12,4 | р>0,05 | 212                         | 11,3 | р>0,05 |
| Ишемический инсульт            | 1661                                  | 71,8 | 1594                        | 74,0 | р>0,05 | 1462                        | 77,9 | р<0,05 |
| Транзиторная ишемическая атака | 340                                   | 14,7 | 291                         | 13,5 | р>0,05 | 190                         | 10,1 | р<0,05 |
| Тромбоз венозной системы       | 0                                     | 0    | 2                           | 0,1  | р>0,05 | 11                          | 0,6  | р<0,05 |
| всего                          | 2313                                  | 100  | 2155                        | 100  |        | 1875                        | 100  |        |

Из Таблицы 3 видно, что доля ишемических инсультов (ИИ) увеличивается, во 1 периоде на 2,2% (р>0,05), а во 2 периоде на 6,1% (р<0,05) по сравнению с периодом до пандемии, за счет уменьшения количества

геморрагических инсультов на 2,2% ( $p < 0,05$ ) и транзиторных ишемических атак на 4,6% ( $p < 0,05$ ).

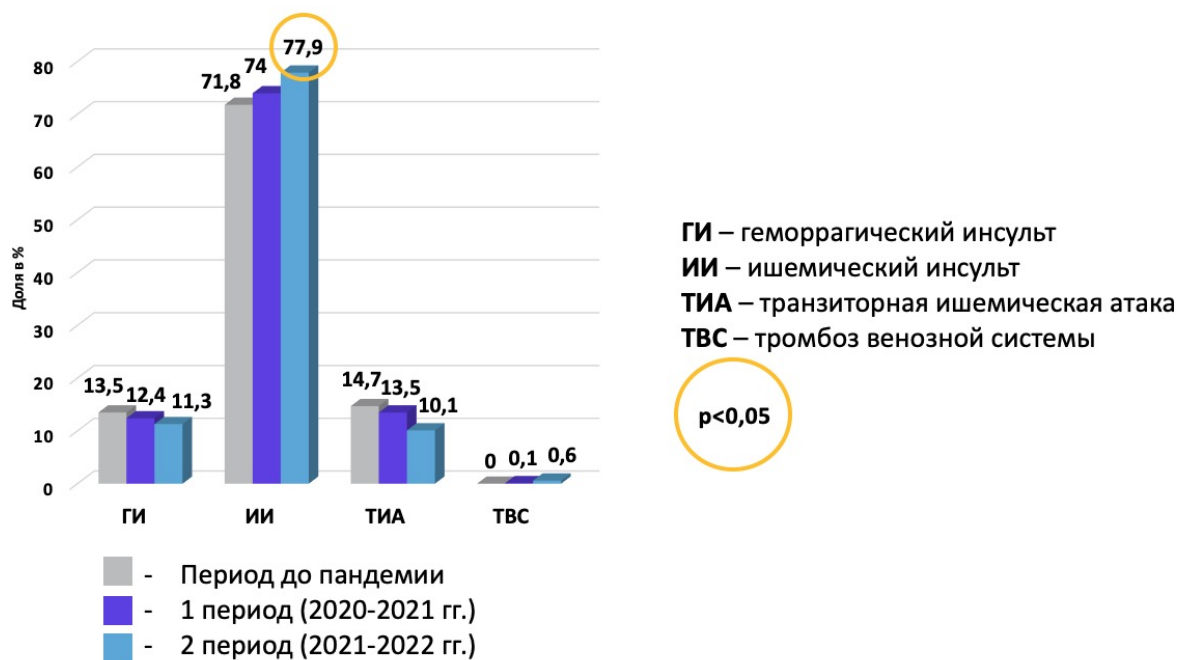


Рисунок 7. Структура острых нарушений мозгового кровообращения по периодам до пандемии и в периодах пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

Сравнивая динамику ОНМК в различные периоды, распределив все случаи в зависимости от пола, получили, что доля ишемических инсультов в структуре ОНМК увеличивается во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, как среди мужчин, так и среди женщин.

Таблица 4. Динамика структуры ОНМК по полу в различные периоды

| Периоды ОНМК                   | 2019-2020 гг. (период до пандемии) |       |       | 2020-2021 гг. (1 период) |       |       | 2021-2022 гг. (2 период) |        |       |
|--------------------------------|------------------------------------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|--------------------------|--------|-------|
|                                | М                                  | Ж     | Всего | М                        | Ж     | Всего | М                        | Ж      | Всего |
| Геморрагический инсульт        | 184                                | 128   | 312   | 159                      | 109   | 268   | 108                      | 104    | 212   |
|                                | 16,4%                              | 10,7% |       | 14,8%                    | 10,1% |       | 11,9%                    | 10,7%* |       |
| Ишемический инсульт            | 794                                | 867   | 1661  | 784                      | 810   | 1594  | 713                      | 749    | 1462  |
|                                | 70,8%                              | 72,8% |       | 73,2%                    | 74,7% |       | 78,6%                    | 77,4%* |       |
| Транзиторная ишемическая атака | 139                                | 201   | 340   | 139                      | 152   | 291   | 87                       | 103    | 190   |
|                                | 12,4%                              | 16,8% |       | 13,0%                    | 14,0% |       | 9,6%                     | 10,6%* |       |
| Тромбоз венозной               | 0                                  | 0     | 0     | 0                        | 2     | 2     | 2                        | 9      | 11    |

|         |  |  |  |  |      |  |      |       |  |
|---------|--|--|--|--|------|--|------|-------|--|
| системы |  |  |  |  | 0,2% |  | 0,2% | 0,9%* |  |
|         |  |  |  |  | 1120 |  | 1193 | 2313  |  |

\* $p(p1-p3) < 0,05$

Из Таблицы 3 видно, доля геморрагических инсультов среди женщин осталась прежней во всех трех периодах. Увеличение доли ишемических инсультов на 1,9% ( $p > 0,05$ ) во втором периоде по сравнению с периодом до пандемии и на 5,4% ( $p < 0,0$

5) в 3 периоде, произошло за счет снижения доли транзиторных ишемических атак (ТИА) на 6,2% ( $p < 0,05$ ) в 3 периоде и на 1,8% ( $p > 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению 1 периодом.

Среди мужчин доля геморрагических инсультов уменьшилась в 1 периоде на 1,6% ( $p > 0,05$ ) по сравнению с периодом до пандемии и на 4,5% ( $p < 0,05$ ) меньше во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии. Доля ишемических инсультов среди мужчин увеличилась в 1 периоде на 2,4% ( $p > 0,05$ ), и во 2 периоде на 8,2% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Среди женщин доля ишемических инсультов увеличилась за счет уменьшения доли транзиторных ишемических атак, достоверно ниже во 2 периоде на 6,2% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с периодом до пандемии.

Таблица 5. Динамика структуры геморрагических инсультов по периодам

| Периоды                             | 2019-2020 гг.<br>(1 период) |      | 2020-2021 гг.<br>(2 период) |      | p1-p2      | 2021-2022 гг.<br>(3 период) |      | p2-p3      |
|-------------------------------------|-----------------------------|------|-----------------------------|------|------------|-----------------------------|------|------------|
|                                     | Кол-во                      | %    | Кол-во                      | %    |            | Кол-во                      | %    |            |
| Геморрагические инсульты            |                             |      |                             |      |            |                             |      |            |
| Субарахноидальное кровоизлияние     | 18                          | 5,8  | 31                          | 11,6 | $p < 0,05$ | 29                          | 13,7 | $p < 0,05$ |
| Внутричерепное кровоизлияние        | 259                         | 83,0 | 200                         | 74,6 | $p < 0,05$ | 166                         | 78,3 | $p < 0,05$ |
| Другие внутримозговые кровоизлияния | 35                          | 11,2 | 37                          | 13,8 | $p > 0,05$ | 17                          | 8,0  | $p < 0,05$ |

|       |     |     |     |     |  |     |     |  |
|-------|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|--|
| Всего | 312 | 100 | 268 | 100 |  | 212 | 100 |  |
|-------|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|--|

Из Таблицы 5 видно, что уменьшилась доля внутримозговых кровоизлияний в 1 периоде на 8,4% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с периодом до пандемии, и на 4,7% ( $p > 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии COVID-19. Количество субарахноидальных кровоизлияний так же увеличилось: на 5,8% ( $p < 0,05$ ) в 1 периоде и на 7,9% ( $p < 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Доля субарахноидальных кровоизлияний в структуре геморрагических инсультов в 1 и 2 периодах значительно превышала долю субарахноидальных кровоизлияний в периоде до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (Рисунок 8).

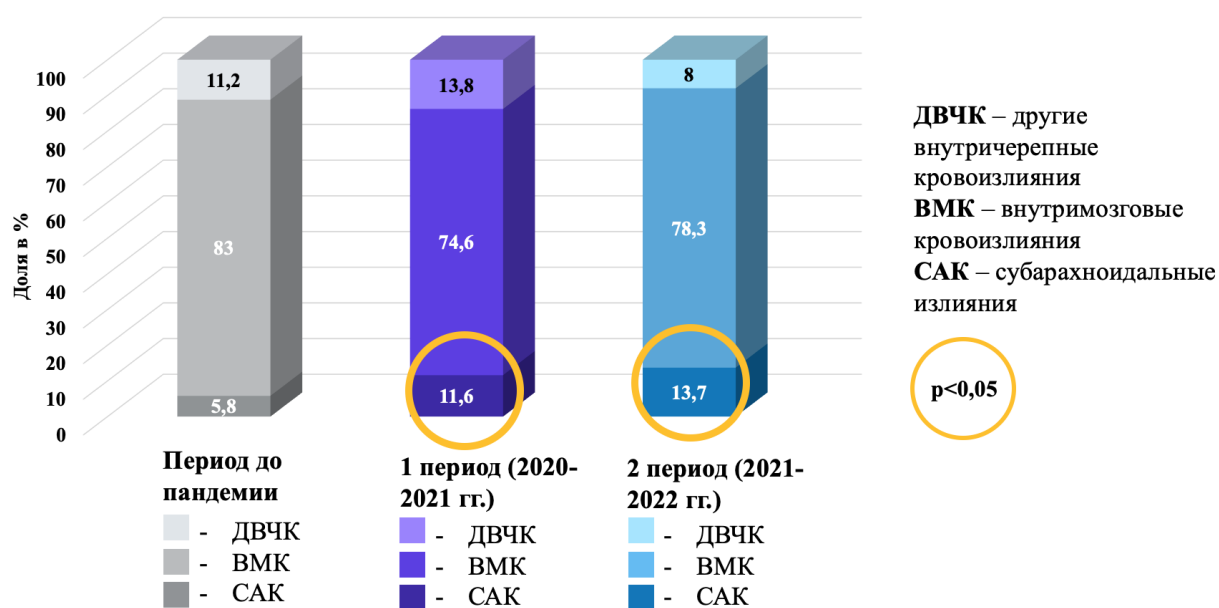


Рисунок 8. Структура геморрагических инсультов до пандемии и в периодах пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

Были изучены патогенетические подтипы ишемических инсультов (ИИ) в соответствии с этиологической классификацией TOAST (Плацебо-контролируемое многоцентровое исследование Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment в 1993 г.).

Согласно этой классификации ишемические инсульты распределяются между основными подтипами атеротромботический (атеросклеротическая болезнь крупных артерий), кардиоэмболический (основная причина фибрилляция предсердий, также клапанные пороки, протезированные клапаны), лакунарный (окклюзия артерий мелкого калибра), другие уточненные причины, такие как: доказанная тромбофилия, гипергомоцистеинемия, болезнь Фабри, диссекции артерий и др., в случае, когда не удастся выявить причину данного инсульта или выявляется две и более причин, тогда данный инсульт относят к неуточненному подтипу [142,20,45].

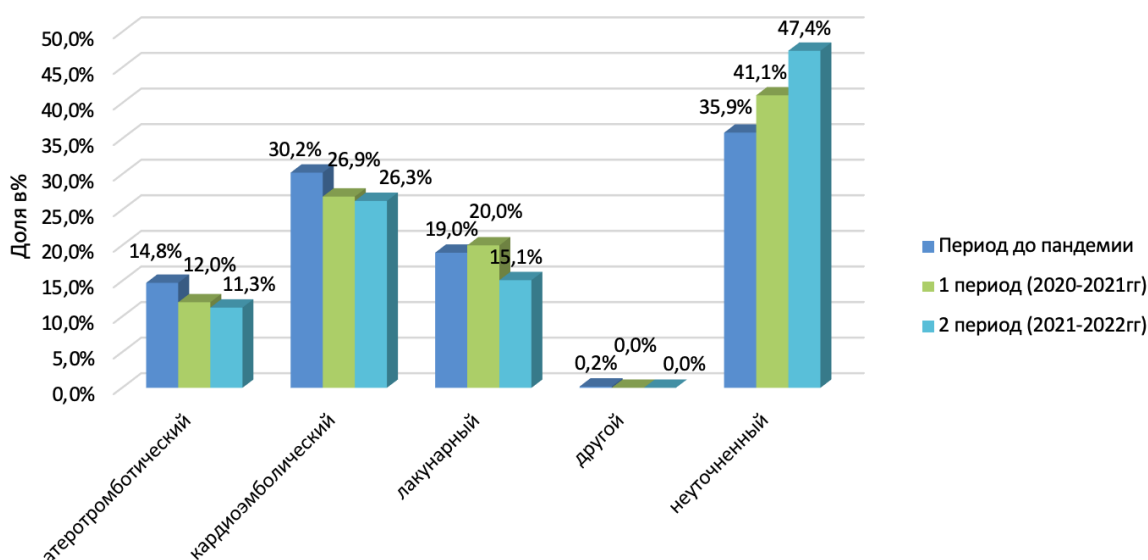


Рисунок 9. Структура ишемических инсультов по патогенетическим подтипам в разные периоды

Проанализировав все случаи ишемических инсультов, распределив по патогенетическим вариантам в сравнении 2019-20гг (период до пандемии), 2020-21 гг. (1 период) и 2021-22 гг. (2 период), получилось, что в период пандемии уменьшилась доля атеротромботического подтипа на 4,3% ( $p < 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии на 3,5% ( $p < 0,05$ ) в 1 периоде по сравнению с периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Доля лакунарных инсультов достоверно уменьшилась на 3,9%

( $p < 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии. Так же достоверно уменьшилась доля кардиоэмболических подтипов ишемического инсульта на 3,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с периодом до пандемии и на 3,9% ( $p < 0,05$ ) во 2 периоде (Рисунок 9).

На Рисунке 9 видно, что увеличилась доля неуточненных подтипов ишемических инсультов в период пандемии в 1 периоде на 5,2% ( $p < 0,05$ ) и на 7,5% ( $p < 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Таким образом, в период пандемии коронавирусной инфекции достоверно увеличилась доля неуточненных патогенетических подтипов ишемического инсульта.

Статистическая обработка всех случаев ишемического инсульта, проводилась при распределении по возрастным группам и полу. При анализе данных установлено, что прослеживается изменения структуры ишемического инсульта во всех возрастных группах, 1-го и 2-го периодов пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии. Отмечаются так же различия в структуре ишемического инсульта в 1 периоде относительно 2 периода (Таблица 6).

Таблица 6. Динамика структуры ишемических инсультов по подтипам в зависимости от пола и возраста по периодам.

| Подтип  | Возраст, период | Атеро-тромботический | Кардиоэмболический | Лакунарный | Другой | Неуточненный | Всего |
|---------|-----------------|----------------------|--------------------|------------|--------|--------------|-------|
| Мужчины |                 |                      |                    |            |        |              |       |
|         | до пандемии     | 3                    | 4                  | 21         | 0      | 41           | 69    |
|         |                 | 4,3%                 | 5,8%               | 30,4%      |        | 59,4%        |       |
|         | 1               | 3                    | 3                  | 8          | 0      | 23           | 37    |
|         |                 | 8,1%                 | 8,1%               | 21,6%      |        | 62,2%        |       |
|         | 2               | 3                    | 4                  | 14         | 0      | 24           | 45    |
|         |                 | 6,7%                 | 8,9%               | 31,1%      |        | 53,3%        |       |
|         | до пандемии     | 26                   | 23                 | 47         | 2      | 75           | 173   |
|         |                 | 15,0%                | 13,3%              | 27,2%      | 1,2%   | 43,4%        |       |
|         | 1               | 25                   | 24                 | 48         | 0      | 97           | 194   |
|         |                 | 12,9%                | 12,4%              | 24,7%      |        | 50,0%        |       |
|         | 2               | 22                   | 23                 | 49         | 0      | 96           | 190   |
|         |                 | 11,6%                | 12,1%              | 25,8%      |        | 50,5%        |       |

|                |             |       |       |       |      |       |     |
|----------------|-------------|-------|-------|-------|------|-------|-----|
| 60 - 74        | до пандемии | 79    | 89    | 68    | 0    | 125   | 361 |
|                |             | 21,9% | 24,7% | 18,8% |      | 34,6% |     |
|                | 1           | 56    | 77    | 85    | 0    | 135   | 353 |
|                |             | 15,9% | 21,8% | 24,1% |      | 38,2% |     |
|                | 2           | 51    | 69    | 44    | 0    | 141   | 305 |
|                |             | 16,7% | 22,6% | 14,4% |      | 46,2% |     |
| 75 - 90        | до пандемии | 42    | 57    | 24    | 0    | 50    | 173 |
|                |             | 24,3% | 32,9% | 13,9% |      | 28,9% |     |
|                | 1           | 36    | 56    | 19    | 0    | 62    | 173 |
|                |             | 20,8% | 32,4% | 11,0% |      | 35,8% |     |
|                | 2           | 21    | 67    | 10    | 0    | 55    | 153 |
|                |             | 13,7% | 43,8% | 6,5%  |      | 35,9% |     |
| 90+            | до пандемии | 1     | 10    | 1     | 0    | 3     | 15  |
|                |             | 6,7%  | 66,7% | 6,7%  |      | 20,0% |     |
|                | 1           | 0     | 8     | 3     | 0    | 3     | 14  |
|                |             | 0,0%  | 57,1% | 21,4% |      | 21,4% |     |
|                | 2           | 1     | 1     | 0     | 0    | 10    | 12  |
|                |             | 8,3%  | 8,3%  | 0,0%  |      | 83,3% |     |
| <b>Женщины</b> |             |       |       |       |      |       |     |
| 18 - 44        | до пандемии | 1     | 1     | 10    | 0    | 18    | 30  |
|                |             | 3,3%  | 3,3%  | 33,3% |      | 60,0% |     |
|                | 1           | 1     | 3     | 11    | 0    | 17    | 32  |
|                |             | 3,1%  | 9,4%  | 34,4% |      | 53,1% |     |
|                | 2           | 0     | 4     | 7     | 0    | 16    | 27  |
|                |             | 0,0%  | 14,8% | 25,9% |      | 59,3% |     |
| 45 - 59        | до пандемии | 6     | 16    | 31    | 0    | 29    | 82  |
|                |             | 7,3%  | 19,5% | 37,8% |      | 35,4% |     |
|                | 1           | 8     | 11    | 21    | 0    | 43    | 83  |
|                |             | 9,6%  | 13,3% | 25,3% |      | 51,8% |     |
|                | 2           | 5     | 7     | 27    | 0    | 55    | 94  |
|                |             | 5,3%  | 7,4%  | 28,7% |      | 58,5% |     |
| 60 - 74        | до пандемии | 43    | 79    | 56    | 0    | 93    | 271 |
|                |             | 15,9% | 29,2% | 20,7% |      | 34,3% |     |
|                | 1           | 28    | 70    | 62    | 0    | 117   | 277 |
|                |             | 10,1% | 25,3% | 22,4% |      | 42,2% |     |
|                | 2           | 24    | 65    | 44    | 0    | 121   | 254 |
|                |             | 9,4%  | 25,6% | 17,3% |      | 47,6% |     |
| 75 - 90        | до пандемии | 39    | 183   | 49    | 1    | 134   | 406 |
|                |             | 9,6%  | 45,1% | 12,1% | 0,2% | 33,0% |     |
|                | 1           | 26    | 148   | 59    | 0    | 127   | 360 |
|                |             | 7,2%  | 41,1% | 16,4% |      | 35,3% |     |
|                | 2           | 33    | 122   | 21    | 0    | 150   | 326 |
|                |             | 10,1% | 37,4% | 6,4%  |      | 46,0% |     |
| 90+            | до пандемии | 4     | 37    | 7     | 0    | 25    | 73  |
|                |             | 5,5%  | 50,7% | 9,6%  |      | 34,2% |     |
|                | 1           | 7     | 24    | 1     | 0    | 23    | 55  |
|                |             | 12,7% | 43,6% | 1,8%  |      | 41,8% |     |
|                | 2           | 4     | 19    | 4     | 0    | 19    | 46  |
|                |             | 8,7%  | 41,3% | 8,7%  |      | 41,3% |     |



Из Таблицы 6 видно, что изменилась структура ишемических инсультов во всех возрастных группах, в зависимости от возможного влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на динамику структуры ОНМК, учитывая патогенетические варианты по критериям TOAST [20]. Изменения в структуре ишемического инсульта в разных периодах отмечается как среди мужчин так и среди женщин. Увеличение доли неуточненных патогенетических подтипов достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в группах пациентов пожилого и старческого возраста, а среди мужчин и в группе долгожителей ( $p < 0,05$ ). В периоде циркуляции геноварианта коронавируса Дельта (2 период) по сравнению с периодом циркуляции геноварианта Альфа (1 период) отмечается увеличение лакунарных подтипов ИИ у мужчин в возрастной группе лиц от 18 до 44 лет на 10,5% и уменьшение частоты развития неуточненного подтипа инсульта на 11,1%, что может свидетельствовать о повышении роли артериальной гипертензии в развитии ишемического инсульта в молодом возрасте в присутствии коронавирусной инфекции COVID-19. Среди женщин молодого возраста отмечается увеличение доли кардиомболического подтипа в структуре ОНМК по сравнению с периодом до пандемии в первом периоде в 2,8 раз, а в периоде циркуляции геноварианта коронавируса Дельта (2 период) – в 4,5 раза. В эти же периоды в группе пациентов пожилого возраста отмечается уменьшение доли лакунарных инсультов на 7,4% у мужчин и 9,7% у женщин.

Для количественной оценки неврологического дефицита пациентов использована шкала инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS), которая представляет собой стандартизированное неврологическое обследование, разработанное в клинических испытаниях новых методов лечения инсульта. Она используется при поступлении для определения возможности пациента для проведения тромболитической терапии, в течение всего пребывания в больнице и через 3 месяца для оценки неврологического

восстановления. Шкала инсульта NIHSS коррелирует с исходным объемом инфаркта, церебральной перфузией и функциональным исходом [105,127].

Исследование показало, что пациенты при поступлении, имели более тяжелые проявления ОНМК (Таблица 7).

Таблица 7. Структура ОНМК по тяжести при поступлении по NIHSS

| NIHSS баллы        | 18 - 44 |      | 45 - 59 |      | 60 - 74 |       | 75 - 89 |      | 90+  |      | всего |
|--------------------|---------|------|---------|------|---------|-------|---------|------|------|------|-------|
|                    | м       | ж    | м       | ж    | м       | ж     | м       | ж    | М    | ж    |       |
| период до пандемии |         |      |         |      |         |       |         |      |      |      |       |
| 0 - 3              | 84      | 74   | 127     | 89   | 218     | 181   | 93      | 206  | 5    | 23   | 1100  |
|                    | 3,6%    | 3,2% | 5,5%    | 3,8% | 9,4%    | 7,8%  | 4,0%    | 8,9% | 0,2% | 1,0% | 47,6% |
| 4 - 7              | 12      | 5    | 68      | 18   | 114     | 92    | 59      | 109  | 7    | 13   | 497   |
|                    | 0,5%    | 0,2% | 2,9%    | 0,8% | 4,9%    | 4,2%  | 2,6%    | 4,7% | 0,3% | 0,6% | 21,5% |
| 8 – 15             | 20      | 8    | 60      | 31   | 101     | 73    | 59      | 136  | 5    | 35   | 528   |
|                    | 0,9%    | 0,3% | 2,6%    | 1,3% | 4,8%    | 3,2%  | 2,6%    | 5,9% | 0,2% | 1,5% | 22,8% |
| 16 – 24            | 6       | 4    | 8       | 8    | 27      | 15    | 16      | 27   | 1    | 7    | 119   |
|                    | 0,3%    | 0,2% | 0,3%    | 0,3% | 1,2%    | 0,6%  | 0,7%    | 1,2% | 0,0% | 0,3% | 5,1%  |
| 25 и >             | 5       | 0    | 9       | 8    | 7       | 13    | 9       | 16   | 0    | 2    | 69    |
|                    | 0,2%    | 0    | 0,4%    | 0,3% | 0,3%    | 0,6%  | 0,4%    | 0,7% | 0    | 0,1% | 3,0%  |
|                    |         |      |         |      |         |       |         |      |      |      | 2313  |
| 1 период           |         |      |         |      |         |       |         |      |      |      |       |
| 0 - 3              | 61      | 52   | 139     | 95   | 235     | 184   | 101     | 165  | 8    | 12   | 1052  |
|                    | 2,8%    | 2,4% | 6,5%    | 4,4% | 10,9%   | 8,5%  | 4,7%    | 7,7% | 0,4% | 0,6% | 48,8% |
| 4 - 7              | 10      | 5    | 74      | 34   | 117     | 81    | 53      | 105  | 6    | 19   | 504   |
|                    | 0,5%    | 0,2% | 3,4%    | 1,6% | 5,4%    | 3,8%  | 2,5%    | 4,9% | 0,3% | 0,9% | 23,4  |
| 8 – 15             | 8       | 13   | 43      | 20   | 76      | 57    | 42      | 105  | 2    | 23   | 389   |
|                    | 0,4%    | 0,6% | 2,0%    | 0,9% | 3,5%    | 2,6%  | 1,9%    | 4,9% | 0,1% | 1,1% | 18,1% |
| 16 – 24            | 0       | 2    | 21      | 5    | 23      | 34    | 21      | 25   | 1    | 10   | 142   |
|                    | 0       | 0,1% | 1,0%    | 0,2% | 0,7%    | 1,6%  | 1,0%    | 1,2% | 0,0% | 0,5% | 6,3%  |
| 25 и >             | 6       | 2    | 8       | 3    | 14      | 7     | 6       | 16   | 1    | 5    | 68    |
|                    | 0,3%    | 0,1% | 0,4%    | 0,1% | 0,6%    | 0,3%  | 0,3%    | 0,7% | 0,0% | 0,2% | 3,2%  |
|                    |         |      |         |      |         |       |         |      |      |      | 2155  |
| 2 период           |         |      |         |      |         |       |         |      |      |      |       |
| 0 - 3              | 56      | 36   | 113     | 89   | 195     | 188   | 68      | 163  | 5    | 15   | 928   |
|                    | 3,0%    | 1,9% | 6,0%    | 4,7% | 10,4%   | 10,0% | 3,6%    | 8,7% | 0,3% | 0,8% | 49,5% |
| 4 - 7              | 8       | 4    | 64      | 21   | 89      | 75    | 54      | 74   | 2    | 15   | 406   |
|                    | 0,4%    | 0,2% | 3,4%    | 1,1% | 4,5%    | 4,0%  | 2,9%    | 3,9% | 0,1% | 0,8% | 21,4% |
| 8 – 15             | 8       | 5    | 44      | 17   | 60      | 43    | 31      | 94   | 3    | 14   | 319   |
|                    | 0,4%    | 0,3% | 2,3%    | 0,9% | 3,2%    | 2,3%  | 1,7%    | 5,0% | 0,2% | 0,7% | 17,0% |
| 16 – 24            | 5       | 1    | 15      | 7    | 28      | 14    | 26      | 39   | 1    | 4    | 140   |
|                    | 0,3%    | 0,1% | 0,8%    | 0,4% | 1,5%    | 0,7%  | 1,4%    | 2,1% | 0,1% | 0,2% | 7,5%  |
| 25 и >             | 6       | 3    | 10      | 4    | 5       | 16    | 8       | 24   | 3    | 3    | 82    |

|   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| > |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|   | 0,3% | 0,2% | 0,5% | 0,2% | 0,3% | 0,9% | 0,4% | 1,3% | 0,2% | 0,2% | 4,4% |      |
|   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1875 |

Из Таблицы 6 видно, что пациентов с тяжелым инсультом, имеющих 16-24 балла по шкале NIHSS [105] в 1 периоде поступило на 1,2% ( $p < 0,05$ ) больше чем в периоде до пандемии, и на 2,4% ( $p < 0,05$ ) во 2 периоде, по сравнению с периодом до пандемии. Пациентов в крайне тяжелом состоянии (более 25 баллов по шкале NIHSS) во 2 периоде поступило в на 1,4% ( $p < 0,05$ ) больше по сравнению с периодом до пандемии. Увеличилась доля мужчин среднего возраста, поступивших с тяжелым инсультом (NIHSS 16-24 балла) на 0,7% ( $p < 0,05$ ) в 1 периоде и на 0,5% ( $p > 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии. Среди женщин старческого возраста возросла доля тяжелых инсультов на 0,9% ( $p < 0,05$ ) и крайне тяжелых (более 25 баллов по NIHSS) на 0,6% ( $p > 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии, в 1 периоде осталась на уровне периода до пандемии. Женщин молодого возраста с легкими проявлениями ОНМК, имеющих по шкале NIHSS 0-3 балла, поступило в 1 периоде на 0,8% ( $p > 0,05$ ) меньше, чем в периоде до пандемии, а во 2 периоде на 1,7% ( $p < 0,05$ ) меньше чем в периоде до пандемии.

Результат лечения и исход пациентов после ОНМК оценивался по модифицированной шкале Ренкина от 0 до 5, 0 баллов - это пациенты полностью восстановились и могут вернуться к прежней жизни, а 5 баллов - это пациенты неспособные к самообслуживанию. Среди пациентов среднего и пожилого возраста среди мужчин, так и среди женщин.

