

*На правах рукописи*

КРИВОШЕЕВА НАТАЛЬЯ МИХАЙЛОВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1.22. Инфекционные болезни,  
3.1.24. Неврология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научный руководитель**

**Плоскирева Антонина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по клинической работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия человека

**Научный руководитель**

**Левин Олег Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом мануальной терапии и рефлексологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Официальные оппоненты:**

**Жданов Константин Валерьевич** – Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор – начальник кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ.

**Мусин Рашид Сяитович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 16.06.2023 г. в \_\_\_\_\_ На заседании диссертационного совета 64.1.010.01

В Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Николаева Светлана Викторовна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

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. 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. 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 [Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. 2020]. 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. 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. В настоящее время появляется все больше литературных данных о длительно сохраняющихся симптомах у реконвалесцентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

### **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. 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 [Colling ME, Kanthi Y. Vasc Med. 2020 Oct].

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 неангиогенеза.

Гиперкоагуляция, присущая коронавирусной инфекции, связана с риском развития тромботических осложнений, в том числе закупоркой сосуда, кровоснабжающего головной мозг [Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., et al. 2020]. 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.

### **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 ГKB 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 – «Неврология» 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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. Шкала инсульта NIHSS коррелирует с исходным объемом инфаркта, церебральной перфузией и функциональным исходом [Lee KW, Yusof Khan АНК, Ching SM, et al. 2020]. 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 крайне тяжелая 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.

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.

## Дизайн исследования

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ 6343 медицинских карт стационарного больного пациентов с ОНМК ГБУЗ ГКБ 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.



Рисунок 1. Дизайн исследования

В группу исследования вошли 324 пациента, из них 94 пациента, средний возраст  $70 \pm 2,1$  в остром периоде инфекции, и 230 в периоде реконвалесценции.

Группа сравнения - 84 пациента, проходившие лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ ГКБ 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 реконвалесценции 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 реконвалесценции 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 [В. И. Корчагин, К. О. Миронов, О. П. Дрибноходова и др. 2016.].

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

### Общая характеристика исследуемых групп

Пациенты были разделены на следующие группы (Таблица 1):

Таблица 1. Группы исследования

1 группа (n=94)	2 группа (n=230)	3 группа (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. 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.

### 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 [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). М., 2020] 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. Определение объема поражения легких по степеням проводилось с помощью «Эмпирическая» визуальная шкала, согласно временным клиническим рекомендациям [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). М., 2020], 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-Уинти, связь между показателями рассчитывали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

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.

### **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 [Петри, А., Сэбин, К. 2010].

Отношение шансов вычисляли по следующей формуле:  $\frac{A \cdot D}{B \cdot C}$

где OR – отношение шансов, А – параметр наличия исхода и фактора риска, В – параметр отсутствия исхода и наличие фактора риска, С – параметр наличия исхода и отсутствия фактора риска, D – параметр отсутствия исхода и фактора риска [П. О. Румянцев, В.А. Саенко, У. В. Румянцева 2009].

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 [The R Project for Statistical Computing [сайт]. - URL: <https://www.R-project.org/>] с использованием встроенных функций и специализированных пакетов: для поиска ассоциации и расчёта отношения шансов (ОШ) – SNPassoc [Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, et al. 2009]. Статистически значимыми считали результаты исследований при  $p < 0,05$ . Для коррекции ошибки при множественном сравнении использовали поправку Холма-Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Всего ретроспективно было проанализировано 6343 медицинских карт на основании статистических данных регионального сосудистого центра ГKB 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), внутрижелудочковые 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

На рисунке 2 видно, что доля ишемических инсультов (ИИ) увеличивается, во 1 периоде на 2,2% ( $p > 0,05$ ), а во 2 периоде на 6,1% ( $p < 0,05$ ) 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% ( $p < 0,05$ ).