Таблица 8. Структура исходов ОНМК по модифицированной шкале Ренкина (mRs)

| mRs баллы          | мужчины |       |       |       |     |       | Женщины |       |       |       |     |       | всего |
|--------------------|---------|-------|-------|-------|-----|-------|---------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|
|                    | 18-44   | 45-59 | 60-74 | 75-90 | 90+ | всего | 18-44   | 45-59 | 60-74 | 75-90 | 90+ | всего |       |
| период до пандемии |         |       |       |       |     |       |         |       |       |       |     |       |       |
| 0                  | 49      | 47    | 58    | 23    | 2   | 179   | 58      | 48    | 72    | 35    | 1   | 214   | 393   |
|                    | 4,9%    | 4,7%  | 5,8%  | 2,3%  | 0,2 | 17,8  | 5,2%    | 4,3%  | 6,5%  | 3,2%  | 0,1 | 19,4  | 18,6  |

|          |       |       |       |       |      |       |      |       |       |       |      |       |       |
|----------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
|          |       |       |       |       | %    | %     |      |       |       |       | %    | %     | %     |
| 1        | 34    | 58    | 99    | 37    | 0    | 228   | 10   | 34    | 69    | 54    | 4    | 171   | 399   |
|          | 3,4%  | 5,8%  | 9,9%  | 3,7%  | 0,0% | 22,7% | 0,9% | 3,1%  | 6,2%  | 4,9%  | 0,4% | 15,5% | 18,9% |
| 2        | 11    | 58    | 92    | 35    | 3    | 199   | 8    | 29    | 67    | 81    | 7    | 192   | 391   |
|          | 1,1%  | 5,8%  | 9,2%  | 3,5%  | 0,3% | 19,8% | 0,7% | 2,6%  | 6,1%  | 7,3%  | 0,6% | 17,4% | 18,5% |
| 3        | 11    | 40    | 76    | 38    | 6    | 171   | 6    | 12    | 61    | 118   | 18   | 215   | 386   |
|          | 1,1%  | 4,0%  | 7,6%  | 3,8%  | 0,6% | 17,0% | 0,5% | 1,1%  | 5,5%  | 10,7% | 1,6% | 19,5% | 18,3% |
| 4        | 11    | 25    | 70    | 49    | 5    | 160   | 3    | 16    | 53    | 99    | 29   | 200   | 360   |
|          | 1,1%  | 2,5%  | 7,0%  | 4,9%  | 0,5% | 16,0% | 0,3% | 1,4%  | 4,8%  | 9,0%  | 2,6% | 18,1% | 17,1% |
| 5        | 1     | 12    | 34    | 18    | 1    | 66    | 3    | 3     | 24    | 67    | 16   | 113   | 179   |
|          | 0,1%  | 1,2%  | 3,4%  | 1,8%  | 0,1% | 6,6%  | 0,3% | 0,3%  | 2,2%  | 6,1%  | 1,4% | 10,2% | 8,5%  |
| всего    | 117   | 240   | 429   | 200   | 17   | 1003  | 88   | 142   | 346   | 454   | 75   | 1105  | 2108  |
|          | 11,7% | 23,9% | 42,8% | 19,9% | 1,7% | 100%  | 8,0% | 12,9% | 31,3% | 41,1% | 6,8% | 100%  |       |
| 1 период |       |       |       |       |      |       |      |       |       |       |      |       |       |
| 0        | 34    | 59    | 69    | 21    | 0    | 183   | 31   | 41    | 58    | 21    | 3    | 154   | 337   |
|          | 3,6%  | 6,2%  | 7,3%  | 2,2%  | 0,0% | 19,3% | 3,2% | 4,3%  | 6,0%  | 2,2%  | 0,3% | 16,0% | 17,6% |
| 1        | 22    | 80    | 116   | 41    | 2    | 261   | 19   | 32    | 84    | 55    | 4    | 194   | 455   |
|          | 2,3%  | 8,4%  | 12,2% | 4,3%  | 0,2% | 27,5% | 2,0% | 3,3%  | 8,7%  | 5,7%  | 0,4% | 20,1% | 23,8% |
| 2        | 8     | 45    | 69    | 31    | 3    | 156   | 9    | 27    | 54    | 65    | 2    | 157   | 313   |
|          | 0,8%  | 4,7%  | 7,3%  | 3,3%  | 0,3% | 16,4% | 0,9% | 2,8%  | 5,6%  | 6,7%  | 0,2% | 16,3% | 16,4% |
| 3        | 7     | 40    | 83    | 29    | 6    | 165   | 3    | 27    | 63    | 98    | 10   | 201   | 366   |
|          | 0,7%  | 4,2%  | 8,7%  | 3,1%  | 0,6% | 17,4% | 0,3% | 2,8%  | 6,5%  | 10,2% | 1,0% | 20,9% | 19,1% |
| 4        | 4     | 23    | 50    | 40    | 3    | 120   | 6    | 15    | 36    | 61    | 15   | 133   | 253   |
|          | 0,4%  | 2,4%  | 5,3%  | 4,2%  | 0,3% | 12,6% | 0,6% | 1,6%  | 3,7%  | 6,3%  | 1,6% | 13,8% | 13,2% |
| 5        | 2     | 9     | 23    | 29    | 2    | 65    | 2    | 5     | 37    | 59    | 22   | 125   | 190   |
|          | 0,2%  | 0,9%  | 2,4%  | 3,1%  | 0,2% | 6,8%  | 0,2% | 0,5%  | 3,8%  | 6,1%  | 2,3% | 13,0% | 9,9%  |
| всего    | 77    | 256   | 410   | 191   | 16   | 950   | 70   | 147   | 332   | 359   | 56   | 964   | 1914  |
|          | 8,1%  | 26,9% | 43,2% | 20,1% | 1,7% | 100%  | 7,3% | 15,2% | 34,4% | 37,2% | 5,8% | 100%  |       |
| 2 период |       |       |       |       |      |       |      |       |       |       |      |       |       |
| 0        | 23    | 29    | 24    | 12    | 0    | 88    | 16   | 17    | 30    | 15    | 1    | 79    | 167   |
|          | 3,0%  | 3,7%  | 3,1%  | 1,5%  | 0,0% | 11,3% | 1,9% | 2,0%  | 3,5%  | 1,8%  | 0,1% | 9,3%  | 10,3% |
| 1        | 19    | 58    | 75    | 14    | 1    | 167   | 11   | 35    | 61    | 21    | 2    | 130   | 297   |
|          | 2,4%  | 7,5%  | 9,6%  | 1,8%  | 0,1% | 21,5% | 1,3% | 4,1%  | 7,2%  | 2,5%  | 0,2% | 15,3% | 18,3% |

|       |      |       |       |       |      |       |      |       |       |       |      |       |       |
|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| 2     | 13   | 46    | 96    | 26    | 1    | 182   | 6    | 33    | 75    | 58    | 2    | 174   | 356   |
|       | 1,7% | 5,9%  | 12,3% | 3,3%  | 0,1% | 23,4% | 0,7% | 3,9%  | 8,9%  | 6,8%  | 0,2% | 20,5% | 21,9% |
| 3     | 12   | 58    | 78    | 44    | 5    | 197   | 8    | 23    | 80    | 103   | 11   | 225   | 422   |
|       | 1,5% | 7,5%  | 10,0% | 5,7%  | 0,6% | 25,3% | 0,9% | 2,7%  | 9,4%  | 12,2% | 1,3% | 26,6% | 26,0% |
| 4     | 5    | 19    | 44    | 31    | 0    | 99    | 1    | 14    | 39    | 75    | 8    | 137   | 236   |
|       | 0,6% | 2,4%  | 5,7%  | 4,0%  | 0,0% | 12,7% | 0,1% | 1,7%  | 4,6%  | 8,9%  | 0,9% | 16,2% | 14,5% |
| 5     | 2    | 7     | 15    | 20    | 1    | 45    | 2    | 7     | 26    | 58    | 9    | 102   | 147   |
|       | 0,3% | 0,9%  | 1,9%  | 2,6%  | 0,1% | 5,8%  | 0,2% | 0,8%  | 3,1%  | 6,8%  | 1,1% | 12,0% | 9,0%  |
| всего | 74   | 217   | 332   | 147   | 8    | 778   | 44   | 129   | 311   | 330   | 33   | 847   | 1625  |
|       | 9,5% | 27,9% | 42,7% | 18,9% | 1,0% | 100%  | 5,2% | 15,2% | 36,7% | 39,0% | 3,9% | 100%  |       |

Из Таблицы 8 видно, что в период пандемии уменьшилось число пациентов, полностью восстановившихся после инсульта, среди женщин на 3,4% ( $p < 0,05$ ) в 1 периоде, и на 10,1% ( $p < 0,05$ ) в 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. У мужчин получились неоднозначные показатели, так полностью восстановившихся после инсульта в 1 периоде на 1,4% ( $p > 0,05$ ) больше, а во 2 периоде на 6,5% ( $p < 0,05$ ) стало меньше по сравнению с периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

В период пандемии изменились показатели летальности по данным регионального сосудистого центра ГKB имени С.П. Боткина. Процент летальности в 1 периоде увеличился на 2,5% ( $p < 0,05$ ), а во 2 периоде на 4,08% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с периодом до пандемии. Проанализировав изменение в структуре летальных исходов в разных периодах, получилось, что увеличение летальности произошло за счет увеличения ишемических инсультов.

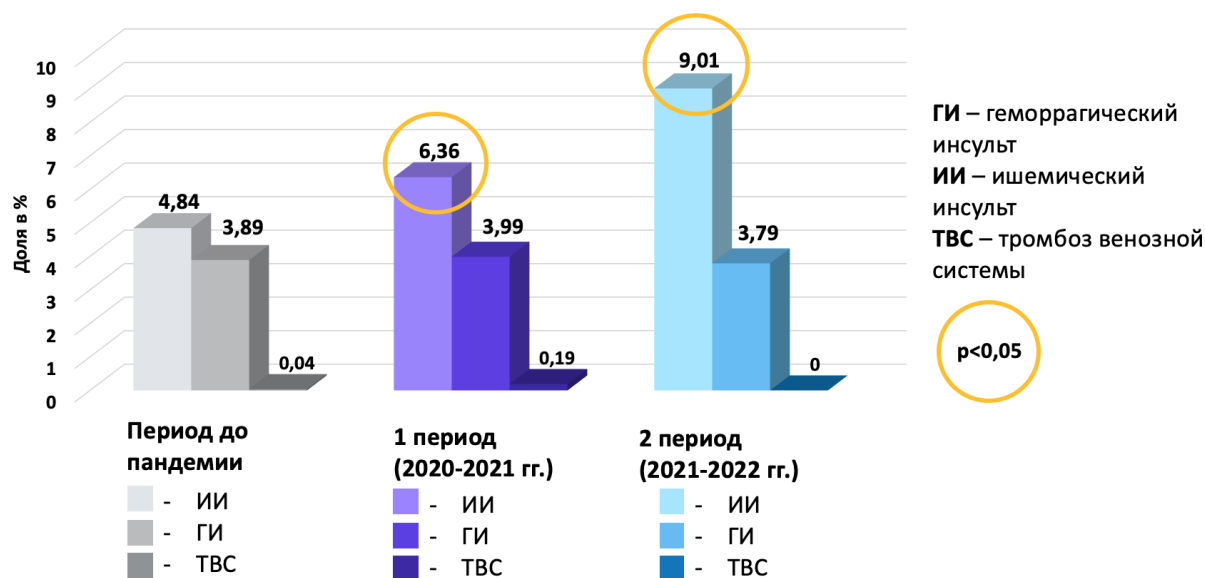


Рисунок 10. Структура летальных исходов до пандемии и в периодах пандемии коронавирусной инфекции

На Рисунке 10 видно, что доля ишемических инсультов в структуре летальных исходов больше в 1 периоде на 1,5%, а во 2 периоде на 4,2%. Доля летальных исходов геморрагических инсультов не изменилась (Рисунок 8).

Таким образом, как показало данное исследование, новая коронавирусная инфекция COVID-19 оказывает влияние на структуру ОНМК и прослеживаются различия в структуре в разные периоды пандемии. Ишемические инсульты в период пандемии протекают с более выраженным неврологическим дефицитом, тяжелой степенью инвалидизации и чаще заканчиваются летальными исходами, во 2 периоде летальность от ОНМК была значительно выше, чем в предшествующие периоды.

### 3.2. Влияние острого нарушения мозгового кровообращения на течение коронавирусной инфекции COVID-19

Проведен анализ данных медицинских карт 52 пациентов средний возраст  $76,2 \pm 1,7$  с ОНМК в остром периоде новой коронавирусной инфекции, что составило 7,0% от всех пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Среди них 36 женщин средний возраст  $78,8 \pm 1,9$  и 16 мужчин средний возраст  $70,3 \pm 3,0$ . Возраст мужчин в этой группе достоверно

выше ( $p < 0,05$ ). Пациенты были разделены на две группы: выписанные 26 пациентов (50%) средний возраст выписанных –  $75,7 \pm 2,7$  лет, и пациенты с летальным исходом 26 пациентов (50%) средний возраст составил  $76,6 \pm 2,1$  лет ( $p > 0,05$ ),

По данным нашего исследования получилось, что средняя длительность пребывания больных в стационаре составила  $14,9 \pm 2,5$  дней: у выписанных пациентов и умерших без достоверной разницы ( $p > 0,05$ ) и составила  $15,6 \pm 2,2$  дня и  $14,2 \pm 2,8$  дней соответственно. Летальность составила 50%, среди женщин данный показатель составляет 73,1% (19 женщин), среди мужчин - 26,9% (9 человек) ( $p > 0,05$ ). Возраст умерших пациентов варьировался от 43 лет до 95 лет. Среди пациентов, выписанных из стационара, - от 55 до 93 лет. В группах сравнения достоверной разницы по возрасту выявлено не было (Таблица 9).

Распределение пациентов по возрастным группам показало, летальность среди молодых пациентов и пациентов среднего возраста выше, без статистически значимой разницы по группам.

Таблица 9. Распределение пациентов по возрастным группам согласно классификации ВОЗ

| Возраст, лет | Выписанные пациенты<br>(n = 26) | Пациенты с летальным<br>исходом (n = 26) | p       |
|--------------|---------------------------------|--|---------|
| 18 – 44      | 0%                              | 3,8%                                     | $>0,05$ |
| 45 – 59      | 3,8%                            | 11,5%                                    | $>0,05$ |
| 60 – 74      | 34,63%                          | 26,9%                                    | $>0,05$ |
| 75 – 90      | 53,8%                           | 50,0%                                    | $>0,05$ |
| 91 и более   | 7,7%                            | 7,7%                                     | $>0,05$ |

Среди всех исследуемых пациентов ишемический инсульт в сочетании с коронавирусной инфекцией COVID-19 отмечался у 43 пациентов (82,7%), геморрагический инсульт – 8 пациентов (15,4%) ( $p < 0,05$ ), а транзиторная ишемическая атака (ТИА) – у 1 пациента (1,9%) ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с летальным исходом доля геморрагических инсультов в сочетании с COVID-

19 составляла 19,2% случаев, а сочетание с ишемическими инсультами в 80,8% ( $p < 0,05$ ). У пациентов среднего возраста причина летального исхода явилась сочетание ишемического инсульта и коронавирусной инфекции COVID-19, а среди умерших молодого возраста имело место сочетание геморрагического инсульта и COVID-19.

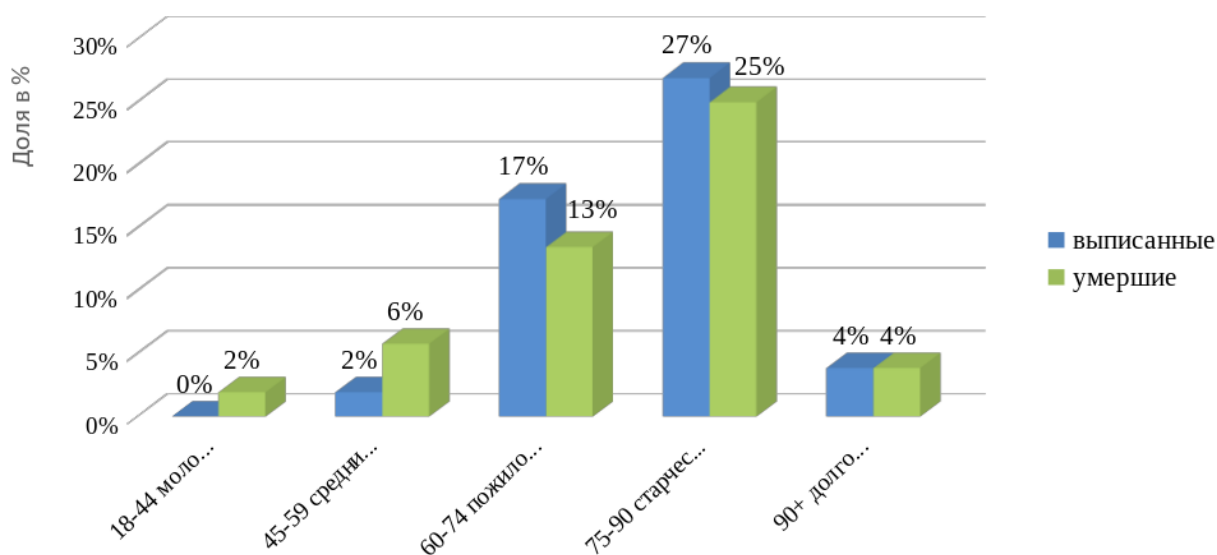


Рисунок 11. Распределение пациентов по возрастным группам,  $p > 0,05$

Мы провели анализ распределения пациентов в зависимости от бассейнов поражения головного мозга по данным нейровизуализации. В результате исследования получилось, что наибольшая локализация пришлась на каротидный бассейн среди выписанных пациентов с ишемическими инсультами у 91,7%, и в 95,2% случаев закончившихся летальным исходом. При изучении патогенетических вариантов ишемического инсульта было выявлено, что атеротромботический подтип встречался в 29,2% случаев среди выписанных пациентов и в 33,3% случаев умерших. Кардиоэмболический подтип ишемического инсульта был отмечен в 12,5% случаев среди выписанных пациентов и в 19,0% случаев, закончившихся летальным исходом. Лакунарные подтипы ишемических инсультов определялись в 25% случаев среди выписанных пациентов и в 9,5% случаев среди умерших. Остальные пациенты имели либо несколько причин для



развития ишемического инсульта, либо причину не успели уточнить, таким образом имели неуточненный подтип ишемического инсульта.

Следующим этапом нашего исследования был анализ клинико-лабораторных показателей и инструментальных исследований.

Анализ лабораторных показателей представлен в Таблице 10.

Таблица 10. Лабораторные показатели

| Параметр                        | Выписанные пациенты | Умершие пациенты | p     |
|---------------------------------|---------------------|------------------|-------|
| Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л  | 11,0±1,3            | 18,0±1,3         | <0,01 |
| Нейтрофилы, *10 <sup>9</sup> /л | 7,4±1,0             | 17,1±3,8         | <0,05 |
| Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л  | 0,9±0,1             | 1,8±0,3          | <0,01 |
| Гемоглобин, г/л                 | 122,8±6,2           | 116,2±6,2        | >0,05 |
| Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л | 234,1±31            | 219,4±28,3       | >0,05 |
| МНО                             | 1,3±0,1             | 2,4±0,4          | <0,05 |
| АЧТВ, сек.                      | 26,4±2,4            | 41,9±4,7         | <0,01 |
| Тромбиновое время, сек.         | 18,3±1,2            | 24,6±1,7         | <0,01 |
| Протромбиновое время, сек.      | 15,7±2,0            | 22,5±4,1         | <0,05 |
| Протромбин, %                   | 98,9±3,2            | 75,3±7,5         | <0,05 |
| Фибриноген, г/л                 | 4,45±0,12           | 4,7±0,3          | >0,05 |
| Д-димер, нг/мл                  | 1674,0±431,8        | 4274,1±898,0     | <0,05 |
| Ферритин, мкг/л                 | 255±53,2            | 565,1±256,1      | >0,05 |
| СРБ, мг/л                       | 67,5±14,8           | 167,3±34,9       | <0,05 |
| Прокальцитонин, нг/мл           | 2,88±2,1            | 2,1±0,9          | >0,05 |
| АЛТ, ед/л                       | 341,3±213,1         | 230,8±124,9      | >0,05 |
| АСТ, ед/л                       | 443,3±406,7         | 418,5±239,9      | >0,05 |
| КФК, ед/л                       | 91,8±20,2           | 429,4±87,8       | <0,01 |
| ЛДГ, ед/л                       | 275,3±29,4          | 618,8±138,9      | <0,05 |
| Амилаза, ед/л                   | 56,4±11,8           | 75,7±17,2        | >0,05 |

|                       |           |            |       |
|-----------------------|-----------|------------|-------|
| Триглицериды, ммоль/л | 1,1±0,1   | 1,9±0,9    | >0,05 |
| Холестерин, ммоль/л   | 3,9±0,3   | 6,0±0,3    | <0,01 |
| Общий белок, г/л      | 64,9±1,9  | 54,4±2,3   | <0,01 |
| Мочевина, ммоль/л     | 16,0±2,6  | 32,0±1,3   | <0,01 |
| Креатинин, мкмоль/л   | 110,0±16  | 290,0±38,2 | <0,01 |
| Ig G, МЕ/мл           | 62,8±11,5 | 34,9±8,2   | <0,01 |
| Ig M, МЕ/мл           | 1,1±0,5   | 0,6±0,1    | <0,01 |

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, Ig G – иммуноглобулин G, Ig M – иммуноглобулин

При сравнительном анализе отмечено статистически значимое более низкое количество нейтрофилов, лейкоцитов и лимфоцитов в группе выписанных пациентов. Повышение С-реактивного белка отмечалась в обеих группах пациентов (выписанные и умершие), но в группе пациентов с летальным исходом данный показатель был превышен более чем в 2,5 раз ( $p < 0,05$ ). У пациентов с летальным исходом, отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы в 50 раз ( $p < 0,01$ ). Повышенные показатели азотистого обмена и снижение уровня общего белка закономерно встречается у пациентов в критических состояниях, и в нашем исследовании также было показано достоверное превышение показателей мочевины и креатинина в группе умерших пациентов в связи с развитием полиорганной недостаточности. В группе пациентов с летальным исходом было выявлено достоверное повышение D-димера и ферритина, удлинение тромбинового и протромбинового времени, АЧТВ, снижение протромбина. Печеночные ферменты были повышены в обеих группах.

Пациенты были разделены по степени тяжести согласно действующим временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностики и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 7 (03.06.2020)

Таблица 11. Распределение пациентов по степени тяжести

| Степень тяжести | Выписанные пациенты |       | Пациенты с летальным исходом |       | р     |
|-----------------|---------------------|-------|------------------------------|-------|-------|
|                 | Кол-во              | %     | Кол-во                       | %     |       |
| легкая          | 9                   | 34,6% | 13                           | 50,0% | >0,05 |
| средняя         | 12                  | 46,2% | 8                            | 30,8% | >0,05 |
| тяжелая         | 4                   | 15,4% | 3                            | 11,5% | >0,05 |
| крайнетяжелая   | 1                   | 3,8%  | 2                            | 7,7%  | >0,05 |

Из Таблицы 11 видно, что среди пациентов с летальным исходом только у 19,2% (суммарно) коронавирусная инфекция протекала в тяжелой и крайнетяжелой форме.

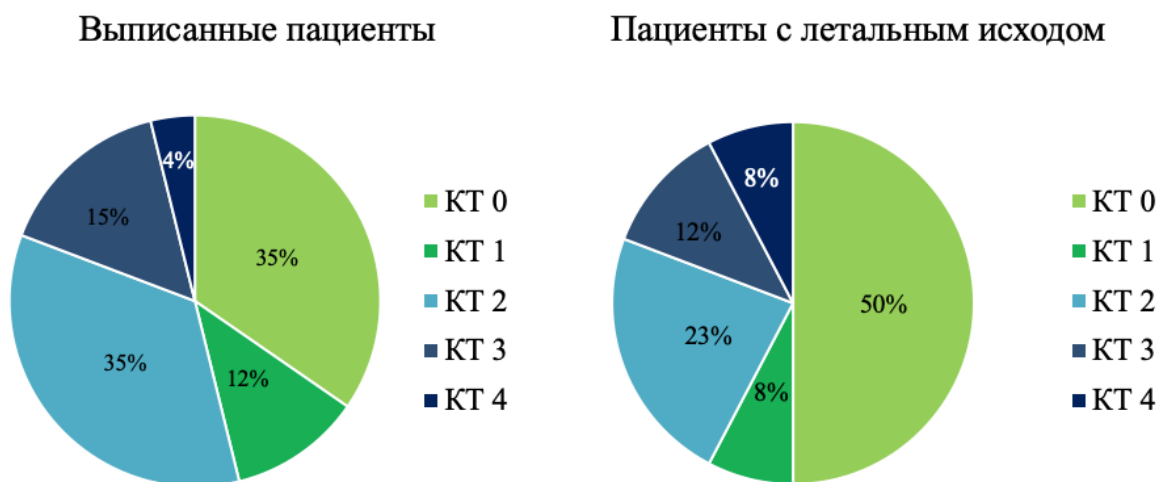


Рисунок 12. Степень поражения легочной ткани

Поражение легочной ткани до 25% (КТ 0–1) имело больший процент в группе умерших пациентов, таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущей причиной смерти у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и острым нарушением мозгового кровообращения.

Анализируя наличие хронических заболеваний у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения при коронавирусной инфекции COVID-19, наиболее часто отмечалась гипертоническая болезнь, которая выявлялась в 92% случаев среди выписанных пациентов и в 96,2% случаев среди пациентов с летальным исходом без достоверной разницы ( $p>0,05$ ). Сахарный диабет чаще отмечался в группе умерших пациентов в 96,2% ( $p<0,05$ ), тогда как в группе выписанных он встречался в 19,2% случаев ( $p<0,05$ ). Нарушение ритма сердца (фибрилляция / трепетание предсердий) является фоновым заболеванием для развития кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта и выявлялось в 26% случаев среди выписанных пациентов и в 34,6% случаев среди пациентов с летальным исходом без достоверной разницы в группах ( $p>0,05$ ). Атеросклероз брахиоцефальных артерий является фоновым заболеванием для развития атеротромботического подтипа ишемического инсульта и был выявлен в 61,5% случаев среди выписанных пациентов и в 46,2% случаев среди умерших пациентов ( $p>0,05$ ). При этом у пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих заболеваний была выявлена только гипертоническая болезнь.

Все пациенты получали терапию согласно протоколу, утвержденному временными рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции, действующий на тот период времени [4].

Статистически значимых различий по частоте назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в группах выписанных и умерших пациентов не выявлено. Антитромботическую терапию не получали только пациенты с геморрагическими инсультами, частота которых составила 7,7% в группе выписанных пациентов и 19,2% из числа умерших, ( $p>0,05$ ).

Таблица 12. Использование антитромботической терапии у пациентов обеих групп

| Группа препаратов          | Выписанные пациенты | Умершие пациенты | t   | p     |
|----------------------------|---------------------|------------------|-----|-------|
| Нефракционные гепарины     | 42,3%               | 34,6%            | 0,6 | >0,05 |
| Низкомолекулярные гепарины | 42,3%               | 34,6%            | 0,6 | >0,05 |
| Пероральные антикоагулянты | 19,2%               | 7,7%             | 1,2 | >0,05 |
| Ацетилсалициловая кислота  | 69%                 | 57,7%            | 0,9 | >0,05 |

Исходя из результатов проведенного нами исследования, выявлено, что коронавирусная инфекция COVID-19 осложненная одновременным развитием острого нарушения мозгового кровообращения, протекает в более тяжелой форме и 50% случаев закончились летальным исходом. Коронавирусная инфекция COVID-19 сочеталась с ишемическим инсультом в 80,8% ( $p < 0,05$ ), среди которых преобладали большие полушарные инсульты в бассейне кровоснабжения сонных артерий.

У всех пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих хронических заболеваний, являющихся фоном для ОНМК, отмечалась только гипертоническая болезнь, в то время как такие сопутствующие заболевания как сахарный диабет, нарушение ритма сердца и стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий отсутствовали.

ОНМК осложняет течение коронавирусной инфекции COVID-19 и увеличивает летальность, особенно в подгруппе молодых пациентов и пациентов среднего возраста, не отягощенных хроническими заболеваниями. ОНМК может являться атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу даже при отсутствии массивного поражения легких.

### **Клинический случай 1**

Больной А., 63 года, доставлен БСМП в противошоковую палату ОАР №35 ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ 26.10.21 в 11:08 в экстренном порядке с диагнозом ОНМК.

Из анамнеза: бригады СМП: 26.10.2021 около 14:30 упал в связи с развившейся слабостью в левых конечностях. Вызвана бригада СМП, доставлен в противошоковую палату ОАР №35 ЦАР ГКБ им. С.П. Боткина. Показатели анализов крови при поступлении: лейкоциты 15,72; нейтрофилы 13,45; лимфоциты 1,026; гемоглобин, 148,3; тромбоциты 203,7; Показатели коагулограммы: МНО 1,03; АЧТВ 22,9; Тромбиновое время 21,9; протромбиновое время 11,3; протромбин 118; фибриноген 2,82. D-димер 206. СРБ 24,3. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание отклонения в показателях липидограммы: холестерин 7,99 ммоль/л; ЛПНП 5,3 ммоль/л; ЛПВП 1,07 ммоль/л; триглицериды 2,42 ммоль/л. Уровень мочевины при поступлении – 549,6, остальные биохимические показатели в пределах референсных значений. При поступлении уровень антител к новой коронавирусной инфекции составил IgM 0,15; IgG 0,34. При исследовании мазка со слизистой носоглотки обнаружена РНК Coronavirus COVID-19.

На момент приезда в стационар пациент осмотрена неврологом совместно с реаниматологом. Неврологический дефицит по шкале NIHSS 14 б. Сознание ясное, полный парез взора вправо, сглаженность правой носогубной складки, правосторонняя гемиплегия. КТ-головного мозга: КТ-признаки дисциркуляторной энцефалопатии, корковой атрофии. ASPECTS 10 баллов. КТ-ангиография: окклюзия М2 сегмента левой средней мозговой артерии (Рисунки 10, 14). УЗИ БЦА: Данных за гемодинамически значимый стеноз БЦА не выявлено. Противопоказаний к системному тромболизису нет.

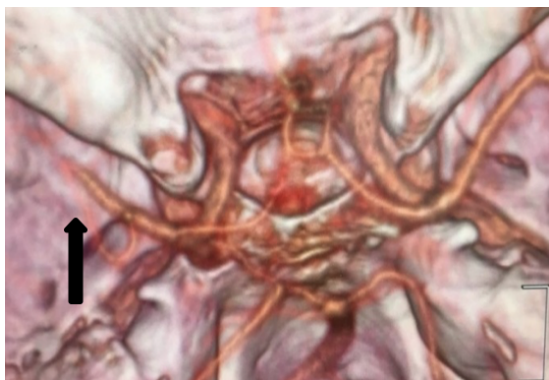


Рисунок 13. Окклюзия M2 сегмента левой СМА.

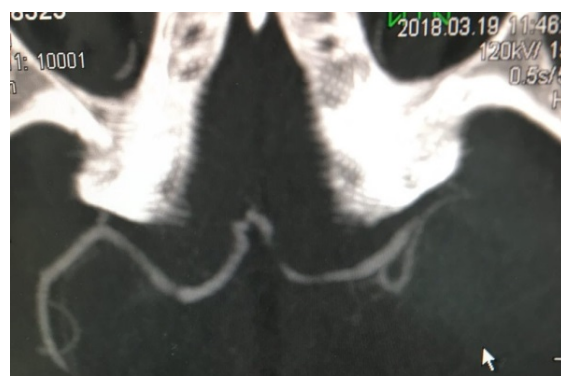


Рисунок 14. Окклюзия M2 сегмента левой средней мозговой

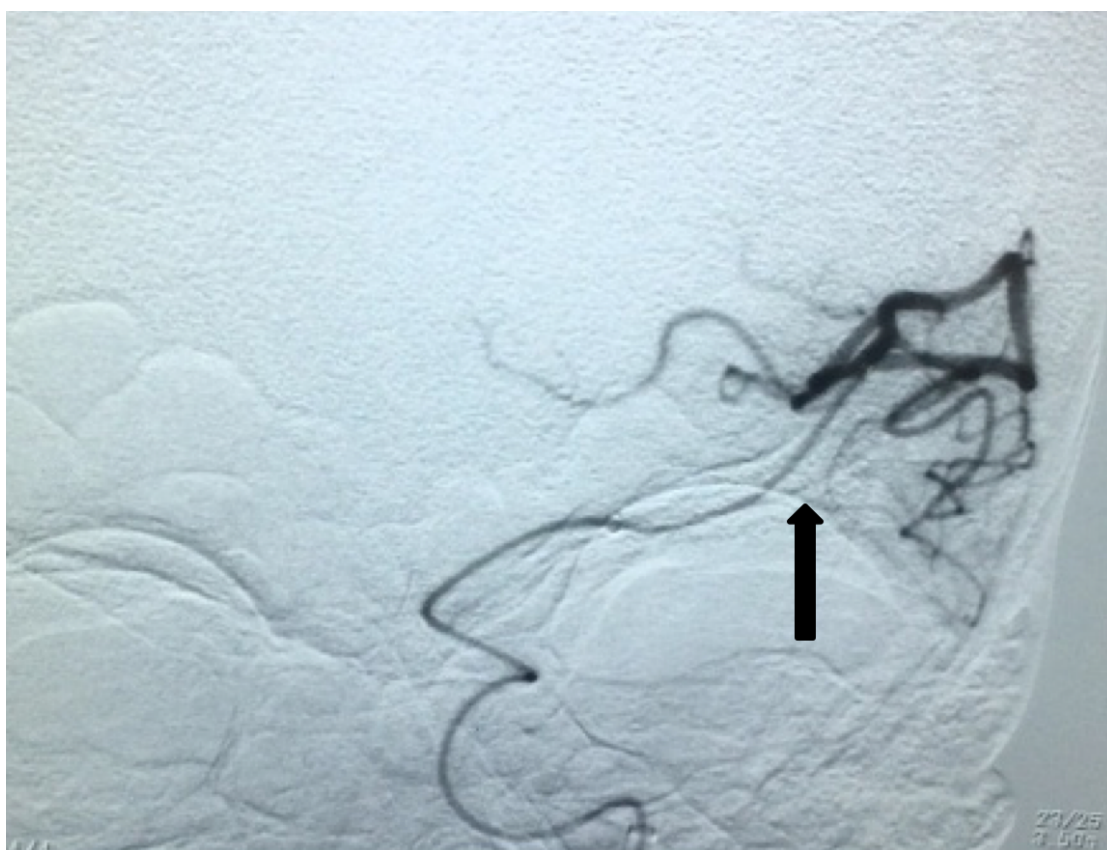


Рисунок 15. Церебральная ангиография

В 11:40 консилиум в составе невролога, рентгенэндоваскулярного хирурга, реаниматолога о решении проведения системной ТЛТ терапии и церебральной ангиографии с дальнейшим рентгенэндоваскулярным лечением. В 11:50 начат системный тромболизис препаратом Актилизе в дозе 90,0: болюс 9,0мг., затем 81,0 мг в течение часа. Безотлагательно одновременно больной подается в операционную. Выполнена церебральная ангиография:

Ангиографические признаки атеросклеротического процесса брахиоцефальных артерий, тромботической окклюзии правой левой СМА в сегменте М2 (Рисунок 15).

Выполнена ангиография при которой выявлены окклюзия сегмента М2 ЛСМА. Системы промывки подключены к итродьюсеру, гайду и аспирационному катетеру. Катетер-гайд Neuron 8 Fr проведен во внутреннюю СА и последовательно телескопически к месту окклюзии проведены по проводнику 0,014", катетер ACE 68 и 3 MAX микрокатетер, после его последний удален, а к аспирационному катетеру подключена помпа PENUMBRA, с помощью чего аспирирован крайне плотный тромбоэмбол (Рисунок 17) и получен превосходный кровоток (Рисунок 16).

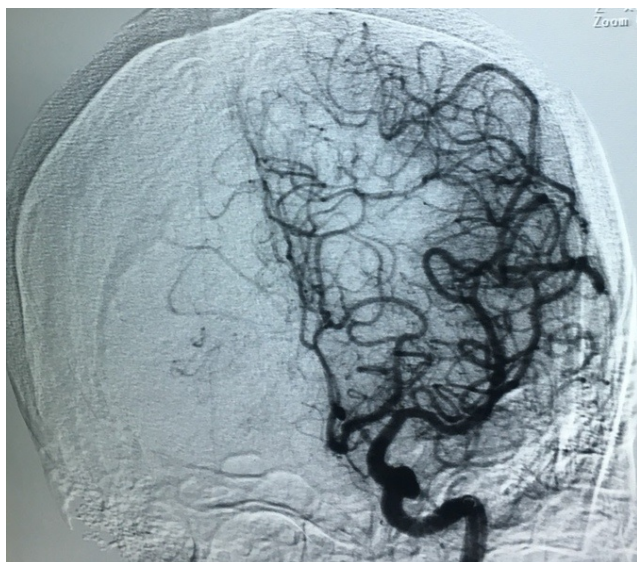


Рисунок 16. Восстановленный кровоток



Рисунок 17. Тромбоэмбол

В связи с выявленным положительным мазком, больной переведен в клиническое наблюдательное отделение. На контрольном КТ-головного мозга через 24 часа: признаки центральной и корковой атрофии,

При генетическом исследовании крови пациента выявлены следующие полиморфизмы генов: rs 556512 CC; rs 702553 AA; rs 1537378 CT; rs 1698073 AT.



В связи с выявленным положительным ПЦР тестом на новую коронавирусную инфекцию, пациент переводится в другой профильный стационар в удовлетворительном состоянии с дальнейшими рекомендациями (NIHSS 0 баллов, Ренкин 0 баллов, Ривермид – 15 баллов).

### 3.3. Прогностические критерии риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в разные периоды инфекционного процесса коронавирусной инфекции COVID-19

В исследование включены пациенты с диагнозом ОНМК и COVID-19 в остром периоде и период реконвалесценции, проходившие лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ ГKB имени С.П. Боткина ДЗМ в 2020-2022 гг. Пациенты были разделены на группы (Таблица 13.)

Таблица 13. Распределение пациентов по группам

| № группы       | 1 группа  | 2 группа (n=230)  |   | 3 группа сравнения  |
|----------------|---|---|---|---|
|                | n=94  | n=120   | n=110   | n=84  |
| Описание групп | пациенты с подтвержденным COVID-19, определенным ПЦР в первые дни и ОНМК, то есть инсульт явился первым симптомом новой коронавирусной инфекции | пациенты, перенесшие COVID-19, подтвержденный ПЦР, в предшествующие 1-4 месяца до развития ОНМК | пациенты с ОНМК и высоким титром IgG без иммунопрофилактики, имеющие в анамнезе легкие явления ОРВИ, не потребовавшие обращения к врачу, и с бессимптомным течением | Пациенты с ОНМК, без коронавирусной инфекции COVID-19 и вакцинопрофилактики |

Для определения изменения структуры ОНМК в различные периоды коронавирусной инфекции, пациенты объединены в группы:

- 1 группа ОНМК и коронавирусная инфекция COVID-19 в остром периоде,

- 2 группа ОНМК и коронавирусная инфекция COVID-19 в периоде реконвалесценции,

- 3 группа сравнения.

Таблица 14. Структура ОНМК в объединённых группах исследования

| Вид инсульта                         | № группы |      | 1 группа (n=94) |      | 2 группа (n=230) |        | р    | Группа сравнения (n=84) |            | р | р |
|--------------------------------------|----------|------|-----------------|------|------------------|--------|------|-------------------------|------------|---|---|
|                                      | Кол-во   | %    | Кол-во          | %    | р1-р2            | Кол-во | %    | р1-р3                   | р2-р3      |   |   |
| Геморрагические инсульты.<br>из них: | 10       | 10,6 | 16              | 7    | $p > 0,05$       | 10     | 11,9 | $p > 0,05$              | $p > 0,05$ |   |   |
| Субарахноидальные кровоизлияния      | 9        | 9,6  | 3               | 1,3  | $p < 0,05$       | 2      | 2,4  | $p < 0,05$              | $p > 0,05$ |   |   |
| Внутри мозговые кровоизлияния        | 1        | 1,1  | 13              | 5,7  | $p < 0,05$       | 8      | 9,5  | $p < 0,05$              | $p > 0,05$ |   |   |
| Транзиторные ишемические атаки       | 5        | 5,3  | 12              | 5,2  | $p > 0,05$       | 7      | 8,3  | $p > 0,05$              | $p > 0,05$ |   |   |
| Тромбоз мозговых синусов             | 0        | 0    | 6               | 2,6  | $p < 0,05$       | 0      | 0    | $p < 0,05$              | $p < 0,05$ |   |   |
| Ишемические инсульты                 | 79       | 84,0 | 206             | 89,6 | $p > 0,05$       | 67     | 79,8 | $p < 0,05$              | $p > 0,05$ |   |   |
| Всего                                | 94       | 100  | 230             | 100  |                  | 84     | 100  |                         |            |   |   |

Сопоставление доли ишемических инсультов в остром периоде не показало достоверной разницы с группой равнения ( $p > 0,05$ ). В группе ОНМК и коронавирусная инфекция в остром периоде определяется увеличение доли субарахноидальных кровоизлияний в структуре геморрагических инсультов по сравнению со 2 и 3 группой.

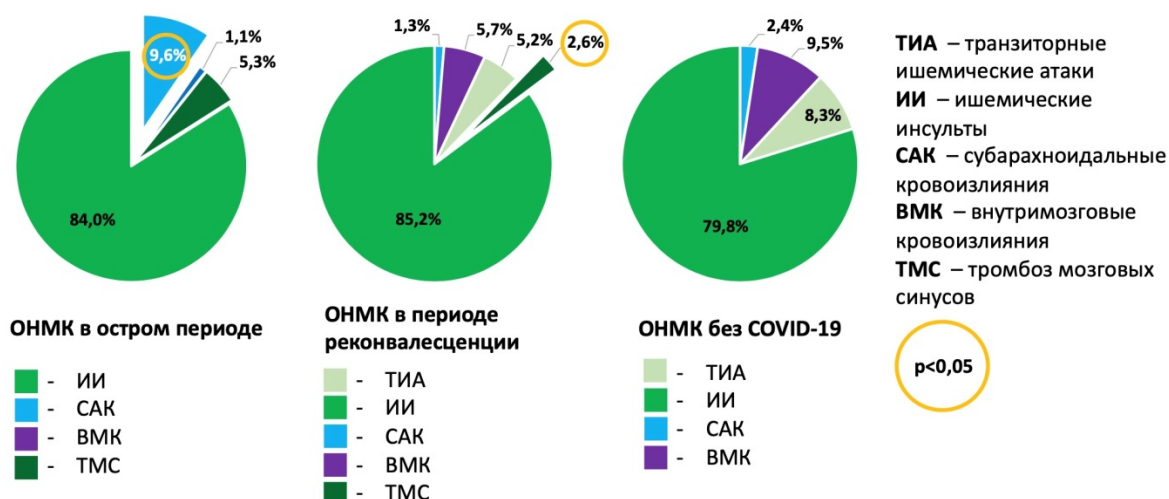


Рисунок 18. Структура острых нарушений мозгового кровообращения в разные периоды инфекционного процесса коронавирусной инфекции COVID-19

Таким образом, в структуре ОНМК, ассоциированных с коронавирусной инфекцией COVID-19, ишемические инсульты, преобладают над геморрагическими в периоде реконвалесценции по сравнению с пациентами без коронавирусной инфекции ( $p < 0,005$ ) (Рисунок 18).

Полученные данные сопоставимы с данным по изучению динамики структуры ОНМК в период пандемии в сравнении с предыдущим периодом.

### Анализ исхода и летальности

Проанализировано 324 случая ОНМК, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией в остром периоде и в периоде реконвалесценции. Возраст пациентов от 23 до 94. Средний возраст  $64,9 \pm 0,8$ .

Тяжелые инвалиды не способные к самообслуживанию, имеющие 4-5 баллов по mRs (модифицированная шкала Ренкина) — клинический показатель общей инвалидности) составили 30,3% (98 пациентов). (Таблица 15).

Таблица 15. Анализ исходов у пациентов с ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

| исходы          | Мужчины         | Женщины         |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| mRs             | Средний возраст | Средний возраст |
| 0 баллов        | 55,7 ± 4,7      | 59,6 ± 6,3      |
| 1 баллов        | 56,4 ± 2,6      | 58,6 ± 4,4      |
| 2 баллов        | 60,8 ± 2,0      | 61,7 ± 3,7      |
| 3 баллов        | 61,6 ± 1,6      | 67,3 ± 2,1      |
| 4 баллов        | 63,3 ± 2,9      | 77,7 ± 2,2      |
| 5 баллов        | 65,8 ± 2,1      | 77,7 ± 2,2      |
| Летальный исход | 63,5 ± 2,8      | 74,0 ± 2,5      |

Из Таблицы 15 видно, что тяжесть исходов увеличивается с возрастом. Полностью восстановились после инсульта 15 человек, из них 9 женщин, средний возраст которых составил  $59,6 \pm 6,3$ , самой молодой пациентке было 23 года, самой пожилой 87 лет. Из 6 мужчин, средний возраст которых составил  $55,7 \pm 4,7$ , вернулись к прежней жизни, самому молодому 36 лет, а самому пожилому 64 года. Неблагоприятное влияние возраста на исход COVID-19 можно объяснить наличием сопутствующей патологии

Таким образом, можно сказать, что в период пандемии неблагоприятные исходы инсульта, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19, чаще отмечаются в более молодом возрасте, особенно у лиц мужского пола (Таблица 15).

В исследуемых группах пациентов с ОНМК, ассоциированными с коронавирусной инфекцией COVID-19, 76 случаев (23,5%) закончились летальным исходом. В остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 32 пациента, в периоде реконвалесценции 44 пациента и 21 в группе сравнения.

Таблица 16. Анализ летальности у пациентов с ОНМК в разные периоды коронавирусной инфекции COVID-19

| Группы                          | 1 группа<br>(n=32) |      | 2 группа<br>(n=44) |      | 3 группа<br>(n=21) |      | p1-p3 | p2-p3 |
|---------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|-------|-------|
|                                 | человек            | %    | человек            | %    | человек            | %    |       |       |
| Ишемический инсульт             | 26                 | 27,7 | 41                 | 17,8 | 17                 | 20,2 | >0,05 | >0,05 |
| Геморрагический инсульт, из них | 6                  | 6,4  | 3                  | 1,3  | 4                  | 4,8  | >0,05 | >0,05 |
| Субарахноидальное кровоизлияние | 6                  | 6,4  | 0                  | 0    | 0                  | 0    | <0,05 | -     |
| Внутричерепное кровоизлияние    | 0                  | 0    | 3                  | 1,3  | 4                  | 4,8  | <0,05 | >0,05 |
| Летальность                     | 32                 | 34   | 44                 | 19,1 | 21                 | 25,0 | >0,05 | >0,05 |

Из Таблицы 16 видно, что летальность от ишемического инсульта не показала достоверных различий в разные периоды коронавирусной инфекции. Летальность от субарахноидальных кровоизлияний достоверно выше в остром периоде коронавирусной инфекции.

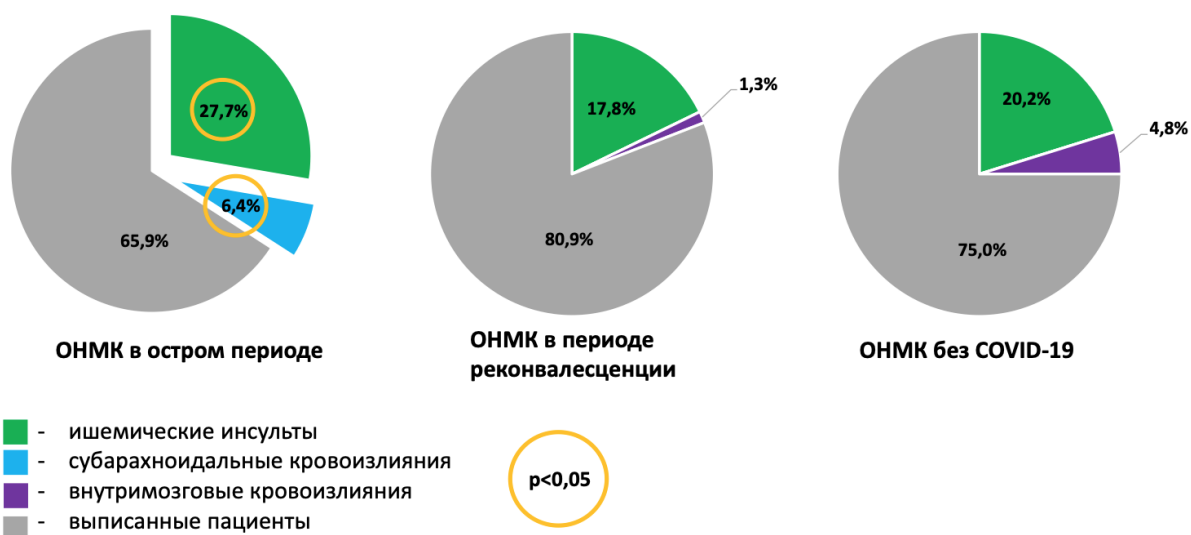


Рисунок 19. Структура летальности у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в разные периоды коронавирусной инфекции COVID-19

Изменение в структуре геморрагических инсультов, повлекло за собой изучение приема пациентами антитромботических препаратов на фоне

перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 до развития ОНМК.  
(Таблица 17)

Таблица 17. Прием анти тромботических препаратов в разных группах

| Препарат                  | 1 группа<br>(n=94)<br>человек | 2 группа<br>(n=230)<br>человек | 3 группа<br>(n=84)<br>человек |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Ацетилсалициловая кислота | 14                            | 34                             | 13                            |
| Клопидогрел               | 0                             | 1                              | 6                             |
| Апиксабан                 | 2                             | 6                              | 0                             |
| Ривароксабан              | 2                             | 15                             | 4                             |
| Дабигатран                | 1                             | 4                              | 1                             |
| Варфарин                  | 0                             | 6                              | 0                             |

Пациенты с геморрагическими инсультами в 1-й и во 2-й группах, анти тромботическую терапию не получали.

Мы проанализировали средний возраст пациентов, умерших в различные периоды коронавирусной инфекции. Возраст умерших от 40 лет и до 94, из них 25 мужчины и 24 женщина. Средний возраст среди мужчин  $66,1 \pm 2,7$ , среди женщин  $74,0 \pm 2,5$ .

Таблица 18. Средний возраст умерших пациентов с ОНМК в разные периоды коронавирусной инфекции COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии

| показатель                   | 1 группа<br>(n=32) | 2 группа<br>(n=44) | 3 группа<br>(n=21) | p1-p3      | p2-p3      |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------|------------|
| Средний возраст              | $76,0 \pm 2,4$     | $70,5 \pm 6,5$     | $72,0 \pm 2,3$     | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |
| Средний возраст среди мужчин | $66,2 \pm 2,2$     | $63,5 \pm 2,8$     | $70,1 \pm 1,4$     | $p > 0,05$ | $p < 0,05$ |

|                              |          |          |          |        |         |
|------------------------------|----------|----------|----------|--------|---------|
| Средний возраст среди женщин | 73,8±2,7 | 74,9±2,5 | 80,6±2,1 | p>0,05 | p >0,05 |
|------------------------------|----------|----------|----------|--------|---------|

Средний возраст среди умерших пациентов в группе реконвалесцентов коронавирусной инфекции среди мужчин достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ) (Таблица 18).

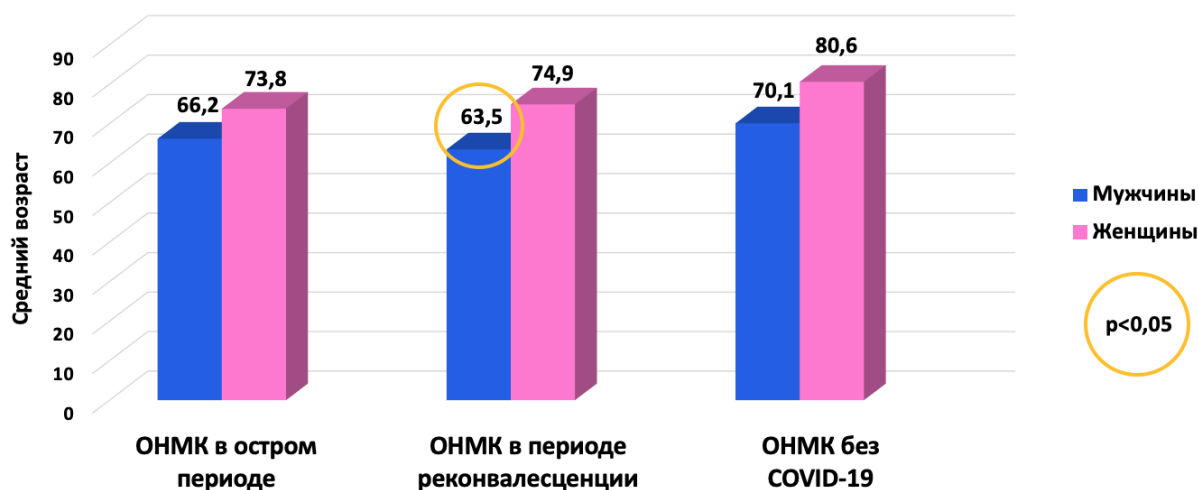


Рисунок 20. Средний возраст пациентов с летальным исходом с острым нарушением мозгового кровообращения в разные периоды коронавирусной инфекции

На Рисунке 20 видно, что средний возраст мужчин с летальным исходом в периоде реконвалесценции, достоверно ниже, чем в группе сравнения.

### **Определение показателей риска развития ОНМК в период реконвалесценции COVID-19**

Для выявления прогностических критериев риска развития ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 определили максимальный пик развития ОНМК, который приходится на 2-3 месяц периода реконвалесценции среди мужчин и женщин.

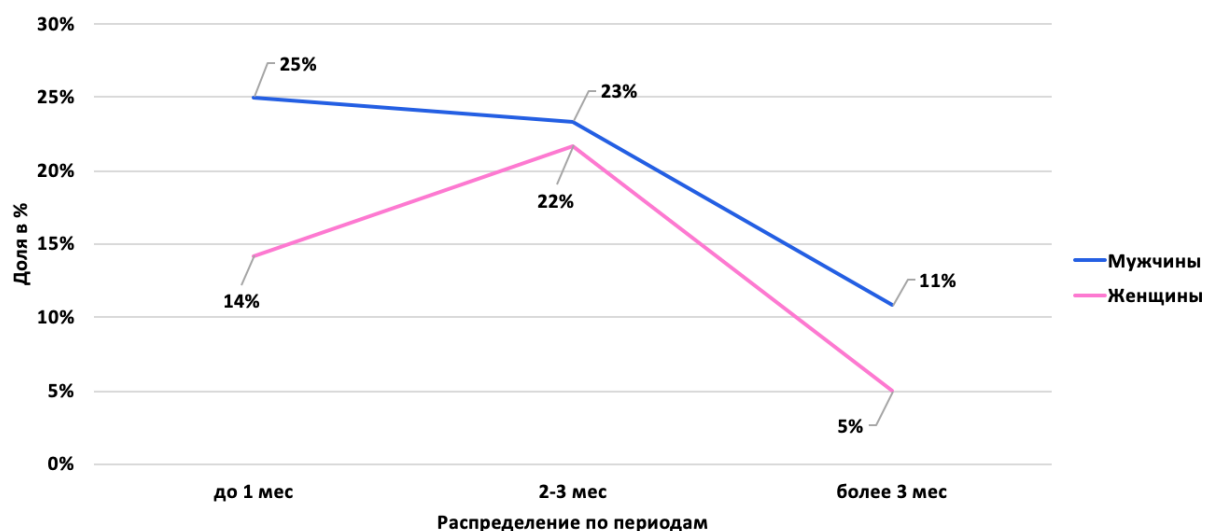


Рисунок 21. Сроки развития острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции COVID-19

На Рисунке 21 видно, что максимальный пик развития ОНМК приходится на 2-3 месяц периода реконвалесценции среди мужчин и среди женщин.

Таким образом, группа с известной датой перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 до 4 месяцев (n=120), представляет наибольший интерес, для выявления факторов риска развития ОНМК в периоде реконвалесценции. Характеристика группы представлена в Таблице 19.

Таблица 19. Распределение пациентов по полу и возрасту во 2 группе

|         | Кол-во | Возраст         | Средний возраст |
|---------|--------|-----------------|-----------------|
| Мужчины | 71     | от 28 лет до 94 | 61,1±1,4        |
| Женщины | 49     | от 23 лет до 94 | 66,9±2,4        |
| Всего   | 120    | от 23 лет до 94 | 63,7±1,3        |

Из Таблицы 19 видно, что средний возраст мужчин ниже, чем средний возраст женщин. Средний койко-день пребывания пациентов в стационаре составил 15,5±1,1. Средний балл по шкале NIHSS — 8,6±0,8. Из 120



пациентов, с ОНМК, развившемся в период реконвалесценции COVID-19, у 63 больных ОНМК, характеризовалось развитием инсульта с инвалидизирующим дефицитом, т.е. по шкале NIHSS имели 5 баллов и более, из них мужчин – 32 и женщин – 31 (Таблица 20).

Таблица 20. Распределение пациентов по тяжести инсульта в периоде реконвалесценции

|         | Инсульты легкой степени тяжести<br>NIHSS≤4 | Инсульты средней степени тяжести<br>NIHSS 5-15 | Инсульты тяжелой степени тяжести<br>NIHSS≥16 |
|---------|--|--|--|
| Мужчины | 39 (54,9%)                                 | 20 (28,2%)                                     | 12(16,9%)                                    |
| Женщины | 18 (42,9%)                                 | 17 (34,7%)                                     | 14 (28,6)                                    |
| p       | p>0,05                                     | p>0,05   | p>0,05                                       |

Пациенты, поступившие с тяжелым инсультом, т.е. имеющие 16 и более баллов по шкале NIHSS в группе 2 составили: мужчины 12 человек (10,0 % от всех пациентов в этой группе) средний возраст составил 57,8±4,2, в группе сравнения мужчины, имеющие 16 и более баллов по шкале NIHSS, составили 10 человек (11,9% от всех пациентов, включенных в группу сравнения), средний возраст которых составил 70,0±2,8 с достоверной разницей p<0,05 (Таблица 20).

Таблица 21. Средний возраст пациентов мужского пола (сравнение) (лет)

|   | Инсульты легкой степени тяжести<br>NIHSS≤4 | Инсульты средней степени тяжести<br>NIHSS 5-15 | Инсульты тяжелой степени тяжести<br>NIHSS≥16 |
|---|--|--|--|
| Мужчины с ОНМК в периоде реконвалесценции | 62,2±2,0                                   | 61,1±1,7                                       | 57,8±4,2                                     |

|                            |          |          |          |
|----------------------------|----------|----------|----------|
| (до 3 месяцев)             |          |          |          |
| Мужчины в группе сравнения | 65,0±3,2 | 67,6±3,1 | 70,0±2,8 |
| р                          | >0,05    | >0,05    | <0,05    |

Анализ полученных данных, показал, что после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелая форма ОНМК, в среднем отмечалась у пациентов более молодого возраста, у лиц мужского пола 57,8±4,2, чем в группе сравнения 70,0±2,8 с достоверной разницей ( $p < 0,05$ ).

Среди женщин такой закономерности нет (Таблица 21).

Тяжесть инсульта соответствует увеличению возрастом, так же как в группе сравнения. Женщины с легким инсультом, т.е. имеющие 4 и менее баллов по NIHSS в группе пациентов, перенесших COVID-19 составили- 18 человек (14,8% от всех пациентов в данной группе), средний возраст которых 60,5±4,4, в группе сравнения женщины – 10 (11,9% от всех пациентов в группе сравнения), средний возраст 71,4±2,4, различия достоверны  $t$  по модулю 2,2  $p < 0,05$  (Таблица 22).

Таблица 22. Средний возраст пациентов женского пола (сравнение) (лет)

|  | Инсульты легкой степени тяжести NIHSS≤4 | Инсульты средней степени тяжести NIHSS 5-15 | Инсульты тяжелой степени тяжести NIHSS≥16 |
|--|---|---|---|
| Женщины с ОНМК в периоде реконвалесценции (до 3 месяцев) | 60,5±4,4                                | 69,1±4,0                                    | 72,4±2,8                                  |
| Женщины в группе сравнения                               | 71,4±2,4                                | 72,5±4,6                                    | 77,3±3,7                                  |
| р  | <0,05                                   | >0,05                                       | >0,05                                     |

Среди женщин отмечается развитие легкого инсульта в более молодом возрасте в отличии от группы сравнения,  $60,5 \pm 4,4$  и  $71,4 \pm 2,4$ , разница достоверна ( $p < 0,05$ ).

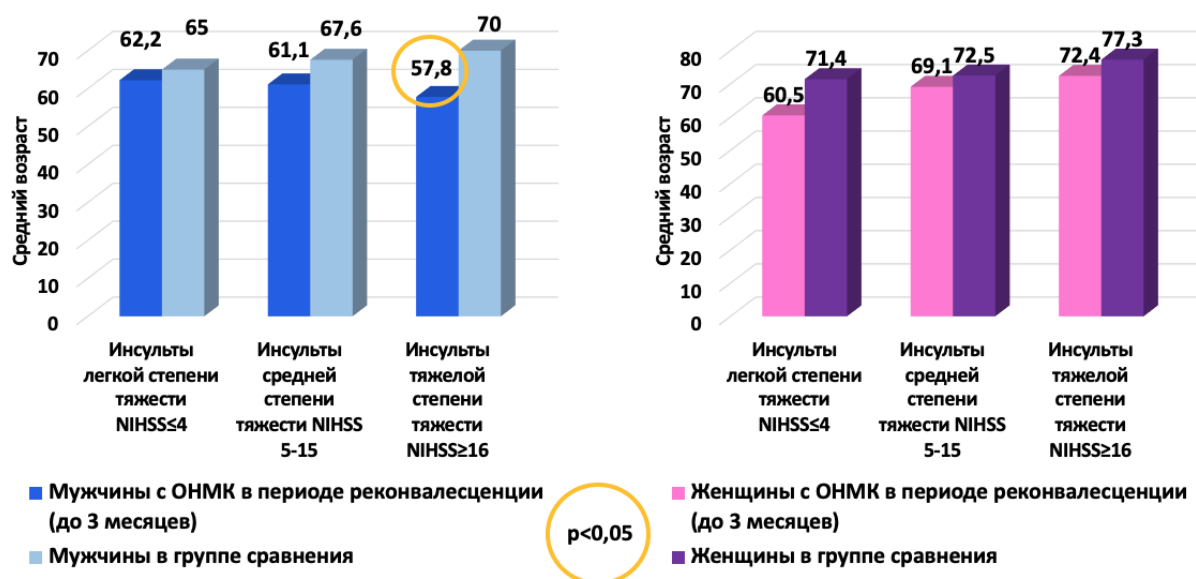


Рисунок 22. Средний возраст пациентов по тяжести инсульта в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 (до 3-х месяцев)

Проанализировали все случаи развития ОНМК в первые 3 месяца периода реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, всего 120 человек.

Наше исследование показало, что у мужчин молодого и среднего возраста, после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, развиваются инсульты в тяжелой степени (NIHSS ≥ 16 баллов).

Таблица 23. Риск развития ОНМК тяжелой степени с выраженным неврологическим дефицитом у лиц мужского пола (n=71) в периоде реконвалесценции COVID-19 в разных возрастных группах

|                         | ОНМК тяжелой степени (NIHSS ≥ 16) |                  | ОНМК легкой и средней тяжести (NIHSS ≤ 15) |                  |
|-------------------------|-----------------------------------|------------------|--|------------------|
|                         | человек                           | % от всех мужчин | человек                                    | % от всех мужчин |
| Мужчины до 59 лет       | 7                                 | 9,9              | 20   | 28,5             |
| Мужчины 60 лет и старше | 5                                 | 7,0              | 39   | 5,0              |
| Всего в группе          | 12                                |                  | 59   |                  |

|   |      |
|---|------|
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 2,7  |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 9,7  |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,77 |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 2,3  |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 6,47 |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 2,28 |

Вычисление показателей риска выявило достоверное влияние перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц мужского пола молодого и среднего возраста (до 59 лет по классификации ВОЗ) на риск развития тяжелого инсульта (OR=2,7; ДИ 9,7-0,77; RR=2,3; ДИ 6,47-2,28) (Таблица 23).

Таблица 24. Риск развития ОНМК тяжелой степени с выраженным неврологическим дефицитом у лиц женского пола (n=49) в периоде реконвалесценции COVID-19 в разных возрастных группах

|   | ОНМК тяжелой степени (NIHSS $\geq$ 16) |      | ОНМК легкой и средней тяжести (NIHSS $\leq$ 15) |      |
|---|--|------|---|------|
|   | человек                                | %    | человек   | %    |
| Женщины до 59 лет                       | 2                                      | 4,1  | 12  | 24,5 |
| Женщины 60 лет и старше                 | 12                                     | 24,5 | 23  | 46,9 |
| Всего в группе                          | 14                                     |      | 35  |      |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 0,3                                    |      |   |      |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,67                                   |      |   |      |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,06                                   |      |   |      |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 0,4                                    |      |   |      |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,63                                   |      |   |      |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,42                                   |      |   |      |

Среди женщин достоверного влияния перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 на развитие тяжелого инсульта у лиц молодого и среднего возраста не выявлено (Таблица 24).

Таблица 25. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с летальным исходом в периоде реконвалесценции в зависимости от пола и возраста

| Пациенты с ОНМК в период реконвалесценции COVID-19 | Пациенты с летальным исходом <59 лет | Пациенты с летальным исходом >60 лет |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Мужской пол  | 10                                   | 13                                   |
| Женский пол  | 3                                    | 18                                   |
|  | 13                                   | 31                                   |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)                 | 4,6                                  |                                      |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)                        | 20,16                                |                                      |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)                         | 1,06                                 |                                      |
| Относительный риск (relative risk — RR)            | 3,0                                  |                                      |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)                        | 9,58                                 |                                      |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)                         | 3,04                                 |                                      |

Вычисление показателей риска выявило достоверное влияние перенесенной коронавирусной инфекции у лиц мужского пола молодого и среднего возраста (до 59 лет по классификации ВОЗ) на развития летального исхода от инсульта (OR=4,8; ДИ 43,70-0,52; RR=3,8; ДИ 27,63-3,77), а также шанс летального исхода от инсульта у мужчин в возрасте до 59 лет выше, чем у женщин в 4,6 раза (Таблица 25).

Таблица 26. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на риск летального исхода у пациентов с инсультом среди лиц молодого и среднего возраста (до 59 лет) в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

| ОНМК реконвалесценты COVID-19           | летальный исход | выписанные |
|---|-----------------|------------|
| Мужчины ≤ 59 лет                        | 10              | 19         |
| Женщины ≤ 59 лет                        | 3               | 13         |
|   | 13              | 32         |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 2,3             |            |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 9,92            |            |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,52            |            |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 1,8             |            |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 5,73            |            |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 1,84            |            |

Вычисление показателей выявило риск развития летального исхода у лиц мужского пола молодого и среднего возраста (до 59 лет по классификации ВОЗ) в периоде реконвалесценции COVID-19 (OR=4,8; ДИ 43,70-0,52; RR=3,8; ДИ 27,63-3,77) (Таблица 26).

Таким образом, у лиц мужского пола в молодом и среднем возрасте чаще развиваются инсульты тяжелой степени тяжести и заканчиваются летальным исходом.

Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию COVID-19 в период доминирующего геноварианта Дельта составили 89 человек, из них мужчины - 49, женщины – 39, в период доминирующего влияния Омикрон составили 31 человек: мужчины – 22, женщины 10.

Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию COVID-19 в период доминирующего геноварианта Омикрон составили 31 человек: мужчины – 22, женщины 10.

Таблица 27. Влияние геноварианта вируса SARS-CoV-2 на развития инсульта с значимым неврологическим дефицитом

| группы                                  | NIHSS $\geq$ 5 | NIHSS $\leq$ 4 |
|---|----------------|----------------|
| дельта                                  | 44             | 45             |
| омикрон                                 | 19             | 15             |
|   | 63             | 57             |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 0,8            |                |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,84           |                |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,37           |                |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 0,9            |                |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,32           |                |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,92           |                |

Инсульты со значимым неврологическим дефицитом (NIHSS  $\geq$ 5 баллов) у лиц, перенесших COVID-19, развиваются без достоверной разницы в разные периоды пандемии коронавирусной инфекции (Таблица 27).

Таким образом, коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная геновариантами, протекающими преимущественно с легким течением, так же могут повышать риски развитие инсультов со значимым неврологическим дефицитом.

Пациенты отобранные во 2 группу перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19 преимущественно в среднетяжелой форме в 44,2 % случаев, в легкой форме 48,4 % случаев, тяжелой в 7,5%. Мы проанализировали наличие возможной связи между тяжестью перенесенной коронавирусной инфекцией и тяжестью ОНМК в периоде реконвалесценции.

В группе реконвалесцентов COVID-19, фебрильная температура в остром периоде отмечалась у 78 пациентов, что составило 65%, субфебрильная температура у 42 (35%) человек.

Таблица 28. Влияние температуры в остром периоде COVID-19 на развитие ОНМК в периоде реконвалесценции

| Пациенты с ОНМК в периоде реконвалесценции | Температура $\geq 38,0$ | Температура $\leq 37,9$ |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Мужской пол                                | 49                      | 22                      |
| Женский пол                                | 30                      | 19                      |
|  | 79                      | 41                      |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)         | 1,4                     |                         |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)                | 3,03                    |                         |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)                 | 0,66                    |                         |
| Относительный риск (relative risk — RR)    | 1,1                     |                         |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)                | 1,48                    |                         |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)                 | 1,13                    |                         |

Вычисление показателей риска (отношение шансов, относительный риск) выявило достоверное влияние течение COVID-19 с фебрильной температурой у лиц мужского пола на риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции COVID19 (OR=1,4; ДИ 3,03-0,66; RR=1,1; ДИ 1,48-1,13) (Таблица 28).

Пациентам, включенным в исследование, в группу 2, реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 в первые 3 месяца, не всем выполнялось КТ легких в остром периоде заболевания. Эти пациенты отнесены в группу легкого течения, т.к. лихорадка продолжалась не более 3 дней. При поступлении в стационар с ОНМК всем пациентам выполнялось КТ легких и в отдельных случаях изменения в легких отсутствовали, а в некоторых пациентов, которым не выполнялась компьютерная томография легких в остром периоде, отмечалось образование пневмофиброза, что так же может свидетельствовать о перенесенной пневмонии COVID-19



Таблица 29. Распределение пациентов реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 по объему поражения легочной ткани в остром периоде и полу

|         | КТ не выполнялось | КТ-0   | КТ-1  | КТ-2  | КТ-3 | КТ-4 | Всего  |
|---------|-------------------|--------|-------|-------|------|------|--------|
| Мужчины | 26                | 8      | 21    | 9     | 7    | 0    | 71     |
|         | 36,6%             | 11,3 % | 29,6% | 12,7% | 9,9% | 0,0% | 100,0% |
| Женщины | 18                | 6      | 17    | 6     | 2    | 0    | 49     |
|         | 36,7%             | 12,2 % | 34,7% | 12,2% | 4,1% | 0,0% | 100,0% |
| Всего   | 44                | 14     | 38    | 15    | 9    | 0    | 120    |
|         | 36,7%             | 11,7 % | 31,7% | 12,5% | 7,5% | 0,0% | 100,0% |

Из Таблицы 29 видно, что у пациентов перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в тяжелой степени тяжести, с поражением легких более 50% (КТ-3 – КТ-4), ОНМК произошло в 7,5% случаев, без достоверной разницы между мужчинами и женщинами.

Таким образом, можно предположить, что пациенты с тяжелой формой заболевания, либо умерли в остром периоде коронавирусной инфекции либо получали антитромботическую терапию, которая явилась профилактикой ОНМК.

Мы провели анализ зависимости перенесенной инфекции с массивным поражением легких на риск развития инсультов в тяжелой степени (Рисунок 23).

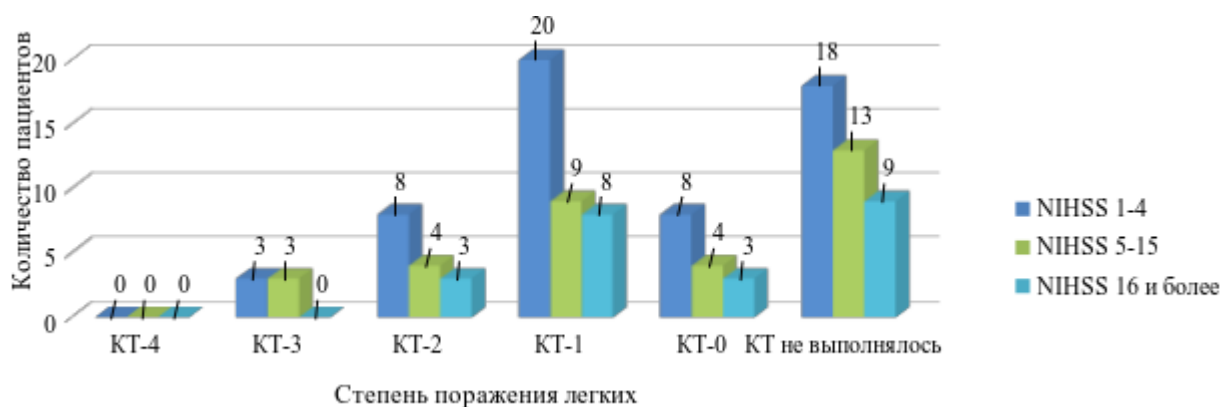


Рисунок 23. Соотношение тяжести, перенесенной коронавирусной инфекции с тяжестью ОНМК по шкале NIHSS при поступлении

Из Рисунка 23 видно, что нет связи между тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции и тяжестью ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

### **Анализ влияния лабораторных показателей на риски развития ОНМК в период реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19**

Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей в разных группах пациентов с ОНМК и коронавирусной инфекцией в разные периоды инфекционного процесса

Таблица 30. Лабораторные показатели в различные периоды коронавирусной инфекции COVID-19

| Показатель, ед                     | 1 группа  | 2 группа  | 3 группа | p1-р3 | p2-р3 |
|------------------------------------|-----------|-----------|----------|-------|-------|
| Лейкоциты,<br>*10 <sup>9</sup> /л  | 8,9±0,8   | 9,4±0,3   | 9,0±0,4  | >0,05 | >0,05 |
| Нейтрофилы,<br>*10 <sup>9</sup> /л | 8,9±0,6   | 7,5±0,6   | 6,4±0,4  | <0,05 | >0,05 |
| Лимфоциты,<br>*10 <sup>9</sup> /л  | 1,6±0,2   | 1,8±0,1   | 1,7±0,1  | >0,05 | >0,05 |
| Моноциты*10 <sup>9</sup> /л        | 2,7±1,9   | 2,0±1,0   | 0,9±0    | >0,05 | >0,05 |
| Гемоглобин, г/л                    | 127,3±4,3 | 128,4±2,2 | 130,8±3  | >0,05 | >0,05 |
| Гематокрит                         | 52,0±7,4  | 38,5±0,6  | 39,6±0,9 | >0,05 | >0,05 |

|                                    |              |              |             |       |       |
|------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------|-------|
| Тромбоциты,<br>*10 <sup>9</sup> /л | 211,0±12,2   | 252,0±10,8   | 215,7±8,3   | >0,05 | <0,05 |
| МНО                                | 3,3±1,6      | 1,2±0        | 1,1±0       | >005  | >0,05 |
| АЧТВ, сек.                         | 31,8±2,3     | 32,8±2,1     | 26,5±0,7    | <0,05 | >0,05 |
| Тромбиновое<br>время, сек.         | 24,1±1,6     | 20,7±0,5     | 23,1±3,2    | >005  | <0,05 |
| Протромбиновое<br>время, сек.      | 17,8±1,8     | 13,6±0,5     | 13,2±1      | <005  | >0,05 |
| Протромбин, %                      | 89,4±3,2     | 97,8±2,3     | 100±3       | <005  | >0,05 |
| Фибриноген, г/л                    | 5,1±0,8      | 4,2±0,1      | 3,9±0,2     | >0,05 | >0,05 |
| Д-димер                            | 2982,3±547,3 | 1542,1±401,3 | 881,1±223,6 | <0,01 | >0,05 |
| Ферритин, мкг/л                    | 453,6±79,6   | 300,6±33,1   | 343,6±54,0  | >005  | >0,05 |
| Трансферрин г/л                    | 36,4±20,8    | 2,5±0,2      | 8,4±6       | >005  | >0,05 |
| СРБ, мг/л                          | 96,3±13,7    | 64,1±8,5     | 42,2±7,6    | <0,01 | >0,05 |
| Прокальцитонин,<br>нг/мл           | 13,3±9,8     | 2,9±2,9      | 1,6±0,4     | >0,05 | >0,05 |
| АЛТ, ед/л                          | 126,3±5,1    | 39,11±6,0    | 33,2±4,7    | >005  | >0,05 |
| АСТ, ед/л                          | 274,2±123,5  | 44,5±7,1     | 36,0±3,6    | >005  | >0,05 |
| КФК, ед/л                          | 443,7±117,8  | 543,5±166,5  | 248,6±65,7  | >005  | >0,05 |
| ЛДГ, ед/л                          | 433,0±64,9   | 290,3±29,4   | 223,5±18,8  | <0,05 | >0,05 |
| Триглицериды,<br>ммоль/л           | 1,7±0,2      | 1,7±0,1      | 1,5±0,1     | >005  | >0,05 |
| Холестерин,<br>ммоль/л             | 5,1±0,4      | 5,2±0,2      | 4,7±0,2     | >0,05 | <0,05 |
| ЛПНП                               | 3,7±0,5      | 3,5±0,1      | 3,1±0,1     | >0,05 | <0,05 |
| ЛПВП                               | 1,2±0,1      | 1,1±0        | 1,1±0       | >0,05 | >0,05 |
| Общий белок, г/л                   | 64,0±1,5     | 70,9±0,8     | 71,0±1      | <0,01 | >0,05 |
| Мочевина,<br>ммоль/л               | 23,3±5,5     | 11,7±2,7     | 10,7±1,5    | <0,05 | >0,05 |
| Креатинин,<br>мкмоль/л             | 157,9±14,6   | 142,8±15,1   | 117,7±10,2  | <0,05 | >0,05 |
| Амилаза, ед/л                      | 59,6±5,8     | 77,0±8,7     | 64,7±5,3    | >0,05 | >0,05 |
| ЩФ, ед/л                           | 85,0±8,8     | 107,8±13,2   | 93,8±7,0    | >0,05 | >0,05 |

|                  |           |            |           |       |       |
|------------------|-----------|------------|-----------|-------|-------|
|                  |           |            |           |       |       |
| K+               | 5,4±31,5  | 3,9±0,1    | 3,8±0,1   | >0,05 | >0,05 |
| Na+              | 139,3±1,8 | 140,1±1,2  | 140,9±0,7 | >0,05 | >0,05 |
| Глюкоза, ммоль/л | 8,1±0,4   | 7,6±0,2    | 7,7±0,3   | >0,05 | >0,05 |
| Тропонин         | 0,6±0,32  | 1,5±1,2    | 0,1±0,1   | >0,05 | >0,05 |
| Ig G, МЕ/мл      | 59,7±15,6 | 252,7±32,6 | 1,9±0,3   | <0,01 | <0,01 |
| Ig M, МЕ/мл      | 1,8±0,5   | 2,3±0,3    | 0,3±0     | <0,05 | <0,01 |
| ИМТ              | 28,9±0,7  | 28,2±0,4   | 27,7±0,6  | >0,05 | >0,05 |

Как видно из Таблицы 30, достоверные различия в разных группах имеют СРБ, холестерин, ЛПНП, лейкоциты. Также отмечаются повышенные показатели во всех группах: ферритин, КФК, ЛДГ, D-димер.

Мы рассмотрели каждый из показателей в отдельности в зависимости от динамики изменения в периоде реconvalesценции.

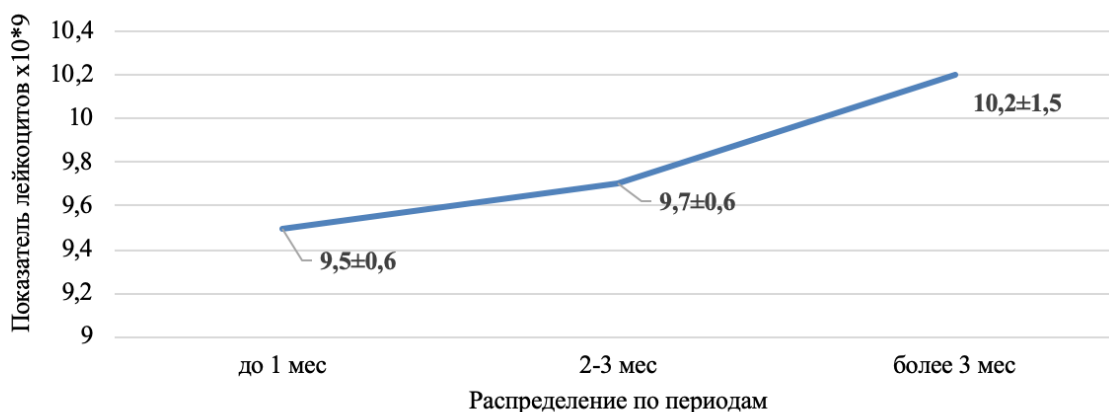


Рисунок 24. Динамика показателей лейкоцитов в периоде реконвалесценции COVID-19

На Рисунке 24 видно, что незначительное повышение лейкоцитов в периферической крови сохраняется в периоде реконвалесценции.

Проанализировали влияние сохраняющегося лейкоцитоза на риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции.

Таблица 31. Влияние сохраняющегося лейкоцитоза на повышения риска развития ОНМК в период реконвалесценции COVID-19

|   | ОНМК<br>и COVID-19 | ОНМК<br>без<br>COVID-19 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Пациенты с показателями лейкоцитов      |                    |                         |
| >9,0 x10 <sup>9</sup>                   | 58                 | 10                      |
| В норме (4,0-9,0 x10 <sup>9</sup> )     | 62                 | 74                      |
|   | 120                | 84                      |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 6,9                |                         |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 14,67              |                         |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 3,27               |                         |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 1,9                |                         |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 2,30               |                         |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 1,87               |                         |

Повышенные показатели лейкоцитов, выше референсного значения (>9,0x10<sup>9</sup>) достоверно повышают риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции COVID-19 в первые 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции (OR=6,9; ДИ 14,67-3,27; RR=1,9; ДИ 2,30-1,87)  $p < 0,05$  (Таблица 31).

Лимфоциты являются маркерами вирусного воспаления, однако при коронавирусной инфекции COVID-19 описана лимфопения. При сравнении показателей лимфоцитов при поступлении в различных группах относительно группы сравнения, определили, что среднее значение в группе пациентов реконвалесцентов достоверно отличается ( $p < 0,05$ ) (Таблица 32). В группе реконвалесцентов среди мужчин лимфопения встречалась в 24 (33,8%) случаях, лимфоцитоз в 11 (15,5%) случаях ( $p > 0,05$ ).

В группе реконвалесцентов среди женщин лимфопения встречалась в 23 (46,9%) случаях, лимфоцитоз в 6 (12,2%) ( $p>0,05$ ). Проанализировали суммарное отклонение от нормы показателей лимфоцитов в периферической крови.

Таблица 32. Влияние сохраняющегося отклонения от нормы показателей лимфоцитов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID19 на развитие ОНМК.

| Лимфоциты                               | ОНМК и COVID-19 | ОНМК без COVID-19 |
|---|-----------------|-------------------|
| Отклонение от нормы                     | 64              | 47                |
| Норма                                   | 56              | 37                |
|   | 120             | 84                |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 0,9             |                   |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,58            |                   |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,51            |                   |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 1,0             |                   |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,20            |                   |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,96            |                   |

Вычисление показателей риска (отношение шансов, относительный риск) не выявило достоверного влияния отклонения от нормы показателей лимфоцитов (норма 1,2-3) на повышение риска развития ОНМК в первые 3 месяца периода реконвалесценции (OR=0,9; ДИ 1,58-0,51; RR=1,0; ДИ 1,20-0,96) (Таблица 32).

СРБ - белок острой фазы, является маркером воспаления и повышается при коронавирусной инфекции COVID-19.

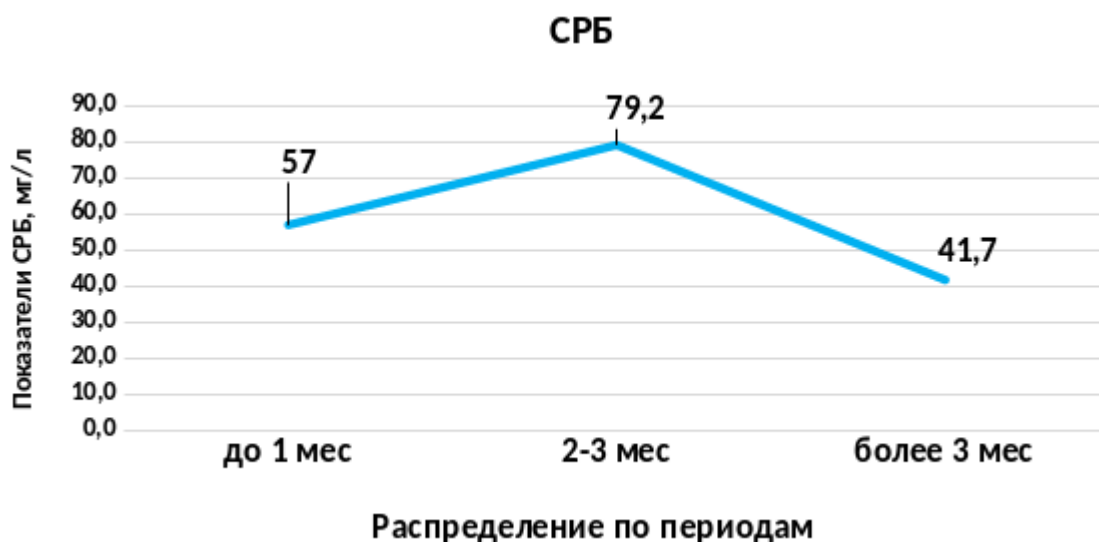


Рисунок 25. Динамика показателей СРБ в периоде реконвалесценции COVID-19

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в периоде реконвалесценции в 73 (60,8%) случаях сохраняются повышенные цифры СРБ > 5 мг/л (Рисунок 25).

Таблица 33. Связь повышенных показателей С-реактивного белка у лиц, перенесших COVID-19 и рисков развития ОНМК в первые 3 месяца периода реконвалесценции COVID-19

| Пациенты с ОНМК                    | Мужской пол реконвалесцентцы COVID-19 | Мужской пол сов- группа сравнения | Пациенты с ОНМК                    | Женский пол реконвалесцентцы COVID-19 | Женский пол сов- группа сравнения |
|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| СРБ > 10 норм                      | 39                                    | 17                                | СРБ > 10 норм                      | 23                                    | 27                                |
| СРБ норма                          | 32                                    | 16                                | СРБ норма                          | 26                                    | 24                                |
|                                    | 71                                    | 33                                |                                    | 49                                    | 51                                |
| Отношение шансов (odds ratio — OR) | 1,1                                   |                                   | Отношение шансов (odds ratio — OR) | 0,8                                   |                                   |

|   |      |  |   |      |  |
|---|------|--|---|------|--|
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 2,62 |  | Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,72 |  |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,50 |  | Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,36 |  |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 1,0  |  | Относительный риск (relative risk — RR) | 0,9  |  |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,36 |  | Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,32 |  |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 1,04 |  | Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,88 |  |

Проанализировав показатели риска, получилось, что риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции COVID-19 достоверно выше у лиц мужского пола с показателями СРБ выше 10 норм (норма 0-5 мг/л) на развития ОНМК (OR=1,1; ДИ 2,62-0,50 RR=1,0; ДИ 1,36-1,04) и не выявило достоверного влияния повышенного СРБ выше 10 норм (норма 0-5 мг/л) среди женщин на повышение риска развития ОНМК (OR=0,8; ДИ 1,72-0,36; RR=0,9; ДИ 1,32-0,88) (Таблица 33).

В группе сравнения у 46 пациентов также отмечался повышенный показатель СРБ, однако вычисление показателей риска (отношение шансов,



относительный риск) не выявило достоверного влияния отклонения от нормы показателей СРБ на повышение риска развития инсульта среди мужским и женщин (OR=0,9; ДИ 2,27-0,39; RR=1,0; ДИ 1,48-0,97).

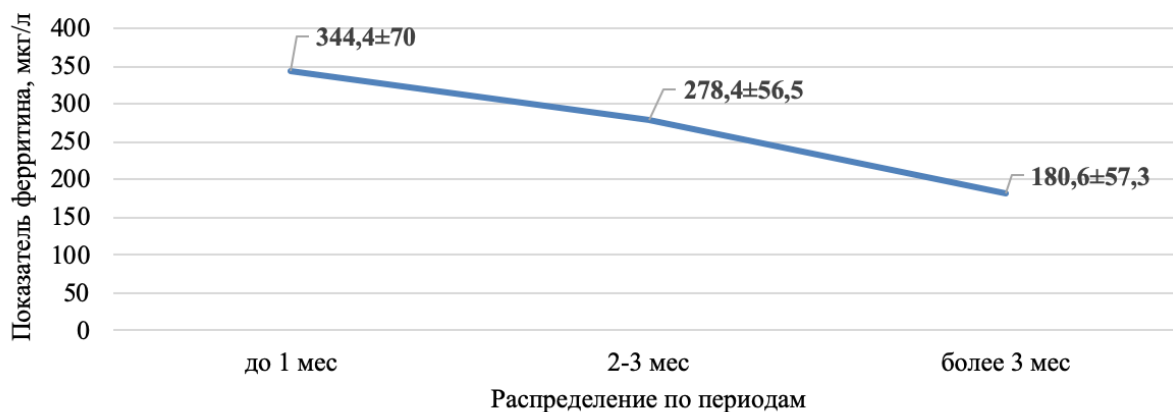


Рисунок 26. Динамика показателей ферритина в периоде реконвалесценции COVID-19

Сохраняющийся повышенным, показатель ферритина, свидетельствует о сохраняющемся воспалительном процессе.

Таблица 34. Влияние повышенного показателя ферритина на риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

| ОНМК                                    | COVID+ | COVID- |
|---|--------|--------|
| Ферритин > N                            | 31     | 24     |
| Ферритин N                              | 89     | 60     |
|   | 120    | 84     |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 0,9    |        |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,63   |        |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,47   |        |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 0,9    |        |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,23   |        |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,94   |        |

Вычисление показателей риска (отношение шансов, относительный риск) не выявило достоверного влияния превышенного ферритина в группе

пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 на повышение риска развития ОНМК (OR=0,9; ДИ 1,63-0,47; RR=0,9; ДИ 1,23-0,94) (Таблица 34).

В литературе имеются данные о причинах поражения органов при COVID-19, которыми являются гиперкоагуляция и воспаление, поскольку эти два пути тесно связаны между собой и характеризуются высоким уровнем прокоагулянтных факторов, включая D-димер.

Проанализировали отклонение от нормы показателей D-димера у пациентов с ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

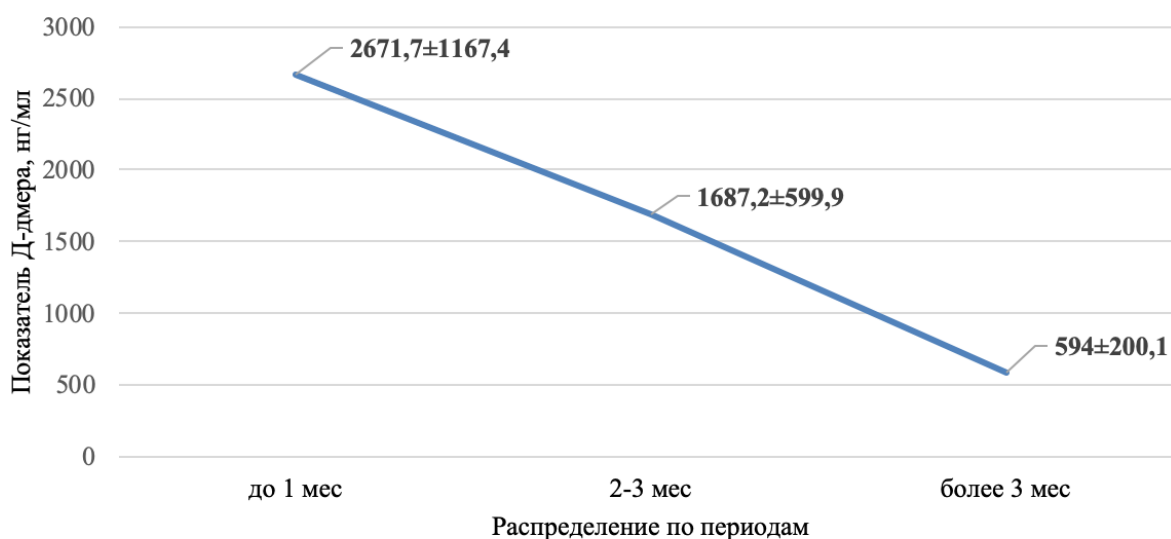


Рисунок 27. Динамика показателей D-димера в периоде реконвалесценции COVID-19

На Рисунке 27 видно, что повышенный D-Димер сохраняется и в периоде реконвалесценции.

Таблица 35. Влияние D-димера повышение риска развития ОНМК в периоде реконвалесценции COVID-19

| Пациенты с ОНМК | 2 группа<br>(реконвалесценты<br>COVID-19) | 3 группа<br>(без COVID-19) |
|-----------------|---|----------------------------|
|                 |   |                            |

|   |      |    |
|---|------|----|
| Повышенный D-димер $\geq 10$ норм       | 54   | 15 |
| D-димер норма                           | 66   | 69 |
|   | 120  | 84 |
| Отношение шансов (odds ratio — OR)      | 3,8  |    |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 7,31 |    |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 1,94 |    |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 1,6  |    |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,98 |    |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 1,60 |    |

Вычислив показатели риска (отношение шансов, относительный риск) выявило достоверное влияние повышенного D-димера на риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции COVID-19 (OR=3,8; ДИ 7,31-1,94; RR=1,6; ДИ 1,98-1,60) (Таблица 35).

Как видно из Таблицы 30, что средние показатели холестерина и липопротеидов низкой плотности достоверно отличаются во 2 группе от группы сравнения, на Рисунке 28 видно как меняются показатели липидного спектра в раннем периоде реконвалесценции.

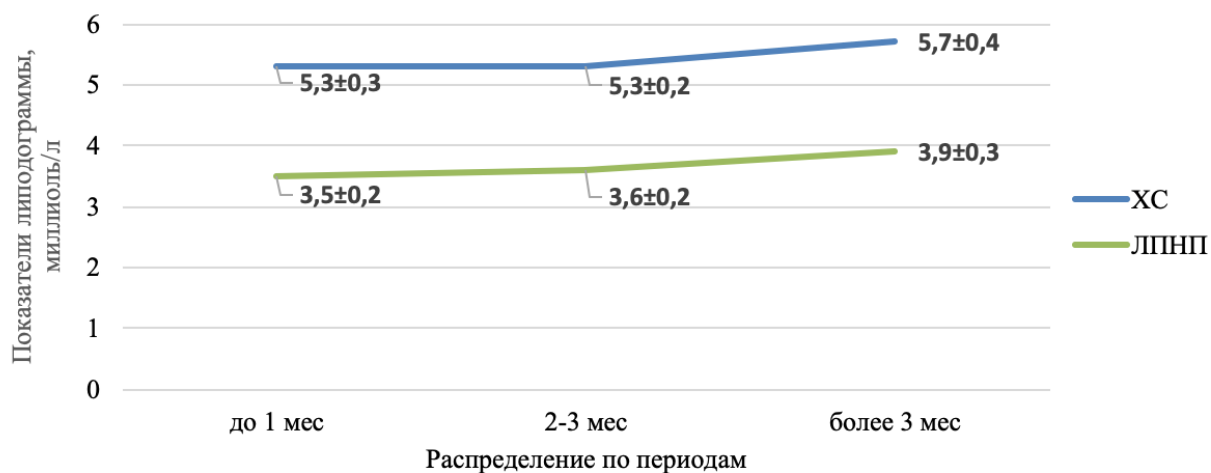


Рисунок 28. Распределение по периодам лабораторных показателей - липидограммы (ХС – холестерин общий, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности)

Таблица 36. Влияние перенесенного COVID-19 на повышение риска развития ОНМК на фоне гиперхолестеринемии

| Пациенты с ОНМК                    | Холестерин > нормы | Холестерин в норме | Пациенты с ОНМК                    | Холестерин > нормы | Холестерин в норме |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Мужской пол cov+                   | 15                 | 56                 | Женский пол cov+                   | 15                 | 34                 |
| Мужской пол cov-                   | 4                  | 47                 | Женский пол cov-                   | 7                  | 26                 |
|                                    | 19                 | 103                |                                    | 22                 | 60                 |
| Отношение шансов (odds ratio — OR) | 3,1                |                    | Отношение шансов (odds ratio — OR) | 1,6                |                    |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)        | 10,13              |                    | Верхняя граница 95% ДИ (CI)        | 4,60               |                    |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)         | 0,98               |                    | Нижняя граница 95% ДИ (CI)         | 0,58               |                    |
| Относительн                        | 2,7                |                    | Относительн                        | 1,4                |                    |

|                                    |      |  |                                    |      |  |
|------------------------------------|------|--|------------------------------------|------|--|
| ый риск<br>(relative risk<br>— RR) |      |  | ый риск<br>(relative risk<br>— RR) |      |  |
| Верхняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)  | 7,64 |  | Верхняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)  | 3,15 |  |
| Нижняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)   | 2,69 |  | Нижняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)   | 1,44 |  |

Вычислив показатели риска (отношение шансов, относительный риск) выявило достоверное влияние перенесенного COVID-19 на повышение риска развития ОНМК у лиц мужского пола с повышенным холестерином (OR=3,1; ДИ 10,13-0,98; RR=2,7; ДИ 7,64-2,69) и незначительное влияние среди женщин (Таблица 36).

Такой показатель как ЛПНП, также оказывает влияние на развитие ОНМК, как у мужчин, так и у женщин (Таблица 37).

Таблица 37. Влияние перенесенного COVID-19 на повышение риска развития ОНМК на фоне повышения ЛПНП

| Пациенты с ОНМК                       | ЛПНП ><br>нормы | ЛПНП<br>в норме | Пациенты с ОНМК                       | ЛПНП<br>><br>нормы | ЛПНП<br>в<br>норме |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Мужской пол cov+                      | 21              | 50              | Женский пол cov+                      | 19                 | 30                 |
| Мужской пол cov-                      | 8               | 43              | Женский пол cov-                      | 7                  | 26                 |
|                                       | 29              | 93              |                                       | 26                 | 56                 |
| Отношение шансов<br>(odds ratio — OR) | 2,3             |                 | Отношение шансов<br>(odds ratio — OR) | 2,4                |                    |
| Верхняя граница 95%<br>ДИ (CI)        | 5,61            |                 | Верхняя граница<br>95% ДИ (CI)        | 6,48               |                    |
| Нижняя граница 95%<br>ДИ (CI)         | 0,91            |                 | Нижняя граница<br>95% ДИ (CI)         | 0,85               |                    |

|  |      |  |   |      |  |
|--|------|--|---|------|--|
| Относительный риск<br>(relative risk — RR) | 1,9  |  | Относительный<br>риск (relative risk<br>— RR) | 1,8  |  |
| Верхняя граница 95%<br>ДИ (CI)             | 3,91 |  | Верхняя граница<br>95% ДИ (CI)                | 3,85 |  |
| Нижняя граница 95%<br>ДИ (CI)              | 1,89 |  | Нижняя граница<br>95% ДИ (CI)                 | 1,83 |  |

Вычислив показатели риска (отношение шансов, относительный риск) выявило достоверное влияние перенесенного COVID-19 на повышение риска развития ОНМК у лиц с повышенными ЛПНП мужского и женского пола в периоде реconvalesценции COVID-19 (Таблица 37).

Остальные показатели крови не показали достоверной разности во всех группах (Таблица 30).

Таким образом, сохраняющиеся повышенные показатели: D-димер (>10 норм), СРБ (>10 норм), лейкоцитов (> 9,5x10<sup>9</sup>), холестерина (>5,3ммоль/л), ЛПНП (>3,5ммоль/л) в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 на развитие ОНМК.

### **Фоновые заболевания и факторы, способствующие развитию острого нарушения мозгового кровообращения, их влияние в различных группах.**

Пациенты в группе реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 имели хронические заболевания, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, нарушение ритма сердца и т. д.

Таблица 38. Распределение фоновых заболеваний в группе реконвалесцентов COVID-19

| Показатель              | %    |
|-------------------------|------|
| Сахарный диабет         | 29,8 |
| Гипертоническая болезнь | 91,9 |

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| ИБС                            | 48,2 |
| НРС                            | 33,9 |
| Стенозирующий атеросклероз БЦА | 19,6 |
| ИМТ >25,0 (29,1±1,1)           | 71,7 |

Таким образом, гипертоническая болезнь встречалась в наибольшем проценте случаев у пациентов с ОНМК в периоде рековалесценции.

Мы вычислили риск развития ОНМК отдельно по каждому заболеванию.

Как описывалось ранее, индекс массы тела влияет на тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19. Пациенты с ожирением чаще госпитализируются с COVID-19 и подвергаются более высокому риску внутрибольничной смерти или ИВЛ, особенно в молодом возрасте (возраст ≤50 лет) [80].

Средний показатель ИМТ среди мужчин в группе пациентов реконвалесцентов COVID-19 29,7±1,7, достоверно не различается с средним показателем ИМТ в группе сравнения и составил 27,7±0,6 (p>0,05).

Таблица 39. Влияние индекса массы тела на развитие ОНМК в сочетании с коронавирусной инфекцией COVID-19

| Пациенты с ОНМК  | 2 группа | 3 группа | Пациенты с ОНМК  | 2 группа | 3 группа |
|------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|
| Мужчины ИМТ>25,0 | 56       | 32       | Женщины ИМТ>25,0 | 30       | 22       |
| Мужчины ИМТ<24,9 | 15       | 19       | Женщины ИМТ<24,9 | 19       | 11       |
|                  | 71       | 51       |                  | 49       | 33       |
| Отношение        | 2,2      |          | Отношение        | 0,8      |          |

|   |      |  |   |      |  |
|---|------|--|---|------|--|
| шансов (odds ratio — OR)                |      |  | шансов (odds ratio — OR)                |      |  |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 4,95 |  | Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,99 |  |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,99 |  | Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,31 |  |
| Относительный риск (relative risk — RR) | 1,4  |  | Относительный риск (relative risk — RR) | 0,9  |  |
| Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 2,17 |  | Верхняя граница 95% ДИ (CI)             | 1,30 |  |
| Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 1,44 |  | Нижняя граница 95% ДИ (CI)              | 0,91 |  |

У лиц мужского пола, реконвалесцентов COVID-19, ИМТ выше нормы (25,0 и более) достоверно влияет на риск развития ОНМК (OR=2,2; ДИ 4,95-0,99; RR=1,4; ДИ 2,17-1,44), у женщин не выявило достоверного влияния ИМТ (OR=0,8; ДИ 1,99-0,31; RR=0,9; ДИ 1,30-0,91) (Таблица 39).

Сахарный диабет является фоновым заболеванием для развития ишемического инсульта. В литературе имеются данные о том, что наличие сахарного диабета приводит к развитию тяжелых форм течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Таблица 40. Влияние коронавирусной инфекцией COVID-19 на развитие ОНМК в сочетании с сахарным диабетом в периоде реконвалесценции



| МУЖЧИНЫ                                       | ОНМК +<br>сахарный<br>диабет | ОНМК<br>без<br>сахарного<br>диабета | ЖЕНЩИНЫ                                       | ОНМК +<br>сахарный<br>диабет | ОНМК<br>без<br>сахарног<br>о<br>диабета |
|---|------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------------|---|
| Мужчины с<br>ОНМК+COVID-<br>19                | 21                           | 50                                  | Женщины с<br>ОНМК+COVID-19                    | 14                           | 35                                      |
| Мужчины с<br>ОНМК группа<br>сравнения         | 14                           | 37                                  | Женщины с ОНМК<br>группа сравнения            | 10                           | 23                                      |
|   | 35                           | 87                                  |   | 24                           | 58                                      |
| Отношение<br>шансов (odds<br>ratio — OR)      | 1,1                          |                                     | Отношение<br>шансов (odds<br>ratio — OR)      | 0,9                          |   |
| Верхняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)             | 2,47                         |                                     | Верхняя граница<br>95% ДИ (CI)                | 2,42                         |   |
| Нижняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)              | 0,50                         |                                     | Нижняя граница<br>95% ДИ (CI)                 | 0,35                         |   |
| Относительный<br>риск (relative<br>risk — RR) | 1,1                          |                                     | Относительный<br>риск (relative risk<br>— RR) | 0,9                          |   |
| Верхняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)             | 1,91                         |                                     | Верхняя граница<br>95% ДИ (CI)                | 1,86                         |   |
| Нижняя<br>граница 95%<br>ДИ (CI)              | 1,08                         |                                     | Нижняя граница<br>95% ДИ (CI)                 | 0,94                         |   |

Вычисление показателей рисков (отношение шансов, относительный риск) выявило влияние перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 на повышение риска развития ОНМК, у лиц мужского пола с сахарным диабетом в анамнезе, в периоде реконвалесценции (OR=1,1; ДИ 2,47-0,50; RR=1,1; ДИ 1,91-1,08) и не выявило достоверного влияния среди женщин (OR=0,7; ДИ 1,41-0,33; RR=0,8; ДИ 1,16-0,84) (Таблица 40).

### **Клинический случай № 2**

Пациент Е., 57лет. История болезни №32187

Поступил в ГКБ им. С.П. Боткина в марте 2022 года. Поступил с жалобами на слабость в правых конечностях. Доставлен в стационар в течение полутора часов от начала заболевания. Известно, что за два месяца до этого перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 средней тяжести, по КТ органов грудной полости степень тяжести КТ-3, с повышением температуры 39 градусов С и выше. Проводилась комбинированная антибактериальная, неспецифическая противовирусная терапия, дезинтоксикационная и литическая терапия при гипертермии выше 38,5С. Также в течение 1 месяца после перенесенного заболевания принимал НОАК в профилактической дозе. Последний месяц до развития сосудистого события антитромботическую терапию не получал. Пациент страдает гипертонической болезнью, инсулиннезависимым сахарным диабетом. Постоянно принимает гипотензивные и сахароснижающие препараты. ИМТ пациента 32,2, что соответствует ожирению I степени.

Госпитализирован в противошоковую палату ОАР № 35 ЦАР, осмотрен неврологом, совместно с реаниматологом. По данным осмотра состояние тяжелое. Кожные покровы обычной окраски, периферических отеков нет, хрипы не отмечаются. ЧДД 16 в минуту, АД 140/80, пульс 86. В неврологическом статусе отмечаются глазодвигательные нарушения, асимметрия лица, грубая дизартрия, правосторонняя гемигипестезия и

правосторонний гемипарез до 1 балла в руке, 4 баллов в ноге. Баллы по шкале NIHSS 14, по ШКГ 15 баллов.

По данным лабораторного обследования: показатели клинического анализа крови в пределах референсных значений. Коагулограмма: МНО-1,43; АЧТВ-46,5 с; протромбиновое время-15,7 с; протромбин -129%; фибриноген 2,95 г/л. СРБ-2,1 мг/л, концентрация D-димера составила 174. Обращают на себя внимание изменения в липидограмме: триглицериды- 2,6 ммоль/л; холестерин-6,2 ммоль/л; ЛПНП -3,9 ммоль/л; ЛПВП- 1,02 ммоль/л.

Через 30 минут от момента поступления получены результаты компьютерной томографии, ангиографии, перфузии ГМ. Отмечается гиперденсивность левой задней мозговой артерии, окклюзия левой позвоночной артерии, гипоплазия правой позвоночной артерии, и отсутствие зоны кровоснабжения в бассейне левой задней мозговой артерии на уровне P1.



Рисунок 29. Компьютерная томография



Рисунок 30. КТ ангиография

Консилиум в составе невролога, рентгенэндоваскулярного хирурга, реаниматолога приняли решение о проведении системной ТЛТ терапии и церебральной ангиографии с дальнейшим рентгенэндоваскулярным лечением. Начата тромболитическая терапия Альтеплазой в дозировке 0,9 мг/кг,

пациент подан в рентген-операционную для эндоваскулярного вмешательства.

Через 1,5 часа от момента поступления пациенту начато эндоваскулярное вмешательство, которое длилось 1 час 20 минут. Под местной анестезией S.Novocaini 0,5%-20.0 мл проведена пункция правой общей бедренной артерии по Сельдингеру, установлен интродьюсер 8Fr. На церебральной ангиографии (ЦАГ) отмечается: устьевой стеноз до 90-95% левой позвоночной артерии, гипоплазия V4 сегмента правой позвоночной артерии, окклюзия P1 сегмента левой задней мозговой артерии. Проводниковый катетер типа JR 4 был установлен в подключичной артерии, коронарный проводник проведен через устьевой стеноз левой позвоночной артерии, в ее V3 сегмент, далее выполнена баллонная ангиопластика места устьевого стеноза левой ПА, далее проводниковый катетер был заведен в V2 сегмент левой ПА. И аспирационным катетер Sofia подведен к зоне окклюзии S-ЗМА, выполнена тромбаспирация (1 пассаж), получены тромботические массы. На контрольной ангиографии церебральный кровоток восстановлен до концевых ветвей (nTICI3).

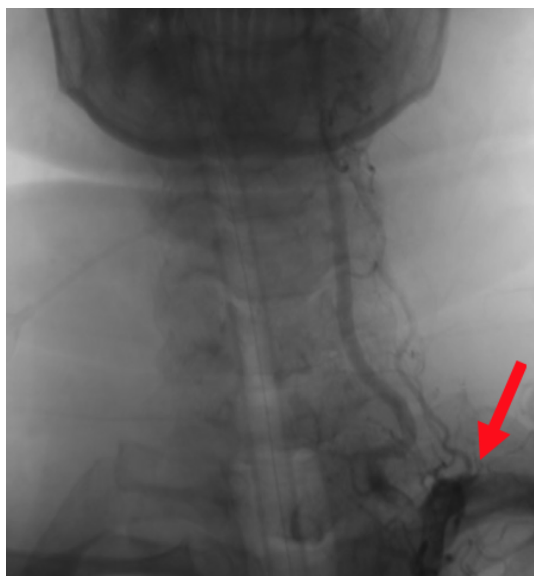


Рисунок 31. Критический стеноз позвоночной артерии. Церебральная ангиография

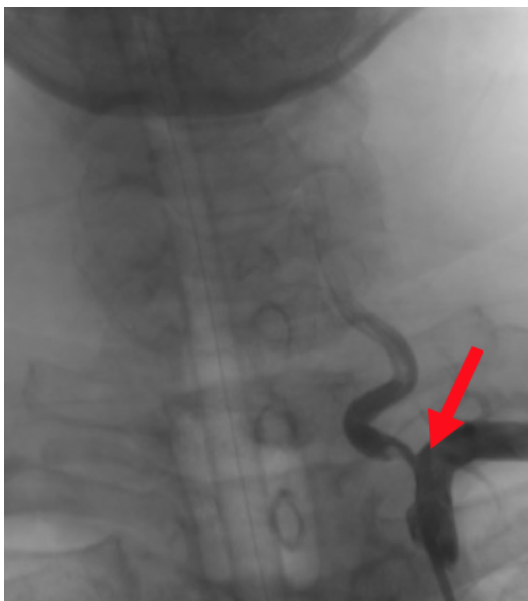


Рисунок 32. Критический стеноз позвоночной артерии. Церебральная ангиография



Рисунок 33. Отсутствие кровообращения в бассейне левой задней мозговой артерии. Церебральная ангиография



Рисунок 34. Восстановленный кровоток после тромбэктомии в задней мозговой артерии. Церебральная ангиография

Далее был имплантирован стент BioMatrix 4.0 на 8 мм. вместо остаточного устьевого стеноза левой ПА. При контрольной ангиографии стент расправлен, проходим, диссекции интимы нет, кровоток артерии удовлетворительных скоростных характеристик. Интродьюсер правой ОБА удалён, гемостаз устройством AngioSeal адекватный.



Рисунок 35. Состояние позвоночной артерии после ангиопластики (слева) и состояние позвоночной артерии после установки стента (справа)

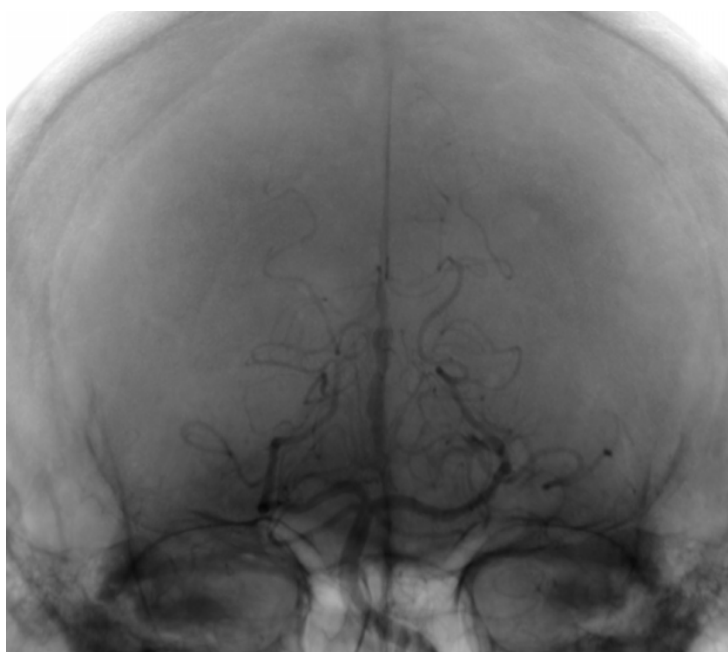


Рисунок 36. Контрольная ангиография

Через 9 часов после проведения эндоваскулярного вмешательства пациенту проведено повторное КТ ГМ, по которому определяется отек левой височной и затылочной доли с небольшим повышением плотности коры, которые следует дифференцировать между остаточным контрастом и

гиперперфузионными изменениями. Также через 24 часа проведено повторное КТ ГМ, по данным которого отрицательной динамики не отмечалось. Пациенту назначена двойная антиагрегантная терапия Клопидогрел 75 мг и Аспирин 100 мг.



Рисунок 37. КТ головного мозга через 9 часов



Рисунок 38. КТ головного мозга через 24 часов

Через 24 часа после проведения реперфузионного лечения отмечается положительная динамика в неврологическом статусе. Движения глазных яблок не нарушены, сохраняется легкая асимметрия лица, легкая дизартрия, легкая правосторонняя гемигипестезия, правосторонний верхний монопарез до 4 баллов, в ноге пареза нет. Баллы по шкале NIHSS 6 баллов.

В результате лечения на фоне проведенной терапии мы получили хороший результат от реперфузионного лечения. На момент выписки в неврологическом статусе сохранялась только правосторонняя гемигипестезия, а также правосторонний верхний монопарез до 4 баллов. Лицо симметричное, речь не нарушена. NIHSS при выписке 2 балла.

Пациент провел в стационаре 10 к/д. К моменту выписки пациент самостоятельно садился и вставал, мог передвигаться в пределах палаты.



Пациент направлен на второй этап реабилитации для дальнейшего восстановления.

### **Клинический случай № 3**

Пациент Н., 53лет. История болезни №34840

Поступил 26.04.2021 года. Утром после сна отметил асимметрию лица, слабость в левых конечностях. Госпитализирован в противошоковую палату ОАР №35 ГKB им. С.П. Боткина. Из анамнеза: хронические заболевания отсутствуют, лекарственные препараты не принимал, считал себя здоровым. В марте 2021 г. Перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести. С подъемом температуры до 38,8С. по КТ органов грудной полости: в периферических и центральных отделах выявлены двусторонние изменения по типу матового стекла до 50%. Степень вероятности вирусной пневмонии высокая, степень тяжести КТ – КТ-2. Проводилась комбинированная антибактериальная, неспецифическая противовирусная терапия, дезинтоксикационная и литическая терапия при гипертермии выше 38,5С. Лихорадочный период сохранялся до 8 дней. После перенесенной инфекции астенизация сохранялась около 2х месяцев. В период болезни впервые стало отмечаться повышение АД до 160\90 мм.рт.ст., однако после выписки пациент гипотензивные препараты не принимал, АД не контролировал. При осмотре кожные покровы в норме, состояние удовлетворительное, периферических отеков нет, хрипов нет. АД 160\90 мм.рт.ст., ЧСС 88 в мин. ЧДД 16 в минуту. Рост пациента 168 см, вес 71 кг, ИМТ – 25,2, что соответствует избыточной массе тела.

По данным лабораторного обследования на момент поступления: показатели клинического анализа крови в пределах нормы. Коагулограмма: МНО 1,15; АЧТВ 208,4; тромбиновое время 21,2; протромбиновое время 12,6; протромбин 82%; фибриноген 2,66. По данным липидограммы отмечается повышение холестерина до 8,29 ммоль/л; ЛПНП 5,86 моль/л; СРБ повышен до 19,6 мг/л на момент поступления.

На момент приезда в стационар пациент осмотрен неврологом совместно с реаниматологом. Неврологический дефицит по шкале NIHSS 5 баллов. В статусе отмечается левосторонний гемипарез до 4 баллов, правосторонняя гемигипестезия, асимметрия лица, а также легкая дизартрия. ШКГ 15 баллов.

По данным КТ головного мозга выявлен сформированный ишемический очаг в правом полушарии головного мозга (Рисунок 39). Реперфузионная терапия не проводилась – инсульт после сна, сформированный ишемический очаг.

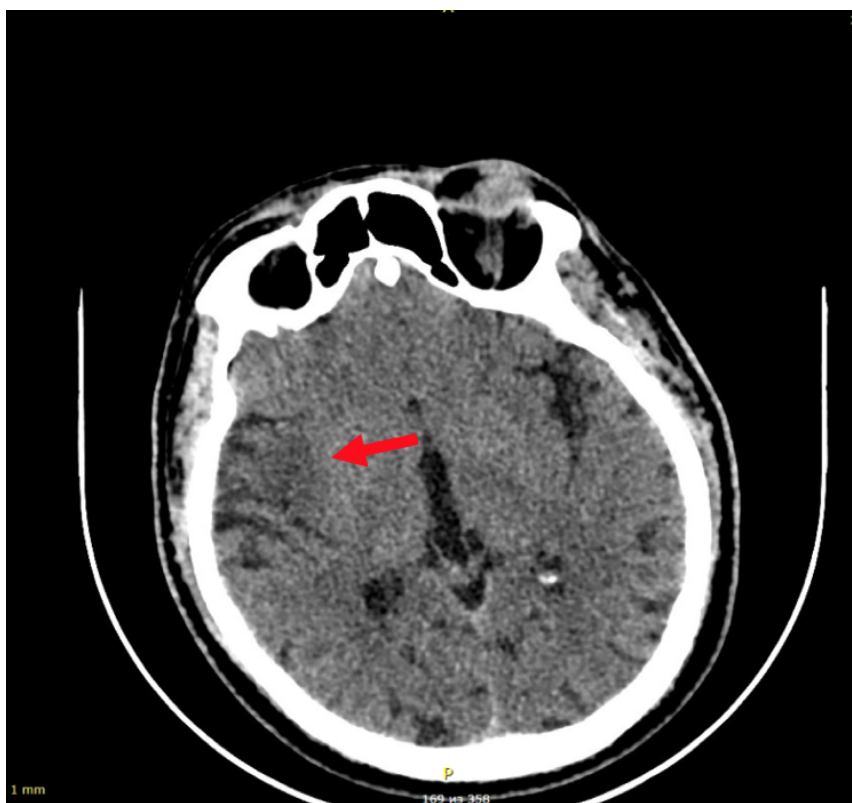


Рисунок 39. Компьютерная томография

По данным УЗДС БЦА выявлен атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием. Справа: стеноз общей сонной артерии до 60-65%, стеноз в устье ВСА до 75-80%. А также непрямолинейность хода позвоночных артерий с обеих сторон. Пациенту назначена стандартная терапия антиагрегантными, гипотензивными, гиполипидемическими препаратами, а также симптоматическая терапия.

Начата ранняя реабилитация. Через 3 дня у пациента произошел повторный инсульт в том же бассейне. В объективном статусе: ЧСС 88 уд. в мин, АД 130/80. Ритм правильный. В неврологическом статусе парез взора влево, асимметрия лица слева, левосторонняя гипестезия, гемиплегия, игнорирование левой половины тела. Баллы по шкале NIHSS 19 баллов. По данным КТ гиподенсивный очаг в правом полушарии. По данным КТ-ангиографии степень стеноза правой по площади 97%, по диаметру 89%. На уровне С4 пВСА формирует дополнительный изгиб.



Рисунок 40. Гиподенсивный очаг в правом полушарии

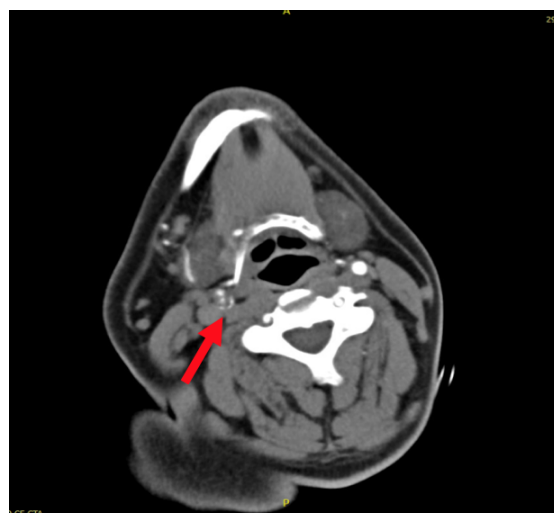


Рисунок 41. Степень стеноза правой по площади 97%, по диаметру 89%. На уровне С4 пВСА формирует дополнительный изгиб

Выполнена каротидная эндартерэктомия. По данным КТ после КЭАЭ в правой височной доле сохраняется участок пониженной плотности с нечеткими контурами. Данных за ВМГ не получено. Отмечается улучшение в неврологическом статусе: движения глазных яблок не нарушены, легкая асимметрия лица, легкая левосторонняя гемигипестезия, а также левосторонний гемипарез до 4 баллов в руке, в ноге пареза нет.



Рисунок 42. КТ после КЭАЭ



Рисунок 43. КТ после КЭА

В результате лечения на фоне проведенной терапии мы получили хороший результат от реперфузионного лечения.

Пациент провел в стационаре 10 к/д. К моменту выписки пациент самостоятельно садиться и вставать, передвигался в пределах палаты. Также пациенту было выдано направление для дальнейшего восстановления в реабилитационный центр.

#### **3.4. Патоморфологические изменения органов и тканей в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ОНМК**

В нашем исследовании мы описали патоморфологические изменения у умерших пациентов в периоде реконвалесценции COVID-19.

Исследование выполнялось на базе ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (главный врач академик Шабунин А.В.). Проанализированы гистологические материалы 15 пациентов, умерших от ишемического инсульта, а также его последствий, которые имели в анамнезе перенесенную коронавирусную инфекцию COVID-19 в последние три месяца до ОНМК (основная группа). Группу сравнения составили 10 пациентов,

умерших в тот же период времени, не болевших новой коронавирусной инфекцией.

Таблица 41. Выявленные патоморфологические изменения

| Критерий   | ОНМК<br>реконвалесцент<br>COVID-19 | ОНМК<br>Без COVID-19 | p      |
|--|------------------------------------|----------------------|--------|
| Ишемический инфаркт головного мозга              | 73,3%                              | 40,0%                | >0,05  |
| Внутричерепное кровоизлияние                     | 0                                  | 50%                  | <0,05  |
| Инфекционный эндокардит                          | 6,7%                               | 10%                  | >0,05  |
| Гемотоксилиновые шары в веществе головного мозга | 40%                                | 20%                  | >0,05  |
| Гиалиновые шары в просвете альвеол               | 33,3%                              | 10%                  | >0,05  |
| Начальные проявления атеросклероза               | 15,7%                              | 0                    | >0,05  |
| Инфаркт миокарда 2 типа                          | 33,3%                              | 0                    | <0,005 |
| Гипертрофия кардиоцитов                          | 93,3%                              | 90%                  | >0,005 |
| Диффузный пневмофиброз                           | 66,7%                              | 20%                  | <0,005 |
| Гиалиноз стенок артериол                         | 100%                               | 50%                  | <0,005 |
| Полнокровие сосудов                              | 86,7%                              | 60,0%                | >0,005 |

При этом причинами их смерти стали в 5 случаях – внутричерепное кровоизлияние, в 4 – ишемический инфаркт головного мозга, в 1 – инфекционный эндокардит аортального и митрального клапанов, осложнившийся развитием ишемического инфаркта головного мозга вследствие тромбоэмболического синдрома.

Проведено макро- и микроскопическое изучение и оценка тканей головного мозга, легких, печени, а также брахиоцефальных артерий. Микроскопическое исследование проведено с помощью микроскопа Zeiss

Axio Scope.A1. Сканирование препаратов с использованием сканирующего микроскопа 3 DHISTECH Panoramic DESK.

Основную группу составили 8 мужчин и 7 женщин, возрастом от 43 до 94 лет (средний возраст  $69,4 \pm 4,1$  лет), не вакцинированных от новой коронавирусной инфекции. При этом пациенты данной группы перенесли новую коронавирусную инфекцию в срок от 2 до 4 месяцев до смерти. Новая коронавирусная инфекция была подтверждена у данных пациентов с апреля по декабрь 2021 года, то есть в период доминирования Дельта штамма коронавируса. Уровень антител у них колебался IgM от 0,3 до 32,18, IgG от 24 до 2500.

При патологоанатомическом вскрытии ишемический инфаркт головного мозга различной локализации был обнаружен у 11 пациентов (73,3%). Бурые кисты, которые являются последствием перенесенных ранее инфарктов, были обнаружены у 4 (26,7%) умерших пациентов основной группы.

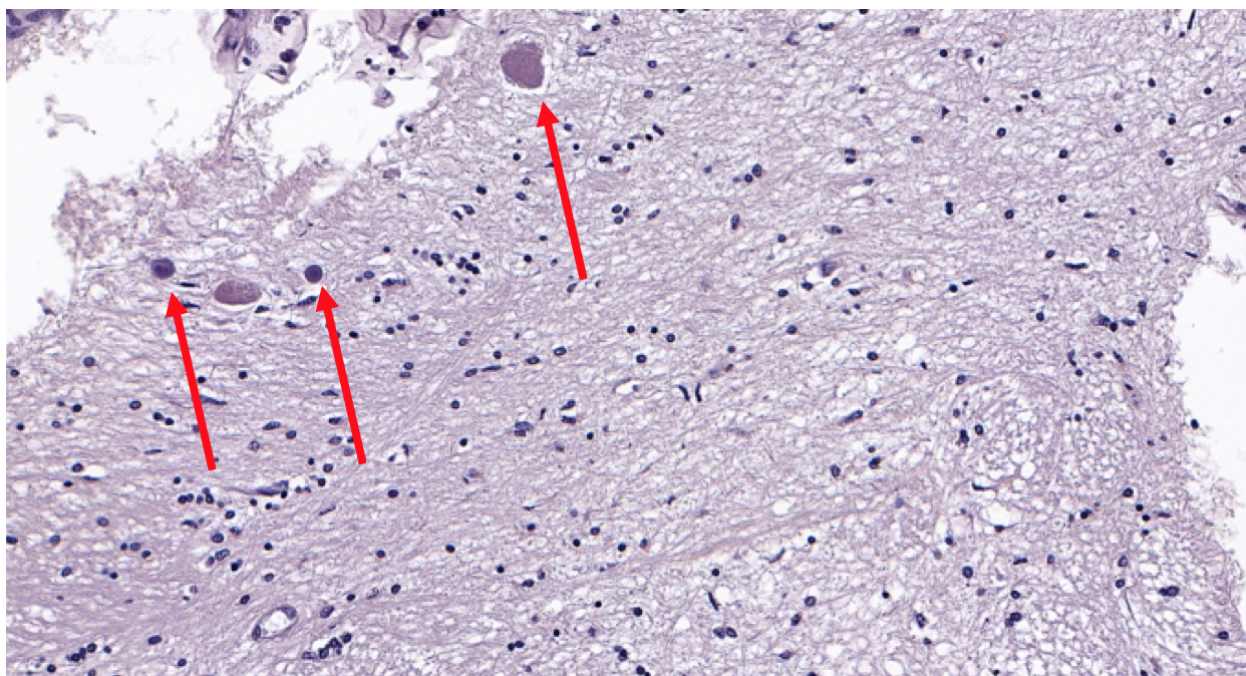


Рисунок 44. Гематоксилиновые шары в веществе головного мозга, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x20

В основной группе кроме некрозов нейроцитов с диффузной инфильтрацией макрофагами и нейтрофилами различной степени

выраженности, что связано с давностью повреждения, в веществе головного мозга были обнаружены гематоксилиновые шары у 6 (40%) умерших (Рисунок 44). При этом у 3(20%) из них данные изменения обнаруживались периваскулярно в области сосудистых сплетений (Рисунок 45). При этом в группе сравнения гемаоксилиновые шары были обнаружены только в 20% случаев.

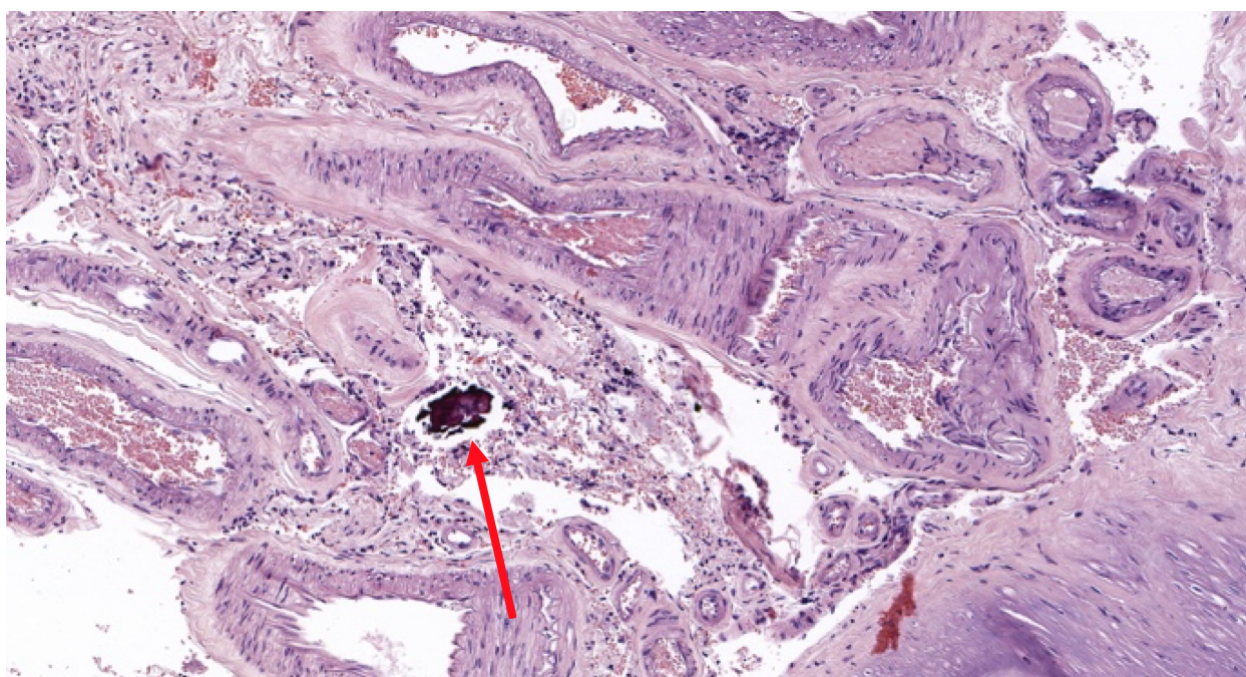


Рисунок 45. Мелкие внесосудистые кальцинаты в сосудистом сплетении, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x20

Неспецифические изменения нервных клеток в виде острого набухания и клеток-теней, а также признаки нарушения кровообращения - периваскулярный и перицеллюлярный отек, сосудов микроциркуляторного русла, стазы, были обнаружены у всех пациентов основной группы (Рисунок 46). Данные изменения являются характерными для отека головного мозга.

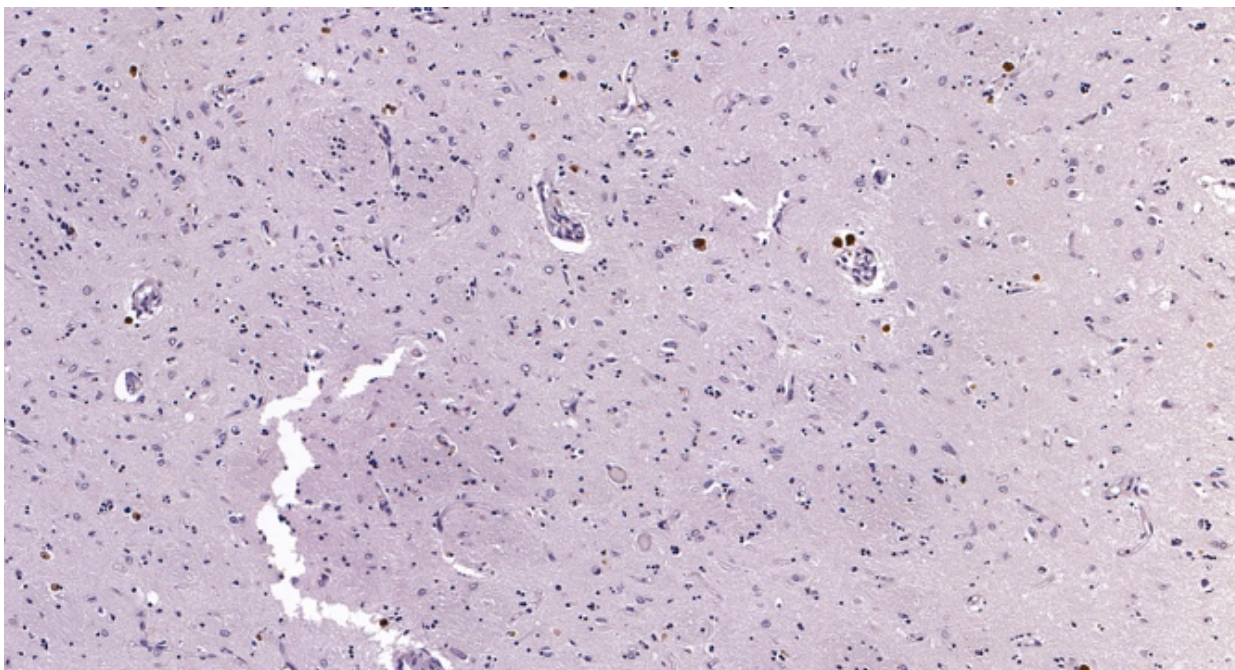


Рисунок 46. Отек головного мозга, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x10

Атеросклероз артерий и гипертоническая болезнь, длительно присутствующие у больных, являются факторами риска сосудистых событий и во многом определяют изменения головного мозга.

В основной группе при макро- и микроскопическом исследовании брахиоцефальных артерий у 1 пациента 82 лет (6,7%) не было выявлено атеросклеротических изменений, у 1 умершего 83 лет (6,7%) были обнаружены только начальные признаки атеросклероза в виде единичных липидных бляшек, также у 1 пациента 48 лет (6,7%) были обнаружены липидные бляшки и пристеночный смешанный тромб с начальными признаками организации на стороне поражения головного мозга. Атеросклеротические изменения, соответствующие 2-4 стадиям, были обнаружены у 12 (80%) умерших пациентов (Рисунок 47).



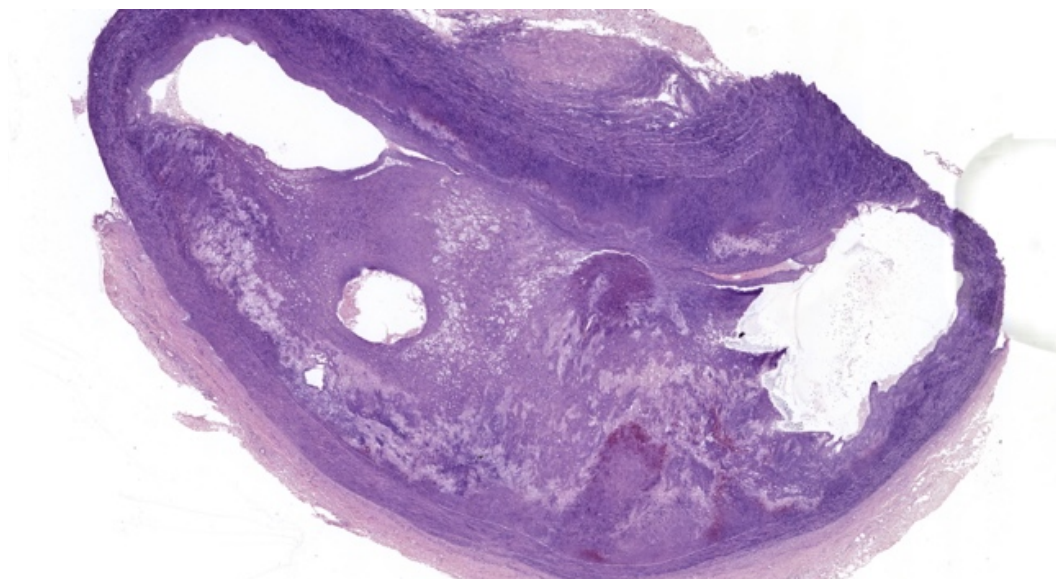


Рисунок 47. Стенозирующая атеросклеротическая бляшка в стенке артерии, окраска гематоксилин-эозином, увеличение-лупа

При исследовании легких фиброз с очаговой структурной дезорганизацией паренхимы легкого и изменением нормальной гистоархитектоники отмечался у 10 пациентов(66,7%) (Рисунок 48). Альвеолы в данных местах коллабированы (ателектазы и дистелектазы) с единичными щелевидными просветами. Межальвеолярные перегородки резко утолщены за счет отложения коллагеновых волокон с фокусами пролиферации фибробластов и миофибробластов, редукцией капиллярного русла, диффузной инфильтрацией немногочисленными лимфоцитами.

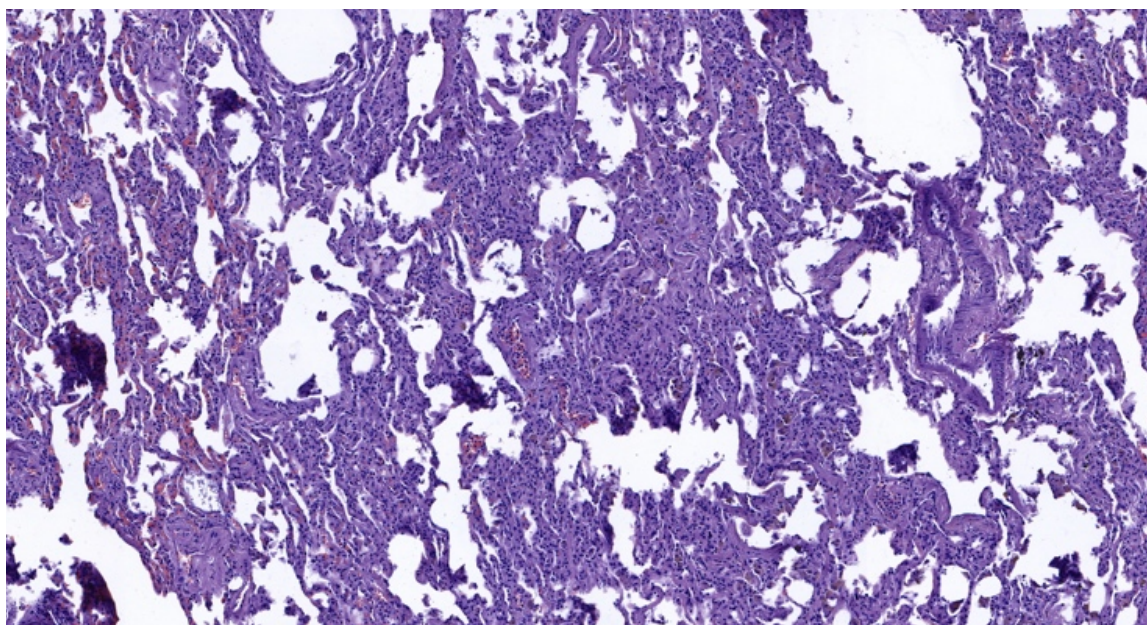


Рисунок 48. Диффузный пневмофиброз, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x10

У большинства больных также отмечалось полнокровие сосудов. У одного умершего был обнаружен обтурирующий смешанный тромб в просвете легочной артерии (Рисунок 49).

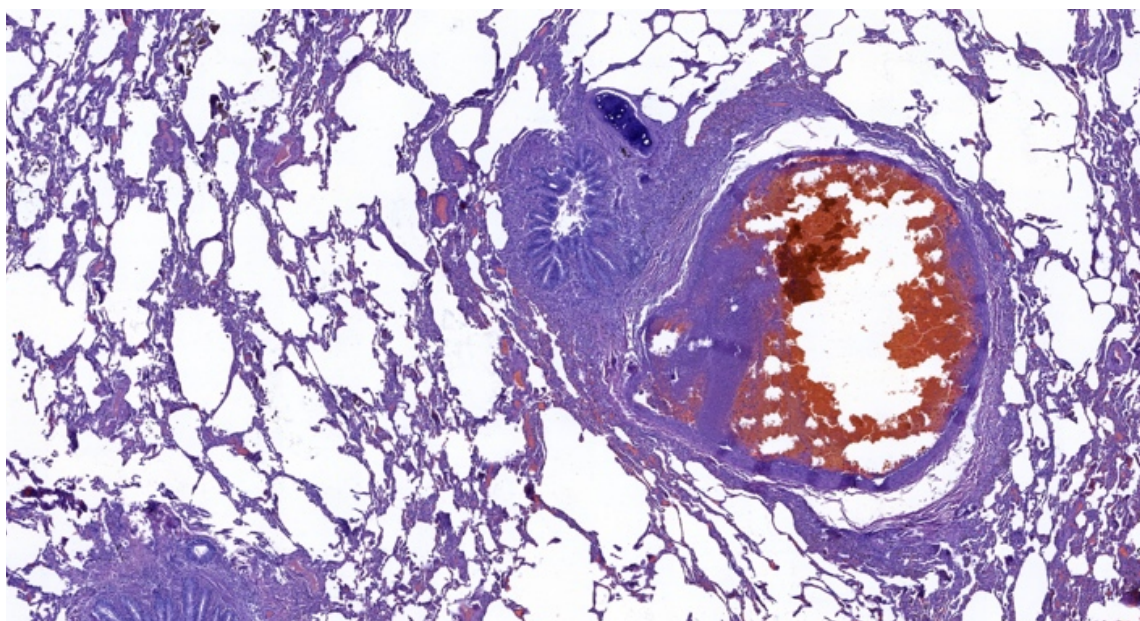


Рисунок 49. Смешанный тромб в просвете легочной артерии, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x5

Гемосидероз в легких обнаруживался у 7 умерших (46,7%). Данный факт может подтверждать перенесенную ранее коронавирусную инфекцию с

поражением микроциркуляторного русла. Также у пациентов основной группы были обнаружены интрабронхиальные, интрабронхиоллярные, интраальвеолярные и перивакулярные кровоизлияния. В то же время в группе сравнения такие изменения наблюдались всего в 20 % случаев.

Признаки бактериальной пневмонии были обнаружены у 7 пациентов основной группы, при этом у 2 из них (13,3%) в просвете единичных альвеол определялись скопления плотного эозинофильного содержимого в виде глобул, обусловленные организацией и коллагенизацией фибрина в просветах альвеол (Рисунки 50, 51).

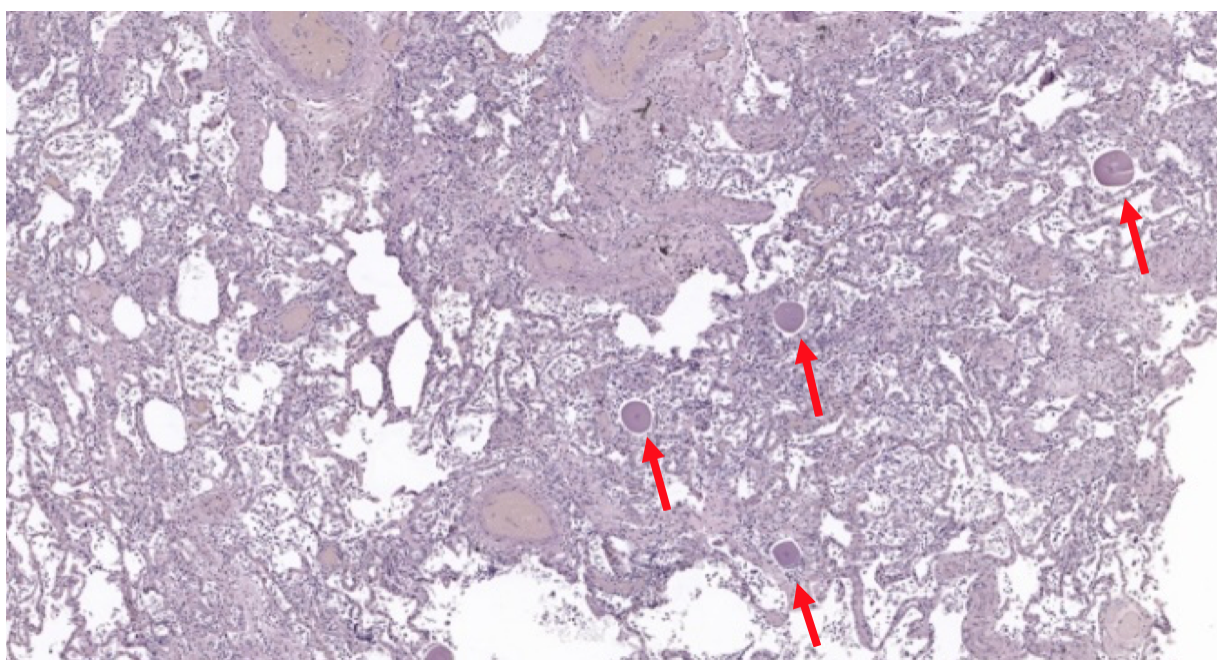


Рисунок 50. Скопления гиалиновых шаров в просвете альвеол, окраска гематоксилин-эозином - увеличение x 5

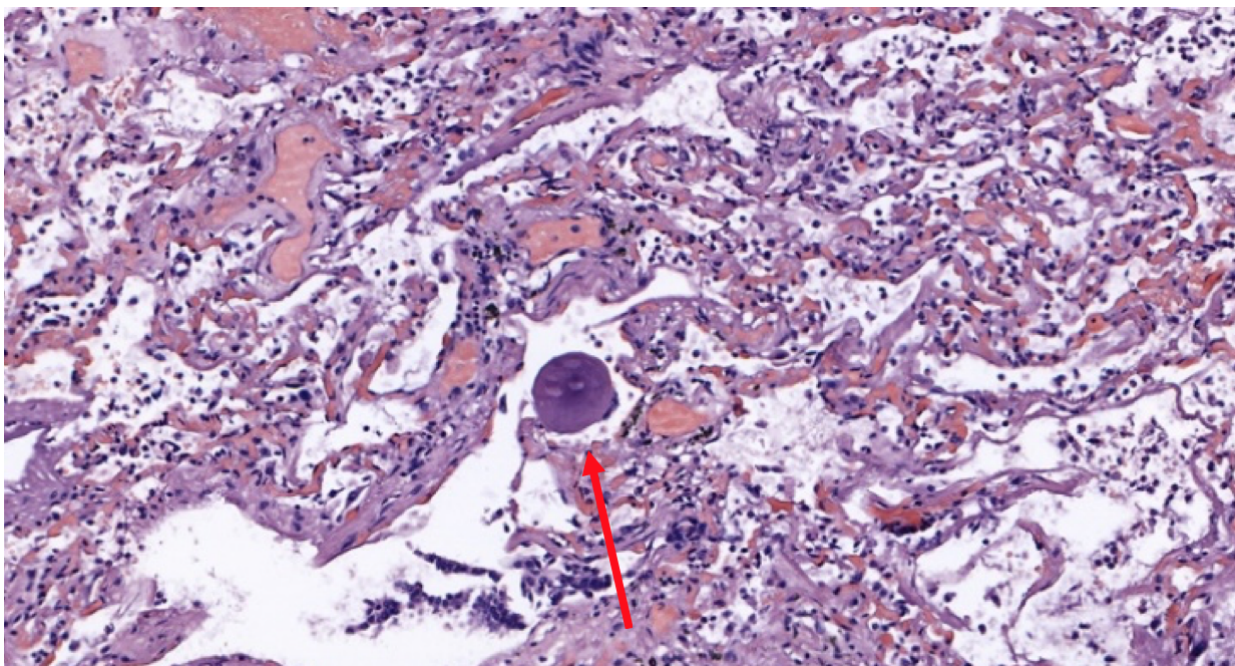


Рисунок 51. Скопления гиалиновых шаров в просвете альвеол, окраска гематоксилин-эозином, увеличение x 10

Кроме ишемического инфаркта головного мозга у 5 (33,3%) умерших пациентов основной группы был обнаружен инфаркт миокарда II типа давностью до 3 суток, возраст данных пациентов составил от 63 до 93 лет (Рисунок 44). При этом у 1 (6,7%) из данных пациентов причиной инфаркта миокарда стал тромбоэмболический синдром вследствие эндокардита митрального клапана. В исследованиях патоморфологических изменений пациентов умерших в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 27,8% [113], также регистрировались развития инфаркта миокарда, что подтверждает системный процесс поражения микроциркуляторного русла.

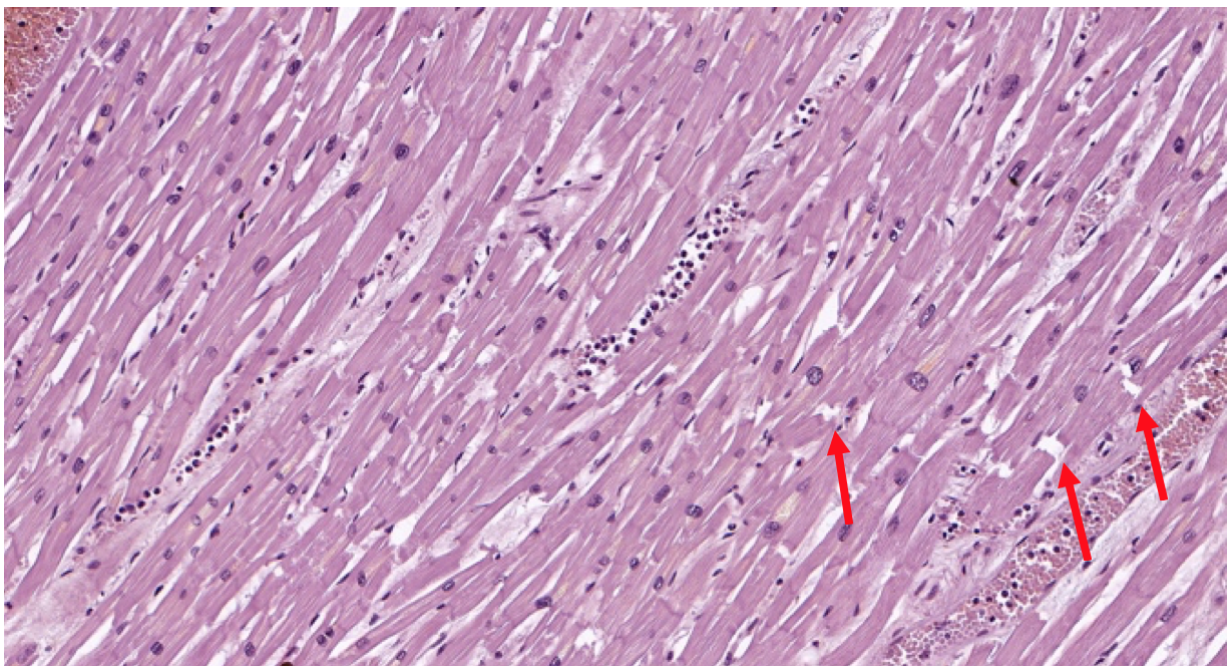


Рисунок 52. Инфаркт миокарда, давность 2-3 суток, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x20

Также у 3 умерших (20%) основной группы при проведении патоморфологического исследования были выявлены злокачественные новообразования: рак желудка, мочевого пузыря и центральный рак легкого с множественными метастазами. При этом центральный рак легкого был верифицирован прижизненно, тогда как рак желудка и рак мочевого пузыря были выявлены посмертно.

При патоморфологическом исследовании секционного материала пациентов, перенесших COVID-19, были обнаружены разнообразные изменения органов и систем, притом данные изменения встречались у всех пациентов вне зависимости от их возраста (от 44 до 94 лет). Так, во всех образцах секционного материала в сердце обнаруживались гипертрофия кардиомиоцитов и малокровие сосудов миокарда. В почках морфологические изменения были представлены дистрофическими изменениями эпителия проксимальных канальцев, гиалинозом стенок артериол и части клубочков, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией в строме коркового слоя различной степени выраженности. В печени отмечалось малокровие синусоидов и центральных вен, очаговая крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия

части гепатоцитов умеренный фиброз портальных трактов с лимфоцитарной инфильтрацией. Данные изменения в почках и печени чаще обнаруживались у пациентов старше 68 лет (Рисунок 53).

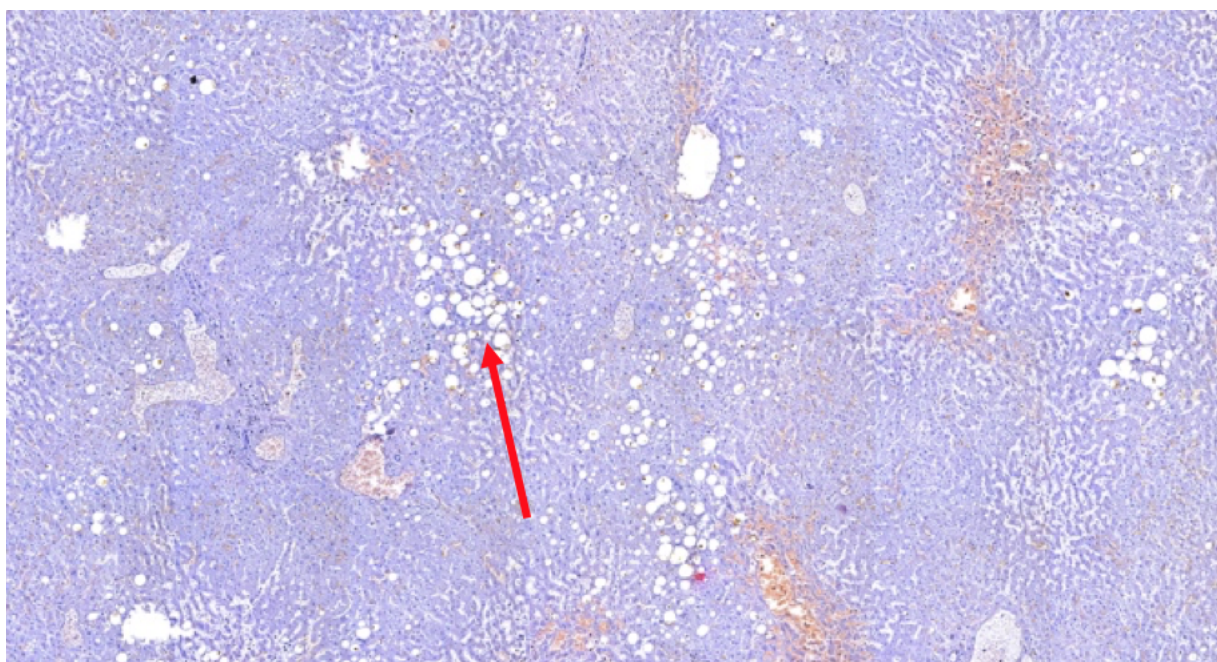


Рисунок 53. Крупнокапельный жировой гепатоз, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- х5

В период реконвалесценции COVID-19 наиболее выраженные изменения наблюдаются в лёгочной ткани. Данные изменения характеризуются развитием фиброза, дестабилизацией альвеол, образованием ателектазов, отложением гемосидерина. Морфологические изменения при поражении вещества головного мозга, преимущественно, носят ишемический характер, что связано с изменениями кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. В случае наличия выраженного церебрального атеросклероза возможно выявление крупноочаговых инфарктов головного мозга, что связано с тромбозом крупных сосудов. Вся это является отражением нарушений гомеостаза свертывающей системы крови и общей гемодинамики при COVID-19. В нашем исследовании у пациентов перенесших новую коронавирусную инфекцию, помимо некрозов нейроцитов, в веществе головного мозга чаще, по сравнению с не болевшими пациентами, выявлялись гематоксилиновые шары (Рисунок 44). Системность

поражения органов и общий патогенез при COVID-19 подтверждает также обнаружение у пациентов основной группы лимфоцитарной инфильтрации в паренхиматозных органах (печени и почках), например гиалиноз стенок артериол и части клубочков в почках (Рисунки 54, 55).

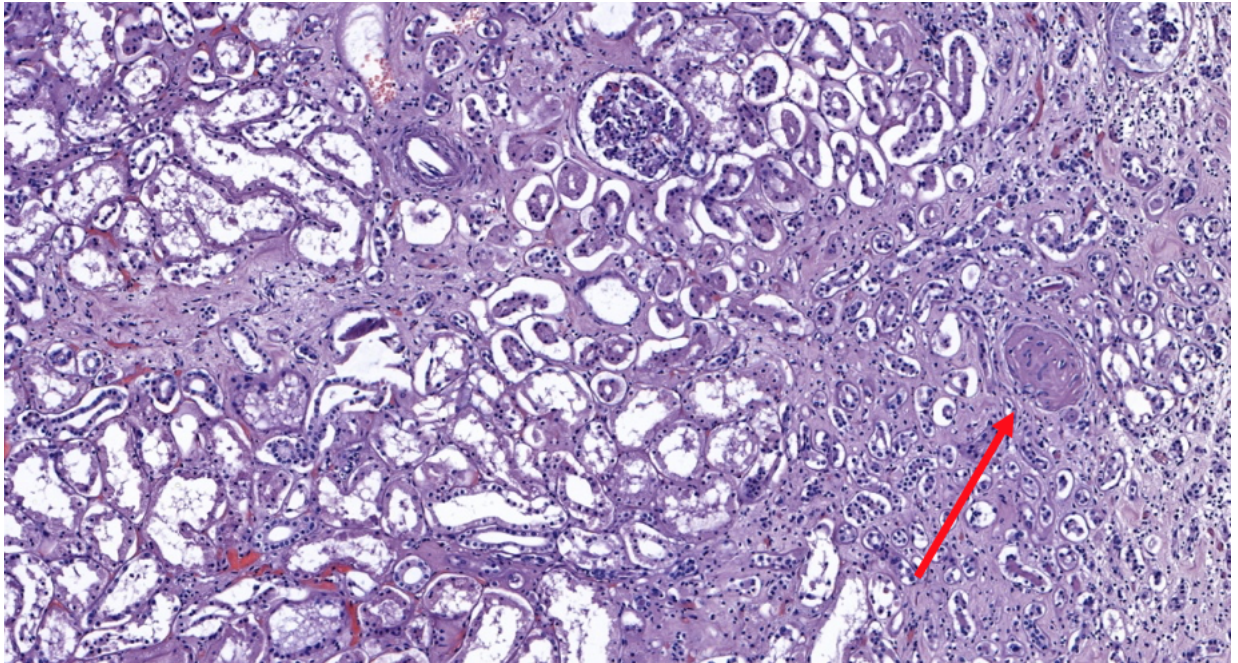


Рисунок 54. Гиалиноз стенок артериол и части клубочков в почках, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x10

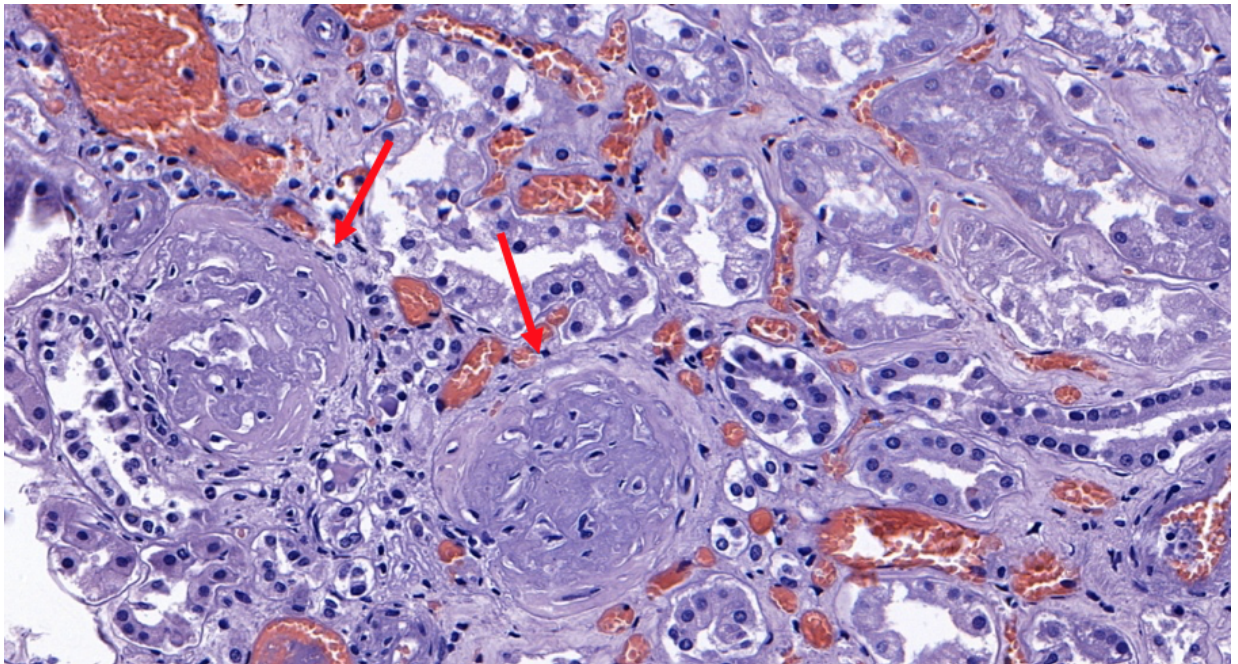


Рисунок 55. Гиалиноз стенок артериол и части клубочков в почках, окраска гематоксилин-эозином, увеличение- x40

Таким образом, выявлен системный характер коронавирусной инфекции COVID-19, который подтверждается морфологическими изменениями, обнаруженными у умерших реконвалесцентов, не только лёгкие, но и в головном мозге, сердце, почках, печени.

### **3.5. Анализ генетических полиморфизмов и их роль в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту у больных COVID-19**

Анализ генетических полиморфизмов и их роль в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту у больных COVID-19

Ранее были выявлены генетические полиморфизмы, повышающие риск развития ишемического инсульта [101,18,9,102,11]. Целью настоящего исследования было установления влияния известных генетических полиморфизмов предрасположенности к ишемическому инсульту на риск его развития при коронавирусной инфекции.

В исследовании использован биологический материал (кровь с ЭДТА), полученный для стандартных лабораторных анализов пациентов с ишемическим инсультом, ассоциированным с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде и в периоде реконвалесценции, проходивших лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ. Группа включала в себя 141 пациента с ишемическим инсультом, подтвержденным данными компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга и неврологического осмотра: из них 50 (35%) женщины и 91(65%) мужчины. Критериями включения в исследование были: возраст до 85 лет, отсутствие перенесенного ранее ишемического инсульта, подтвержденная новая коронавирусная инфекция.

В качестве группы сравнения использовались данные, полученные ранее, до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Все группы



формировались из жителей Московского региона, на базе ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ. (главный врач академик РАН, профессор А.В. Шабунин).

Исследование ДНК периферической крови проводилось на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора научной группой разработок новых методов выявления генетических полиморфизмов (руководитель, доктор медицинских наук Миронов К. О.). ДНК периферической крови пациентов, выделенная с помощью реагентов «РИБО-преп», обработана реагентом «Гемолитик» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Генотипирование по 48 SNP проводилось методом ПЦР-РРВ (полимеразной цепной реакции в режиме реального времени) приборе «Rotor-Gene» – модели «6000» с определением аллелей полиморфных локусов по двум каналам флюоресцентной детекции с использованием конформационно-блокированных зондов.

В работе анализировались пять патогенетических подтипов ишемического инсульта: атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий), кардиоэмболический, лакунарный (вследствие окклюзии перфорантной артерии), инсульт другой установленной этиологии и неуточненный подтип, т.е. с неустановленной причиной ишемического инсульта. Объём выборок пациентов с инсультами в период пандемии COVID-19 и до неё в 2014-2016 гг. по подтипам инсульта представлен в Таблице 42.

Таблица 42. Объём выборок пациентов с инсультами в период пандемии COVID-19 и до пандемии в 2014-2016 гг. по подтипам ишемического инсульта

| Тип инсульта                   | Группа            |                                    |
|--------------------------------|-------------------|------------------------------------|
|                                | Инсульт +COVID-19 | Инсульт до пандемии ~2014-2016 гг. |
| ИИ, атеротромботический подтип | 22                | 58                                 |
| ИИ, кардиоэмболический подтип  | 31                | 35                                 |
| ИИ, лакунарный подтип          | 14                | 0                                  |
| ИИ, неуточненный подтип        | 74                | 13                                 |

|                          |     |     |
|--------------------------|-----|-----|
| Геморрагический инсульт* | 0   | 15  |
| Всего                    | 141 | 121 |
|                          | 262 |     |

\*Геморрагический инсульт в период пандемии не исследовался  
Сравнение возрастных характеристик пациентов в группах «Инсульт+COVID-19» и «Инсульт до пандемии» показало, что различия по возрасту достигают статистической значимости (Таблица 43, Рисунок 56).

Таблица 43. Средний возраст пациентов в группах сравнения

| Группа              | Средний возраст±SD |
|---------------------|--------------------|
| Инсульт+COVID-19    | 59,45±10,46        |
| Инсульт до пандемии | 65,13±12,26        |

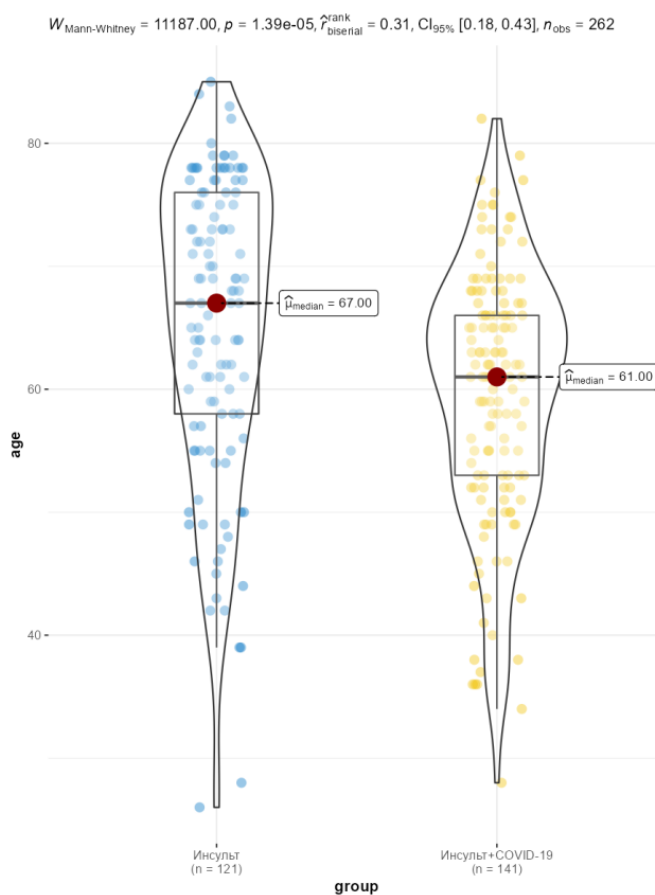


Рисунок 56. Возраст пациентов в группах сравнения

Данные статистически значимые различия сохраняются при выделении подгрупп по типу инсульта: атеротромботический, кардиоэмболический.

Различия по возрасту между пациентами в группах «Инсульт+COVID-19» и «Инсульт до пандемии» с атеротромботическим подтипом не достигает статистической значимости (Рисунок 57).

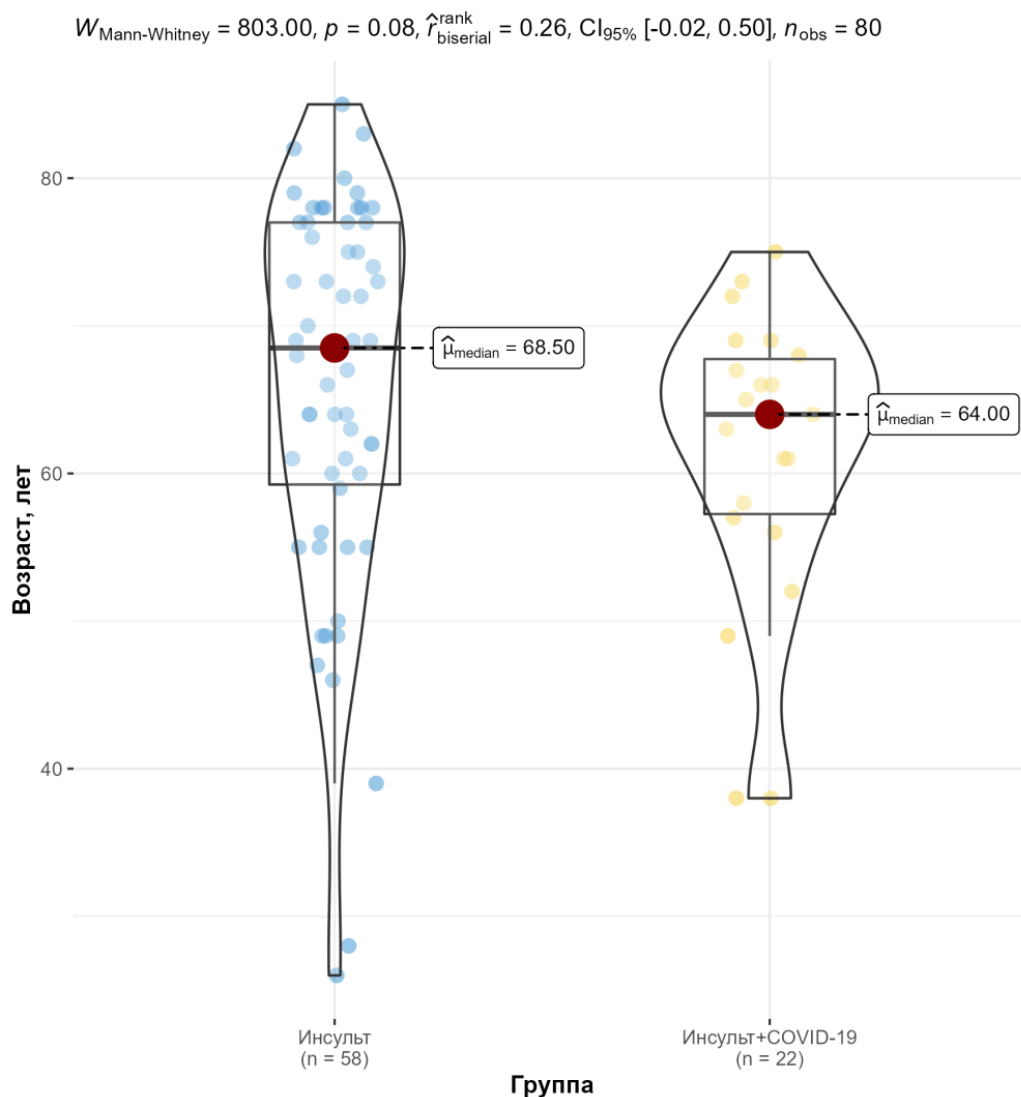


Рисунок 57. Средний возраст пациентов в группах сравнения при выделении подгрупп по типу инсульта (атеротромботический)

В то же время среди пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта средний возраст у пациентов в период пандемии ( $59,5 \pm 8,5$  лет) статистически значимо был меньше, чем у пациентов с таким подтипом из группы до пандемии (средний возраст  $64,5 \pm 10,4$  лет) ( $p < 0.05$ ) (Рисунок 58).

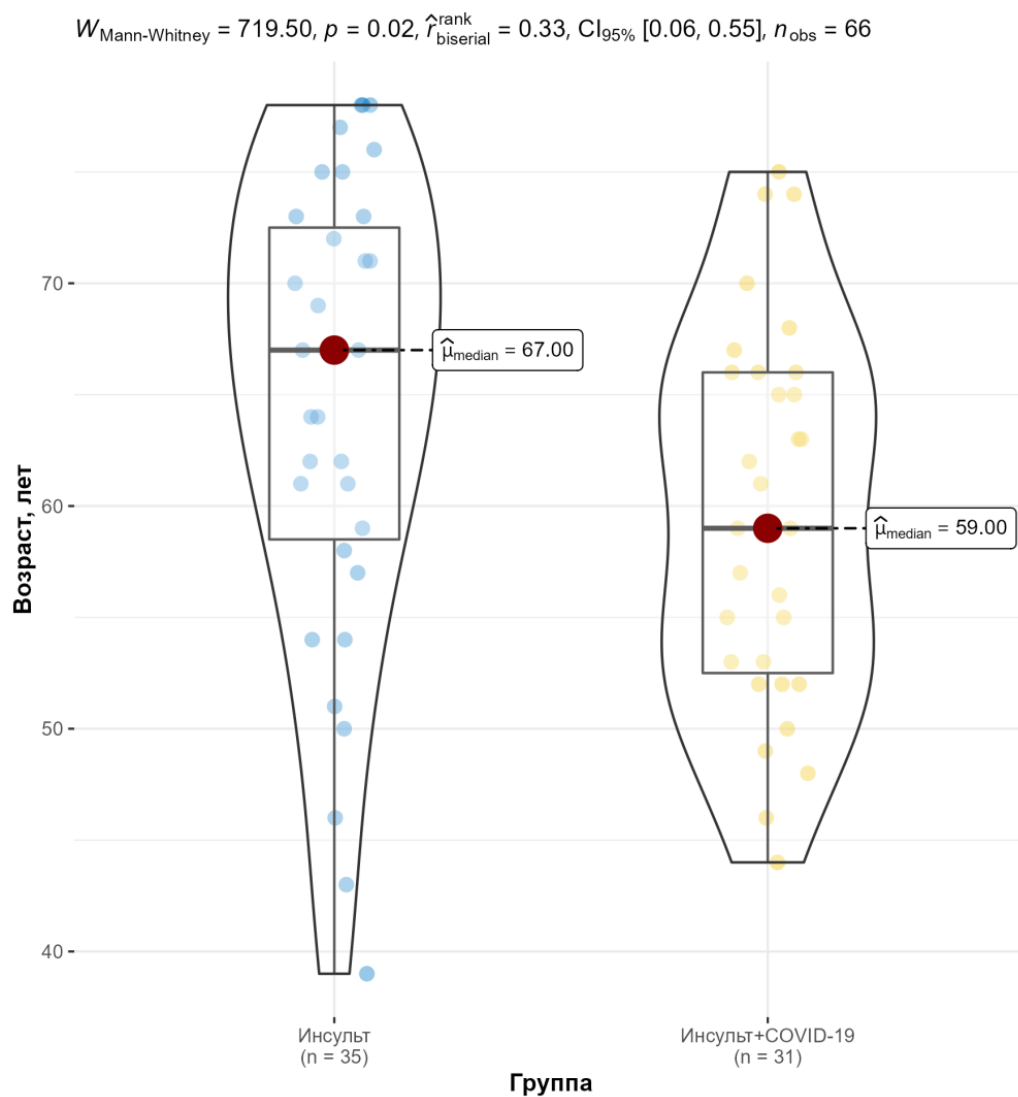


Рисунок 58. Средний возраст пациентов в группах сравнения при выделении подгрупп по типу инсульта (кардиоэмболический)

Различия по гендерному составу в группах сравнения были статистически значимы ( $\chi^2=5,99; p=0,014$ ) – мужчины преобладали в группе «Инсульт+COVID-19» (Таблица 44).

Таблица 44. Гендерная характеристика групп сравнения

| Группа              | Женщины  | Мужчины  |
|---------------------|----------|----------|
| Инсульт+COVID-19    | 50 (35%) | 91 (65%) |
| Инсульт до пандемии | 62 (51%) | 59 (49%) |

Сравнение гендерных характеристик групп сравнения в зависимости от типа инсульта (атеротромботический, кардиоэмболический) не выявило статистически значимых различий (Таблица 45).

Таблица 45. Гендерная характеристика групп сравнения в зависимости от типа инсульта

| Подтип                      | Группа              | Женщины | Мужчины | тест Фишера, р |
|-----------------------------|---------------------|---------|---------|----------------|
| Атеротромботический инсульт | Инсульт+ COVID-19   | 6       | 16      | 0,077          |
|                             | Инсульт до пандемии | 30      | 28      |                |
| Кардиоэмболический инсульт  | Инсульт+ COVID-19   | 10      | 21      | 0,22           |
|                             | Инсульт до пандемии | 17      | 18      |                |

Сравнение возрастных данных мужчин и женщин в группах сравнения показало, что в период пандемии коронавирусной инфекции наиболее значимо возраст развития инсульта снижался у женщин (Рисунок 59).

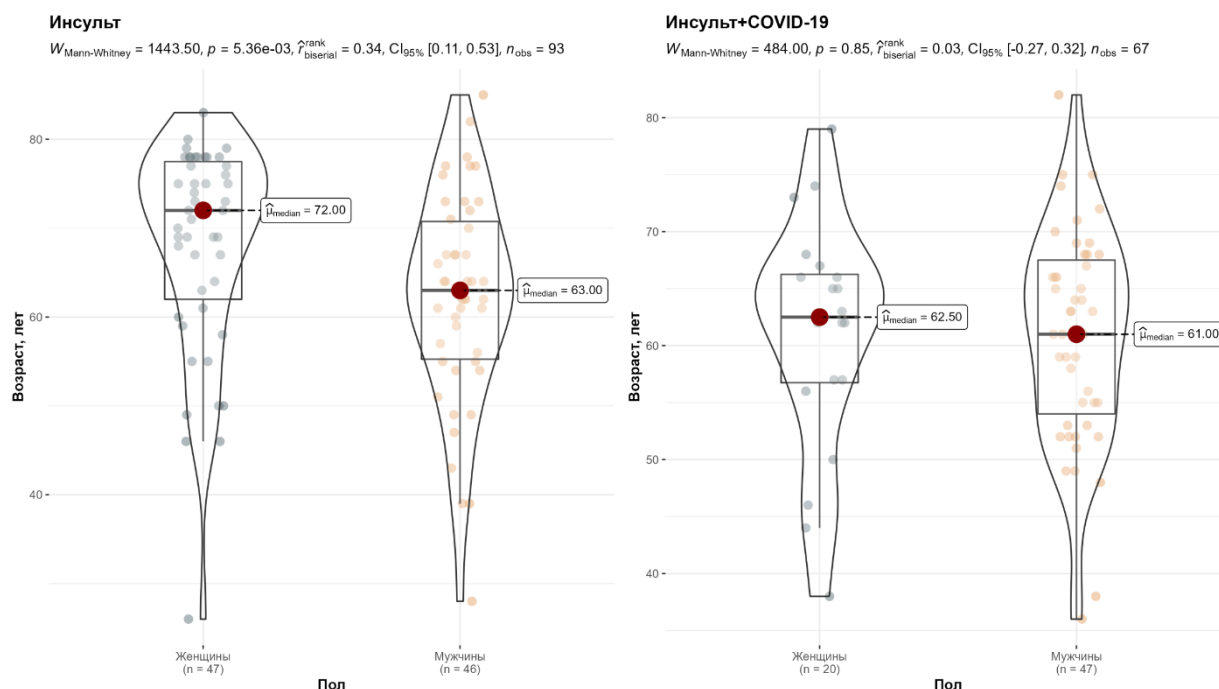


Рисунок 59. Сравнение возрастных данных пациентов в зависимости от пола

Сравнение частот генотипов между мужчинами и женщинами в выборках «Инсульт+ COVID-19» и «Инсульт до пандемии» для всей выборки

(262 чел.) (Таблица 46) и исключая геморрагический и неуточненный подтипы ишемического инсульта (160 чел.) не выявил статистической значимости (Таблица 47).

Таблица 46. Сравнение частот генотипов между группами «Инсульт+COVID-19» и «Инсульт до пандемии» в выборках мужчин и женщин, 262 чел.

| Локус      | генотип | Мужчины, n          |                    |                | Женщины, n          |                   |                |
|------------|---------|---------------------|--------------------|----------------|---------------------|-------------------|----------------|
|            |         | Инсульт до пандемии | Инсульт + COVID-19 | тест Фишера, p | Инсульт до пандемии | Инсульт+ COVID-19 | тест Фишера, p |
| rs556512   | CC      | 28                  | 37                 | 0,72           | 20                  | 16                | 0,93           |
|            | CT      | 26                  | 46                 |                | 35                  | 27                |                |
|            | TT      | 5                   | 8                  |                | 7                   | 7                 |                |
| rs702553   | AA      | 29                  | 40                 | 0,33           | 25                  | 27                | 0,33           |
|            | AT      | 18                  | 38                 |                | 29                  | 17                |                |
|            | TT      | 12                  | 13                 |                | 8                   | 6                 |                |
| rs1537378  | CC      | 19                  | 33                 | 0,39           | 26                  | 18                | 0,46           |
|            | CT      | 34                  | 43                 |                | 29                  | 22                |                |
|            | TT      | 6                   | 15                 |                | 7                   | 10                |                |
| rs16998073 | AA      | 27                  | 37                 | 0,75           | 29                  | 21                | 0,19           |
|            | AT      | 28                  | 45                 |                | 28                  | 19                |                |
|            | TT      | 4                   | 9                  |                | 5                   | 10                |                |

Таблица 47. Сравнение частот генотипов между выборками «Инсульт+COVID-19» и «Инсульт до пандемии» (исключая геморрагический и неуточненный подтипы ишемического инсульта) в группах мужчин и женщин, 160 чел.

| Локус      | генотип | Мужчины, n          |                   |                | Женщины, n          |                   |                |
|------------|---------|---------------------|-------------------|----------------|---------------------|-------------------|----------------|
|            |         | Инсульт до пандемии | Инсульт+ COVID-19 | тест Фишера, p | Инсульт до пандемии | Инсульт+ COVID-19 | тест Фишера, p |
| rs556512   | CC      | 21                  | 18                | 0,85           | 16                  | 9                 | 0,61           |
|            | CT      | 22                  | 26                |                | 27                  | 9                 |                |
|            | TT      | 3                   | 3                 |                | 4                   | 2                 |                |
| rs702553   | AA      | 25                  | 20                | 0,54           | 19                  | 8                 | 1              |
|            | AT      | 13                  | 17                |                | 21                  | 9                 |                |
|            | TT      | 8                   | 10                |                | 7                   | 3                 |                |
| rs1537378  | CC      | 16                  | 18                | 0,51           | 21                  | 6                 | 0,104          |
|            | CT      | 27                  | 23                |                | 22                  | 8                 |                |
|            | TT      | 3                   | 6                 |                | 4                   | 6                 |                |
| rs16998073 | AA      | 19                  | 22                | 0,90           | 24                  | 12                | 0,72           |
|            | AT      | 23                  | 21                |                | 19                  | 6                 |                |
|            | TT      | 4                   | 4                 |                | 4                   | 2                 |                |

Сравнение генетических характеристик выборок пациентов представлено в Таблице 48.

Таблица 48. Сравнение генетических характеристик выборок пациентов

| Алели и генотипы   | ОШ (95% ДИ), р-значение для выборок       |                                 |                                 |  |
|--|---|---------------------------------|---------------------------------|--|
|  | 1   | 2                               | 5                               | 6  |
|  | И (N=106)<br>vs ПК                        | И+С<br>(N=141)<br>vs ПК         | АТ (N=80)<br>vs ПК              | КЭ (N=66)<br>vs ПК                       |
| rs556512-AA – ген/локус 6p21.1, ближайшие гены CDC5L, SUPT3H, атеротромботический инсульт)                                     | <b>0,39<br/>(0,19-0,81),<br/>0,0059</b>   | 0,50<br>(0,28-0,91),<br>0,01708 | 0,28<br>(0,11-0,72),<br>0,00216 | –  |
| rs702553-ТТ– ген/локус PDE4D, ближайший ген фосфодиэстераза 4D (атеротромботический инсульт)                                   | 2,17<br>(1,16-4,06),<br>0,01877           | –                               | –                               | <b>3,40<br/>(1,73-6,65),<br/>0,00072</b> |
| rs1537378-ТТ - ген/локус 9p21.3, ближайший гены белковCDKN2A CDKN2B, ингибиторов цинклинзависимых киназ (кардиогенная эмболия) | <b>0,42<br/>(0,21-0,84),<br/>0,007912</b> | –                               | –                               | –  |
| rs16998073-Т - ген/локус FGF5, ближайший ген FGF5 – регуляция артериального давления (риск развития лакунарного инсульта)      | –   | 1,62<br>(1,09-2,40),<br>0,01618 | –                               | –  |

Условные обозначения: И – больные с инсультом до пандемии, И+С – больные в группе «Инсульт+ COVID-19», АТ – объединенная выборка больных с атеротромботическим инсультом, КЭ – объединенная выборка больных с кардиоэмболическим инсультом, ПК – популяционный контроль (N=360)

Как показали результаты анализа в выборке «Инсульт до пандемии» значимость в оценке риска развития инсульта показали 3 генетических маркера, 2 из них достоверно, ( $p < 0,0125$  с поправкой Бонферрони):

rs556512-AA и rs1537378-ТТ, в отличие от выборки «Инсульт+ COVID-19», в которой могут быть применены только 2 маркера, статистические

расчеты, по которым не выдерживают поправки на множественное сравнение.

Генетический маркер rs556512-AA значим для оценки риска всех ишемических инсультов, включая лакунарные, при этом его вклад в повышение риска развития инсульта существенно выше для атеротромботического подтипа инсульта.

Генетические риски для кардиоэмболического подтипа инсульта более выражены, чем для атеротромботического, что подтверждает результаты, полученные ранее.

Значения отношения шансов (ОШ, 95% ДИ и р-значения) в выборке «Инсульт до пандемии» по сравнению с популяционным контролем статистически более значимы по сравнению с выборкой «Инсульт+ COVID-19», что можно трактовать как то, что вклад генетических факторов в группе «Инсульт до пандемии» более значителен (столбцы 1 и 2). Учитывая то, что возраст пациентов в группе «Инсульт +COVID» был ниже, а значимость генетической предрасположенности к развитию инсульта статистически меньше, то можно сделать вывод, что коронавирусная инфекция COVID-19 сама по себе является фактором риска развития ишемического инсульта.

Статистически значимое преобладание мужчин в выборке «Инсульт+ COVID-19» не позволяет говорить о вкладе гендерного фактора, так как частоты аллелей в выборках мужчин и женщин не отличаются.



#### **ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ТАКТИКИ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ**

Исследование показало, что ОНМК, ассоциированные с коронавирусной инфекцией COVID-19 чаще развиваются у лиц более молодого возраста, с незначительным влиянием генетического фактора.

Маркеры воспаления могут служить предикторами развития ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, контроль за которыми, и своевременно начатая профилактика ОНМК может снизить риски развития сосудистых событий.

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм тактики наблюдения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (Рисунок 60).

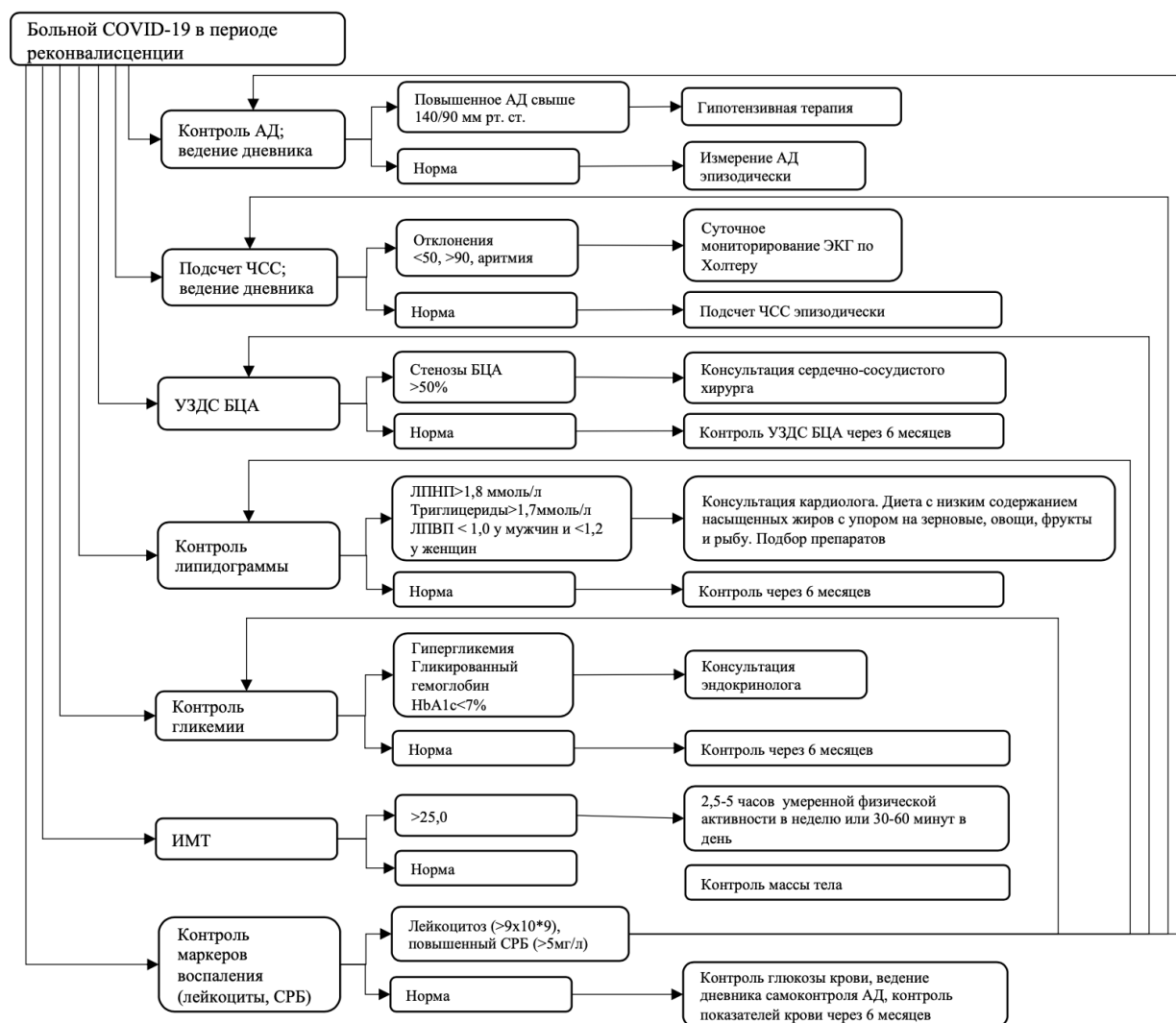


Рисунок 60. Алгоритм диспансерного наблюдения

Согласно алгоритму, пациенты перенесшие коронавирусную инфекцию COVID-19, должны находиться под наблюдением не менее 3-х месяцев.

В группу риска попадают пациенты мужского пола, с повышенным ИМТ более 25,0, а также все пациенты, имеющие хронические заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, атеросклеротическое поражение сосудов. Всем пациентам рекомендовано проводить контроль анализов крови. При выявлении сохраняющихся повышенных показателей крови, рекомендовано проведение дополнительных исследований и при выявлении патологии, подбор препаратов первичной профилактики ОНМК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди симптомов новой коронавирусной инфекции можно выделить катаральные явления, как при любой другой острой респираторной вирусной инфекции: повышение температуры, кашель, общую слабость, одышку; в легких можно обнаружить двусторонние инфильтраты по типу «матового стекла», часто встречаются и атипичные симптомы, такие как: миалгии, диарея, потеря вкуса и обоняния, спутанность сознания. [114,130,137].

Кроме прямого повреждения вирусными частицами клеток, при коронавирусной инфекции COVID-19 также запускается воспаление и каскад реакций, которые приводят к гиперкоагуляции [19,155,161].

Для выполнения поставленных задач с целью оптимизации диагностики острых нарушений мозгового кровообращения работа выполнялась в несколько этапов. На первом этапе подробно изучены и проанализированы особенности острых нарушений мозгового кровообращения в различные периоды пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии. В результате исследования удалось выяснить, что коронавирусная инфекция COVID-19 привела к изменению структуры острых нарушений мозгового кровообращения в сторону увеличения доли ишемических инсультов как среди мужчин, так и среди женщин (с 71,8% в период до пандемии до 77,9% в 2021-2022 гг.) и снижения частоты геморрагических инсультов (с 13,5% в период до пандемии до 11,3% в 2021-2022 гг.), а так же отмечается увеличение субарахноидальных кровоизлияний в структуре геморрагических инсультов. Можно предположить, что на изменение структуры ОНМК во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 могут оказывать влияние факторы, способствующие тромбообразованию: нарушение тромбоцитарного гомеостаза, коагулопатия, эндотелиальная дисфункция, дестабилизация атеросклеротической бляшки, приводящей к развитию церебро-васкулярной патологии. В периоде циркуляции геноварианта коронавируса Дельта (2 период) по сравнению с периодом циркуляции геноварианта Альфа (1

период) отмечается увеличение лакунарных подтипов ишемических инсультов у мужчин в возрастной группе от 18 до 44 лет на 10,5% и уменьшение частоты развития неуточненного подтипа инсульта на 11,1%, что может свидетельствовать о повышении роли артериальной гипертензии в развитии ишемического инсульта в молодом возрасте в присутствии коронавирусной инфекции COVID-19. Среди женщин молодого возраста отмечается увеличение в 2,8 раз доли кардиоэмболического подтипа в структуре ишемических инсультов в первом периоде пандемии по сравнению с периодом до пандемии, и в 4,5 раза в периоде циркуляции геноварианта коронавируса Дельта (2 период). В эти же периоды в группе пациентов пожилого возраста отмечается уменьшение доли лакунарных подтипов ишемических инсультов на 7,4% у мужчин и 9,7% у женщин.

Первым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19 может являться ишемический инсульт у пациентов без видимых клинических симптомов инфекционного процесса, даже при отсутствии фоновых заболеваний, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых событий [5].

На втором этапе исследования подробно изучено влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на структуру, тяжесть и исход острых нарушений мозгового кровообращения. В результате исследования удалось выявить, что коронавирусная инфекция COVID-19 осложняет течение инсульта и повышает летальность среди пациентов молодого среднего возраста, не отягощенных тяжелыми хроническими заболеваниями, в отличии от исследований проведенных ранее, итальянскими и китайскими учеными, которые показали, что средний возраст пациентов, умерших от коронавирусной инфекции - 81 год [133,167]. Острое нарушение мозгового кровообращения может быть атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу.

В периоде реконвалесценции так же риск развития летального исхода выше среди лиц молодого и среднего возраста, и прослеживается

взаимосвязь с тяжестью перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 [124,151].

При анализе лабораторных показателей у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 выявлены сохраняющиеся повышенные показатели — маркеры воспаления — характерные для острого периода инфекции. Среди изменений показателей крови обращает на себя внимание повышение уровня СРБ более 100 норм, в группе пациентов с ОНМК в остром периоде, особенно в группе умерших пациентов, что подтверждает полученные ранее данные [74], в нашем исследовании мы показали, что сохраняющийся повышенным показатель С-реактивного белка влияет на риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции. Повышенный уровень прокальцитонина, КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ были выше в группе умерших пациентов с ОНМК в остром периоде коронавирусной инфекции, что подтверждает исследования внутрибольничной смертности от коронавирусной инфекции COVID-19 [181,182]. Нарушение функции печени может быть использовано в качестве индикатора для определения прогноза у пациентов с COVID-19 [181,164,51]. Наше исследование показало, что развитие тяжелой пневмонии (КТ3 - КТ4) у пациентов с летальным исходом, умерших от инсульта на фоне коронавирусной инфекции COVID-19, отмечалось в 19,2% случаев в данной группе, у 50% пациентов с летальным исходом пневмония отсутствовала. Таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущей причиной смерти у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде и острым нарушением мозгового кровообращения.

Маркеры воспаления могут служить предикторами развития ОНМК в периоде реконвалесценции, контроль за которыми, и своевременно начатая профилактика ОНМК может снизить риски развития сосудистых событий.

Так как новая коронавирусная инфекция влияет на свертывающую систему крови и ассоциирована с гиперкоагуляцией, то динамическое наблюдение за биомаркерами крови в период заболевания должно

способствовать формированию индивидуального подхода к лечению и прогнозировать исход.

Формально ОНМК, ассоциированное с коронавирусной инфекцией COVID-19 можно отнести к патогенетическому подтипу - другие установленные причины, однако требуется более детальный анализ причин и механизмов COVID-ассоциированного ишемического инсульта в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции.

На следующем этапе выявили факторы, такие как повышенный ИМТ, мужской пол, сохраняющиеся повышенными маркеры воспаления, лейкоциты, С-реактивный белок, а также D-димер, которые повышают риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

Наибольший риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции имеется у лиц мужского пола молодого и среднего возраста с ИМТ более 25,0, так как данная категория пациентов склонна к более тяжелому течению коронавирусной инфекции COVID-19 [173]. Вероятность развития ОНМК повышается при сохраняющихся повышенных показателях лейкоцитов более  $9,5 \times 10^9$ , СРБ более 10 норм, D- димера более 10 норм, а так же общего холестерина более 5,3 ммоль/л, и ЛПНП более 3,5 моль/л. Американские ученые предложили рассматривать дислипидемию, как потенциальное последствие инфекции SARS-CoV-2 [172].

По данным полученным ранее была выявлена связь индекса массы тела (ИМТ) с критической формой COVID-19 и внутрибольничной смертностью [59], мы в своем исследовании показали, что повышенный ИМТ достоверно повышает риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции у лиц мужского пола, молодого и среднего возраста.

Перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 способна повышать риски развития ОНМК в остром периоде, самостоятельно запуская патологический процесс, и в периоде реконвалесценции за счет активации патологических процессов, закономерно влияющих на развитие ОНМК.

Многие ученые из разных стран показали взаимосвязь хронических заболеваний и инфекции, важно отметить, что в большинстве случаев у пациентов уже присутствуют важные сосудистые факторы риска (в частности, гипертония и сахарный диабет [122, 151, 67, 111]) мы в своем исследовании показали, что коронавирусная инфекция повышает риск развития ОНМК у пациентов с сахарным диабетом, по сравнению с пациентами с ОНМК без коронавирусной инфекции в анамнезе.

Анализ секционных данных пациентов, умерших от ОНМК и его последствий в период реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, указывает на наличие, помимо диффузного повреждения альвеол, множества тромбов мелких сосудов легких и связанных с этим множественных геморрагий в альвеолах, системный характер инфекции и общий патогенез при COVID-19 подтверждается морфологическими изменениями, обнаруженными у умерших реконвалесцентов, описанными ранее для острого периода коронавирусной инфекции, и затрагивающими не только лёгкие, но и другие органы и ткани. При электронной микроскопии выявились значительные повреждения эндотелиальных клеток, распространенный тромбоз мелких сосудов, микроангиопатия, окклюзия капилляров альвеол и признаки неоангиогенеза [124]. В легких формирующиеся тромбы богаты фибрином и тромбоцитами с вовлечением мегакариоцитов. Признаки тромботической микроангиопатии выявлены в легких у пациентов, умерших в острый период коронавирусной инфекции, что так же подтвердилось и в периоде реконвалесценции.

В результате анализа генетических полиморфизмов удалось выявить меньшую статистическую значимость генетической предрасположенности к развитию инсульта у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, чем в результатах, полученных в период до пандемии, где были выявлены генетические факторы, показавшие достоверное влияние на риск развития атеротромботического и кардиоэмболического подтипов ишемического инсульта в сравнении с популяционным контролем. Таким образом, можно

сделать вывод о том, что коронавирусная инфекция COVID-19 сама по себе является фактором риска развития ишемического инсульта.

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм наблюдения за лицами, попадающими в группу риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 месяцев после перенесённой коронавирусной инфекции. В данном алгоритме показаны этапы контроля лабораторных показателей, проведение инструментальных обследований (УЗДС БЦА, ЭКГ, ЭХО КГ), ведение пациентом дневника самоконтроля АД, ЧСС, с последующим назначением препаратов первичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.



## ВЫВОДЫ

1. Коронавирусная инфекция COVID-19 привела к изменению структуры острых нарушений мозгового кровообращения в сторону увеличения доли ишемических инсультов как среди мужчин, так и среди женщин (с 71,8% в период до пандемии до 77,9% в 2021-2022 гг.) и увеличения доли субарахноидальных кровоизлияний в структуре геморрагических инсультов: на 5,8% ( $p < 0,05$ ) в 1 периоде и на 7,9% ( $p < 0,05$ ) во 2 периоде по сравнению с периодом до пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Пандемия коронавирусной инфекции способствовала увеличению тяжести острых нарушений мозгового кровообращения (на первом году пандемии пациентов с тяжелым инсультом, имеющих 16-24 балла по шкале NIHSS, поступило на 1,2% больше, чем до пандемии, а в период циркуляции геноварината Дельта – на 2,4% больше) и повысила риск летального исхода (летальность от острых нарушений мозгового кровообращения в первый год пандемии коронавирусной инфекции увеличилась на 1,75%, а во 2 – на 4,02% по сравнению с периодом до пандемии).
3. Новая коронавирусная инфекция осложняет течение инсульта и увеличивает летальность, особенно в подгруппе молодых пациентов и пациентов среднего возраста, не отягощенных тяжелыми хроническими заболеваниями. Острые нарушения мозгового кровообращения могут являться атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу даже при отсутствии массивного поражения легких.
4. К группе риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции относятся пациенты мужского пола, молодого и среднего возраста пациентов. Факторами риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции являются повышенные индекс массы тела более 25,0, сохранение в периоде реконвалесценции повышенных показателей лейкоцитов более  $9,5 \times 10^9$ , С-реактивного белка более 10 норм, D- димера более 10 норм, а так же общего холестерина более 5,3 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности более 3,5

моль/л. Риски развития тяжелого течения острых нарушений мозгового кровообращения при коронавирусной инфекции COVID-19 в период доминирования геновариантов Дельта и Омикрон статистически не отличались, что свидетельствует о том, что они не зависят от геноварианта вируса SARS-CoV-2.

5. Патоморфологические изменения у пациентов, перенесших COVID-19, вне зависимости от возраста характеризуются системными изменениями органов и систем: в лёгочной ткани, в сердце, в почках, в печени, в головном мозге. Поражение вещества головного мозга преимущественно носят ишемический характер, что связано с изменениями кровеносных сосудов микроциркуляторного русла.

6. Коронавирусная инфекция COVID-19 является патогенетическим фактором развития ишемического инсульта, так как вклад генетического фактора в развитии острых нарушений мозгового кровообращения после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 менее значим, по сравнению с развитием острых нарушений мозгового кровообращения в периоде до пандемии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В рутинной практике целесообразно рассматривать перенесенную коронавирусную инфекцию COVID-19, как фактор, способствующий развитию сердечно-сосудистых осложнений, особенно у лиц, имеющих хотя бы один фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертония, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, повышенный индекс массы тела и др.), особенно у лиц мужского пола.

Осуществлять диспансерное наблюдение за лицами, попадающими в группу риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 месяцев после перенесённой коронавирусной инфекции. В периоде реконвалесценции после перенесённой коронавирусной инфекции показан в первые три месяца ежемесячный контроль лабораторных показателей (уровень, С-реактивного белка, D-димера, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности) и проведение инструментальных обследований (УЗДС БЦА, ЭКГ, ЭХО КГ). В период от 3 до 12 месяцев контроль указанных показателей необходимо проводить 1 раз в квартал. Ведение пациентом дневника самоконтроля артериального давления должно проводиться ежедневно весь период диспансерного наблюдения.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Продолжение изучения и накопление фактических данных по течению ОНМК ассоциированных с COVID-19 в остром периоде заболевания.
2. Изучение патогенетической и прогностической значимости факторов повышающих риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.
3. Продолжить анализ патоморфологических особенностей поражения различных органов в период реконвалесценции COVID-19, для более глубокого изучения патогенеза и сути морфологических изменений поражения различных органов и разработки новых перспективных методов диагностики и лечения COVID-19.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| CI - ДИ      | — | доверительный интервал  |
| COVID-19     | — | COronaVirus Disease 2019  |
| IgG          | — | иммуноглобулины G   |
| IL-6         | — | интерлейкин-6   |
| IL-1 $\beta$ | — | интерлейкин- 1 $\beta$  |
| M            | — | среднее арифметическое  |
| m            | — | ошибка среднего   |
| Me           | — | медиана   |
| MERS         | — | Middle East respiratory syndrome, MERS<br>(Ближневосточный респираторный синдром)                             |
| NETs         | — | нейтрофильные внеклеточные ловушки  |
| NIHSS        | — | National Institutes of Health Stroke Scale, Шкала<br>тяжести инсульта Национальных институтов здоровья<br>США |
| OR (ОШ)      | — | odds ratio (отношение шансов)   |
| RR           | — | relative risk – относительный риск  |
| SARS         | — | Severe acute respiratory syndrome (Тяжелый острый<br>респираторный синдром)                                   |
| SARS-CoV-2   | — | Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2   |
| SE           | — | standard error – стандартная ошибка   |
| SD           | — | standard deviation – стандартное отклонение   |
| SNP          | — | Single Nucleotide Polymorphism, однонуклеотидные<br>полиморфизмы  |
| VOC          | — | variant of concern (варианты, вызывающие<br>беспокойство)   |
| W            | — | выборочная доля   |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| АГ          | — | артериальная гипертензия                                 |
| АД          |   | артериальное давление                                    |
| АСТ         | — | аспартатаминотрансфераза                                 |
| АПФ         | — | ангиотензинпревращающий фермент                          |
| АЧТВ        | — | активированное частичное тромбопластиновое время         |
| БЦА         | — | брахиоцефальные артерии                                  |
| ВМК         | — | внутри мозговое кровоизлияние                            |
| ВОЗ         | — | Всемирная организация здравоохранения                    |
| ВСА         | — | внутренняя сонная артерия                                |
| ГБУЗ        | — | государственное бюджетное учреждение здравоохранения     |
| ГИ          | — | геморрагический инсульт                                  |
| ГЭБ         | — | гематоэнцефалический барьер                              |
| ДВЧК        | — | другие внутричерепные кровоизлияния                      |
| ДЗМ         | — | департамент здравоохранения г. Москвы                    |
| ДНК         | — | дезоксирибонуклеиновая кислота                           |
| ДВС-синдром | — | синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания |
| ЖКТ         | — | желудочно-кишечный тракт                                 |
| ЗМА         | — | задняя мозговая артерия                                  |
| ИБС         | — | ишемическая болезнь сердца                               |
| ИИ          | — | ишемический инсульт                                      |
| ИМ          | — | инфаркт миокарда   |
| ИМТ         | — | индекс массы тела  |
| КТ          | — | компьютерная томография                                  |
| КТ ГМ       | — | компьютерная томография головного мозга                  |
| КФК         | — | креатинфосфокиназа                                       |

|        |   |  |
|--------|---|--|
| КЭАЭ   | — | каротидная эндартерэктомия   |
| ЛДГ    | — | лактатдегидрогеназа  |
| ЛПВП   | — | липопротеины высокой плотности   |
| ЛПНП   | — | липопротеины низкой плотности  |
| МНО    | — | международное нормализованное отношение                                    |
| мРНК   | — | митохондриальная рибонуклеиновая кислота                                   |
| МРТ    | — | магнитно-резонансная томография  |
| НРС    | — | нарушения ритма сердца   |
| ОНМК   | — | острое нарушение мозгового кровообращения                                  |
| ОПП    | — | острое почечное повреждение  |
| ОАР    | — | отделение анестезиологии-реанимации  |
| ОБА    | — | общая бедренная артерия  |
| ОРДС   | — | острый респираторный дистресс-синдром                                      |
| ОРИТ   | — | отделение реанимации и интенсивной терапии                                 |
| ПА     | — | позвоночная артерия  |
| ПЦР    | — | полимеразная цепная реакция  |
| РААС   | — | ренин-ангиотензин-альдостероновая система                                  |
| РМАНПО | — | Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования |
| РНК    | — | рибонуклеиновая кислота  |
| САК    | — | субарахноидальное кровоизлияние  |
| СМАД   | — | суточное мониторирование артериального давления                            |
| СМА    | — | средняя мозговая артерия   |
| СОЭ    | — | скорость оседания эритроцитов  |
| СРБ    | — | С-реактивный белок   |
| ССО    | — | сердечно-сосудистые осложнения   |
| ТВС    | — | тромбоз мозговых синусов и венозной системы с                              |

|       |   |   |
|-------|---|---|
|       |   | развитием венозных инфарктов                  |
| ТГВ   | — | тромбоз глубоких вен                          |
| ТИА   | — | транзиторная ишемическая атака                |
| ТЛТ   | — | тромболитическая терапия                      |
| ТЭЛА  | — | тромбоэмболия легочной артерии                |
| УЗДС  | — | ультразвуковое дуплексное сканирование        |
| УЗИ   | — | ультразвуковое исследование                   |
| ФБУН  | — | Федеральное бюджетное учреждение науки        |
| ЦАГ   | — | церебральная ангиография                      |
| ЦНИИ  | — | Центральный научно-исследовательский институт |
| ЦНС   | — | центральная нервная система                   |
| ЧСС   | — | частота сердечных сокращений                  |
| ЩФ    | — | щелочная фосфатаза                            |
| ЭДТА  | — | этилендиаминтетрауксусная кислота             |
| ЭКГ   | — | электрокардиограмма                           |
| ЭхоКГ | — | эхокардиография                               |



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). / Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина, М. Д. Богатырева [и др.] // *Consilium Medicum*. - 2016; 18 (9): 8–11.
2. Вознюк, И. А. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19. / И. А. Вознюк, О. М. Ильина, С. В. Коломенцев. // *Вестник восстановительной медицины*. - 2020; 4 (98): 90–98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98>
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022) (утв. Минздравом России) [доступ от 16.04.2022]. Доступ по ссылке  
[https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf)
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). М., 2020. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). М., 2020 (in Russ.)].
5. Ишемический мозговой инсульт как первое клиническое проявление новой коронавирусной инфекции. / С. Ю. Голохвастов, И. В. Литвиненко, С. Н. Янишевский [и др.] // *Известия Российской Военно-медицинской Академии*. 2020;39(S3-2):35–38.
6. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). / В. В. Андреев, А. Ю. Подунов, Д. С. [и др.] // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(3):46–56. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56.

7. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт. Минздрав России, Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация анестезиологов и реаниматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Пересмотр 2020 г. [доступ от 16.04.2022]. Доступ по ссылке [https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic\\_stroke-2020.pdf](https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf)
8. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Минздрав России, Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, Межрегиональная общественная "Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов", Общероссийская общественная организация "Союз реабилитологов России". Пересмотр 2021 г. [доступ от 16.04.2022]. Доступ по ссылке [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2)
9. Комплексная оценка вклада генетических факторов в развитие ишемического инсульта. / В. И. Корчагин, К. О. Миронов, А. Е. Платонов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. - 2017. 117(12):11-18.
10. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году: Стат. Справочник — Москва: Минздрав России. – 2013. – 180 с.
11. Патент на изобретение RU 2612630, 09.03.2017. Заявка № 2014137556 от 17.09.2014. Способ определения индивидуального генетического риска развития ишемического инсульта. Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., Корчагин В.И., Платонов А.Е., Шипулин Г.А. - URL: <https://findpatent.ru/patent/261/2612630.html>
12. Петри, А., Сэбин, К. Наглядная медицинская статистика. / Авива Петри, Кэролайн Сэбин. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. - 169 с.
13. Принципы оценки среднего популяционного риска мультифакторных заболеваний и распределения индивидуального показателя риска в популяции (на примере ишемического инсульта) / А. Е. Платонов, К. О.

- Миронов, В. И. Корчагин [и др.] // Молекулярная диагностика : Сборник трудов, Москва, 18–20 марта 2014 года. – Москва: Издательство МБА, 2014. – С. 234-235.
14. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту / В. И. Корчагин, К. О. Миронов, О. П. Дрибноходова [и др.] // *Анналы клинич. и эксперим. неврологии.* - 2016. Т. 10. № 1. С. 65–75.
15. Румянцев, П. О. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. / П. О. Румянцев, В.А. Саенко, У. В. Румянцева // *Проблемы Эндокринологии.* - 2009;55(5):48-55.
16. Суслина, З. А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. / З. А. Суслина, С. Н. Иллариошкин, М. А. Пирадов // *Анн. клинич. и эксперим. Неврол.* - 2007; 1: 5–9.
17. Суслина, З. А. Неврология и циркуляция. / З. А. Суслина, С. Н. Иллариошкин, М. А. Пирадов. - 2020;19(3):46–56. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56.
18. Характеристика 48 полиморфных локусов -потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта / О. П. Дрибноходова, К. О. Миронов, В. И. Корчагин [и др.] // *Генетика.* – 2017. – Т. 53. – № 6. – С. 716-721. – doi: 10.7868/S001667581706004
19. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
20. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35

21. Aghagoli G, et al. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocrit Care*. 2021;34:1062–1071. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4.
22. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jun 18;70(24):900]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(14):519-522. Published 2021 Apr 9. doi:10.15585/mmwr.mm7014e1
23. Akhtar, Naveed et al. Characteristics and comparisons of acute stroke in "recovered" to "active COVID-19 and "pre-pandemic" in Qatar database. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 1–5. 4 Mar. 2022, doi:10.1007/s11239-021-02581-6
24. Alimoradi, N., Sharqi, M., Firouzabadi, D. et al. SNPs of ACE1 (rs4343) and ACE2 (rs2285666) genes are linked to SARS-CoV-2 infection but not with the severity of disease. *Virol J* 19, 48 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01782-6>
25. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol*. 2020;99(9):1953-1965. doi:10.1007/s00277-020-04182-4
26. Azouz E, Yang S, Monnier-Cholley L, Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1464-1465. doi:10.1007/s00134-020-06079-2
27. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091-1096. doi:10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6
28. Barrios-López JM, Rego- García I, Muñoz Martínez C, et al. Ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection: A causal or incidental association?. Ictus isquémico e infección por SARS-CoV-2, ¿asociación casual o causal?. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(5):295-302. doi:10.1016/j.nrl.2020.05.002.

29. Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, Spencer CCA, Burgess AI, Pirinen M et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. *Nature Genetics*. 2012 Mar;44(3):328-333. doi: 10.1038/ng.1081
30. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A. et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1004–1024. DOI: 10.1055/s-0040-1713152.
31. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(4):456-463. Published 2018 Mar 14. doi:10.1002/acn3.545
32. Bourgonje, A. R. et al. 2020 Angiotensin-converting enzyme 2 (АПФ2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*, doi:10.1002/path.547110.1002/path.5471
33. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol*. 2021;34(8):1456-1467. doi:10.1038/s41379-021-00793-y
34. Cagnazzo F, et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2021;268:2656–2665. doi: 10.1007/s00415-020-10285-9.
35. Carbonell T, Rama R. Iron, oxidative stress and early neurological deterioration in ischemic stroke. *Curr Med Chem*. (2007) 14:857–74. 10.2174/092986707780363014
36. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 13, 2022.
37. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [published correction appears in *Emerg*

- Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):540]. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236. Published 2020 Jan 28. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
38. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013;21(10):544-555. doi:10.1016/j.tim.2013.05.005
39. Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395:507–513. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
40. Choi YJ, Park JY, Lee HS, Suh J, Song JY, Byun MK, Cho JH, Kim HJ, Park HJ. Variable effects of underlying diseases on the prognosis of patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021 Jul 19;16(7):e0254258. doi: 10.1371/journal.pone.0254258.
41. Chougar L, et al. Retrospective observational study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with acute SARS-CoV-2 infection and neurological manifestations. *Radiology.* 2020;297(3):E313–E323. doi: 10.1148/radiol.2020202422.
42. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care.* 2019;23(1):214. Published 2019 Jun 12. doi:10.1186/s13054-019-2491-9
43. Chung JR, Rolfes MA, Flannery B, et al. Effects of Influenza Vaccination in the United States During the 2018-2019 Influenza Season. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):e368-e376. doi:10.1093/cid/ciz1244
44. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141 (20): 1648–55. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
45. Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults - URL: [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk\\_pps/rv10.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv10.pdf)
46. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020 Oct;25(5):471-478. DOI: 10.1177/1358863X20932640

47. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-1561. doi:10.1111/jth.14849
48. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-9. doi:10.1002/rmv.2141
49. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2021;49(4):598-622. doi:10.1097/CCM.0000000000004895
50. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124-1126. doi:10.1007/s00134-020-06057-8
51. Da B.L., Mitchell R.A., Lee B.T. et al. Kinetic patterns of liver enzyme elevation with COVID-19 in the USA. *Europ J gastroenterology & hepatology.* 2020;32(11):1466–1469. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001792.
52. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):627-639. doi:10.1007/s40257-020-00558-4
53. Deshpande C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Ann Intern Med.* 2020;173(5):394–395. DOI: 10.7326/M20-3255.
54. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. Published 2020 May 1. doi:10.3389/fimmu.2020.00827
55. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):149-161. doi:10.1016/S1474-4422(07)70028-5

56. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1517-1519. doi:10.1111/jth.14844.
57. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000; 87: E1–9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1
58. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(3):226-236. doi:10.1038/nrmicro2090
59. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism.* 2021 Apr;117:154373. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154373. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949592; PMCID: PMC7493748
60. El Moheb M, Naar L, Christensen MA, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19 [published correction appears in *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA.* 2020;324(18):1899-1901. doi:10.1001/jama.2020.19400
61. Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a Stroke Risk Factor and Determinant of Outcome After Stroke. *Stroke.* 2020;51(10):3156-3168. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030429
62. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
63. Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(10):594-604. doi:10.1038/nrneurol.2016.125
64. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on Cerebrovascular Disease and its Possible Mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:1359-1367. Published 2020 May 28. doi:10.2147/NDT.S251173



65. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Ischemic stroke in 455 COVID-19 patients [published online ahead of print, 2022 Feb 14]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100012. doi:10.1016/j.clinsp.2022.100012
66. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(1):212-227. doi:10.1161/01.STR.0000107187.84390.AA
67. Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020;95(24):e3373-e3385. doi:10.1212/WNL.0000000000010851
68. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1777-1783. doi:10.1161/ATVBAHA.111.242859
69. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014;111(4):570-574. doi:10.1160/TH13-10-0812
70. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
71. Goldberg MF, Goldberg MF, Cerejo R, Tayal AH. Cerebrovascular Disease in COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1170-1172. doi:10.3174/ajnr.A6588
72. González JR, Armengol L, Solé X, et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007;23(5):644-645. doi:10.1093/bioinformatics/btm025
73. Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Ann Neurol*. 2009;65(5):531-539. doi:10.1002/ana.21590
74. Guan W., Zheng-yi N., Yu H. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

75. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
76. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
77. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77–83. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
78. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
79. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597
80. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation.* 2021;143(2):135-144. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936
81. Hernandez-Fernandez F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain.* 2020;143(10):3089-103. doi: 10.1093/brain/awaa239
82. Hess DC, Eldahshan W. & Rutkowski E. COVID-19- Related Stroke. *Transl. Stroke Res.*11, 322–325 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>

83. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;46:382-391. doi:10.1016/j.ajem.2020.10.022
84. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88 (2): 1293–307. doi: 10.1128/JVI.02202-13
85. Holliday EG, Maguire JM, Evans TJ, et al. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Nat Genet.* 2012;44(10):1147-1151. doi:10.1038/ng.2397
86. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
87. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. . Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* (2020) 395:497–506. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
88. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358-1364. doi:10.1097/CCM.0000000000004458
89. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, et al. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med.* 2009;360(17):1718-1728. doi:10.1056/NEJMoa0900094
90. Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
91. Ishaque N, Butt AJ, Kamtchum-Tatuene J, et al. Trends in Stroke Presentations before and during the COVID-19 Pandemic: A Meta-Analysis. *J Stroke.* 2022;24(1):65-78. doi:10.5853/jos.2021.01571
92. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense

- mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–918. DOI: 10.1182/blood-2018-11-882993.
93. Jaunmuktane Z, Mahadeva U, Green A, et al. Microvascular injury and hypoxic damage: emerging neuropathological signatures in COVID-19. *Acta Neuropathol*. 2020;140(3):397-400. doi:10.1007/s00401-020-02190-2
94. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013;70(1):51-57. doi:10.1001/jamaneurol.2013.575
95. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, et al. Changes in Stroke Hospital Care During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(11):3651-3660. doi:10.1161/STROKEAHA.121.034601
96. Katz, J M et al. “COVID-19 Severity and Stroke: Correlation of Imaging and Laboratory Markers.” *AJNR*. American journal of neuroradiology vol. 42,2 (2021): 257-261. doi:10.3174/ajnr.A6920
97. Kempuraj D, et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist*. 2020;26(5-6):402–414. doi: 10.1177/1073858420941476.
98. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401-409. doi:10.1093/intimm/dxx031
99. Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A, et al. Incidence, Characteristics and Outcomes of Large Vessel Stroke in COVID-19 Cohort: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2021;89(1):E35-E41. doi:10.1093/neuros/nyab111
100. Klopfenstein T, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50:436–439. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
101. Korchagin V, Mironov K, Platonov A, et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. *Per Med*. 2019;16(5):369-378. doi:10.2217/pme-2018-0104

102. Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P., Maksimova M.Yu., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M. et. al. The Role of Genetic Factors in the Development of Individual Predisposition to Ischemic Stroke. *Human Physiology*. 2017. V. 43. N. 8. P. 886-897.
103. Koupenova M., Corkrey H.A., Vitseva O. et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun*. 2019;10(1):1780. DOI: 10.1038/s41467-019-09607-x.
104. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, Olsson T Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*. 1997;28(9):1702.
105. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*. 2014;60(1):61. doi:10.1016/j.jphys.2013.12.012
106. Lee KW, Yusof Khan AHK, Ching SM, et al. Stroke and Novel Coronavirus Infection in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:579070. doi:10.3389/fneur.2020.579070
107. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*. 2018;149:58-74. doi:10.1016/j.antiviral.2017.11.001
108. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017;149:38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
109. Leys D, Bandu L, Hénon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(1):26-33. doi:10.1212/wnl.59.1.26
110. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotox Res*. 2020;38:1–7. doi: 10.1007/s12640-020-00219-8.
111. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279-284. doi:10.1136/svn-2020-000431
112. Li, J. et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes. Metab*. <https://doi.org/10.1111/dom.14057> (2020).

113. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-1134. doi:10.1515/cclm-2020-0198
114. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
115. Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, et al. SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. *Brain Pathol.* 2021;31(6):e13013. doi:10.1111/bpa.13013
116. 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
117. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke.* 2020;15(4):361-364. doi:10.1177/1747493020923472
118. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2?. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1454-F1462. doi:10.1152/ajprenal.00160.2020
119. Melnikova E.V., Shmonin A.A., Maltseva M.N., Ivanova G.E. Modified Rankin Scale - a universal instrument of independence and disability evaluation for patients in medical rehabilitation. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2.1): 8–13.
120. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun 2;:]. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355-362. doi:10.1038/s41577-020-0331-4
121. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza [published

- online ahead of print, 2020 Jul 2]. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1-7. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730
122. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 2020;267(8):2185-2192. doi:10.1007/s00415-020-09885-2
123. Moriguchi T, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
124. Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in COVID-19?. *Neurosci Lett.* 2021;742:135528. doi:10.1016/j.neulet.2020.135528
125. Nagai T, Nitta K, Kanasaki M, Koya D, Kanasaki K. The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(1):65-74. doi:10.1007/s10157-014-1000-3
126. Nilsson J. CRP--marker or maker of cardiovascular disease?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1527-1528. doi:10.1161/01.ATV.0000174796.81443.3f
127. Odderson IR. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1999;10(4):787-vii.
128. Ojaghihaghghi S, Vahdati SS, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med.* 2017;8(1):34-38. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.006
129. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. doi:10.1056/NEJMc2009787
130. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and

- other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
131. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702. doi:10.1002/jmv.25915
132. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke.* 1999;30(12):2513-2516. doi:10.1161/01.str.30.12.2513
133. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(2):125-128. Published 2020 Feb 29. doi:10.3855/jidc.12600
134. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009;40(4):1195. Epub 2009 Feb 26.
135. Pyrc K, Berkhout B, van der Hoek L. Identification of new human coronaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):245-253. doi:10.1586/14787210.5.2.245
136. Quintanilla-Sánchez C, Salcido-Montenegro A, González-González JG, Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Feb 10]. *Rev Neurosci.* 2022;10.1515/revneuro-2021-0130. doi:10.1515/revneuro-2021-0130
137. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854.
138. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and



- acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140:1–6.
139. Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, et al. Severe COVID-19, Another Piece in the Puzzle of the Hyperferritinemic Syndrome. An Immunomodulatory Perspective to Alleviate the Storm. *Front Immunol.* 2020;11:1130. Published 2020 May 28. doi:10.3389/fimmu.2020.01130
140. Sabater Molina M, Nicolás Rocamora E, Bendicho AI, et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263140. Published 2022 Feb 4. doi:10.1371/journal.pone.0263140
141. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(4):264-274. doi:10.1038/nri2956
142. Shamalov N., Kustova M. Cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(2S):42-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49>
143. Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2188-2192. doi:10.1002/jmv.26031
144. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
145. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A, Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(3):105549. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549
146. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989-992. doi:10.1056/NEJMc2019373
147. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022;375(6578):267-269. doi:10.1126/science.abm2052

148. Stein LK, Mayman NA, Dhamoon MS, Fifi JT. The emerging association between COVID-19 and acute stroke. *Trends Neurosci.* 2021;44(7):527-537. doi:10.1016/j.tins.2021.03.005
149. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25722. doi:10.1002/jmv.25722
150. Tan JS, Liu N, Guo TT, Hu S, Hua L, Qian Q. Genetic Predispositions Between COVID-19 and Three Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Genet.* 2022;13:743905. Published 2022 Mar 16. doi:10.3389/fgene.2022.743905
151. Tan Y.-K., Goh C., Leow A.S.T., Tambyah P.A., Ang A., Yap E.-S., Tu T.-M., Sharma V.K., Yeo L.L.L., Chan B.P.L., Tan B.Y.Q. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020:1–9. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
152. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
153. Tang X, Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. *Neurol Sci.* 2022;43(1):67-79. doi:10.1007/s10072-021-05679-0
154. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1632-1648. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.003
155. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
156. The R Project for Statistical Computing [сайт]. - URL: <https://www.R-project.org/>

157. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-2576. doi:10.1056/NEJMc2009191
158. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1379-1382. doi:10.1016/j.jaccas.2020.04.008
159. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMSr2005760
160. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study [published correction appears in *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul 14;:]. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875-882. doi:10.1016/S2215-0366(20)30287-X
161. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
162. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037
163. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett.* 2021;743:135564. doi:10.1016/j.neulet.2020.135564
164. Wang H., Qiu P., Liu J. et al. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(5):653–661. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.04.012.
165. West A, Davis S, Hughes S, Kamboj G, Trivedi T. Abstract WP27: Sars-cov-2 And Stroke Characteristics: A Report From A Regional Medical Center

- Serving Three Counties In South Carolina. *Stroke*. 2022;53(Suppl\_1). doi:10.1161/str.53.suppl\_1.wp27
166. Wijeratne T, Sales C, Karimi L, Crewther SG. Acute Ischemic Stroke in COVID-19: A Case-Based Systematic Review. *Front Neurol*. 2020;11:1031. Published 2020 Sep 25. doi:10.3389/fneur.2020.01031
167. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1339-1441. doi:10.3201/eid2606.200320
168. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). [доступ от 16.04.2022]. - URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
169. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
170. Xiong W, Mu J, Guo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 2020;95(11):e1479-e1487. doi:10.1212/WNL.0000000000010034
171. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998-1004. doi:10.1111/liv.14435
172. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-128. doi:10.1016/S2213-8587(22)00355-2
173. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System [published correction appears in *Stroke*. 2020 Aug;51(8):e179]. *Stroke*. 2020;51(7):2002-2011. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335

174. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(12):105288. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105288
175. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001343. doi:10.1136/bmjdr-2020-001343
176. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(4):525–544. DOI: 10.1007/s00018-009-0210-4.
177. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629-632. doi:10.7326/M20-0533
178. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
179. Zhao J, Li H, Knung D, et al. Impact of the COVID-19 epidemic on stroke care and potential solutions. *Stroke.* 2020;51:1996. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030225.
180. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
181. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
182. Zhou F, Xia J, Yuan HX, Sun Y, Zhang Y. Liver injury in COVID-19: Known and unknown. *World J Clin Cases.* 2021;9(19):4980-4989. doi:10.12998/wjcc.v9.i19.4980
183. Zuber V, Cameron A, Myserlis EP, et al. Leveraging genetic data to elucidate the relationship between Covid-19 and ischemic stroke. Preprint. medRxiv.

2021;2021.02.25.21252441. Published 2021 Mar 1.  
doi:10.1101/2021.02.25.21252441f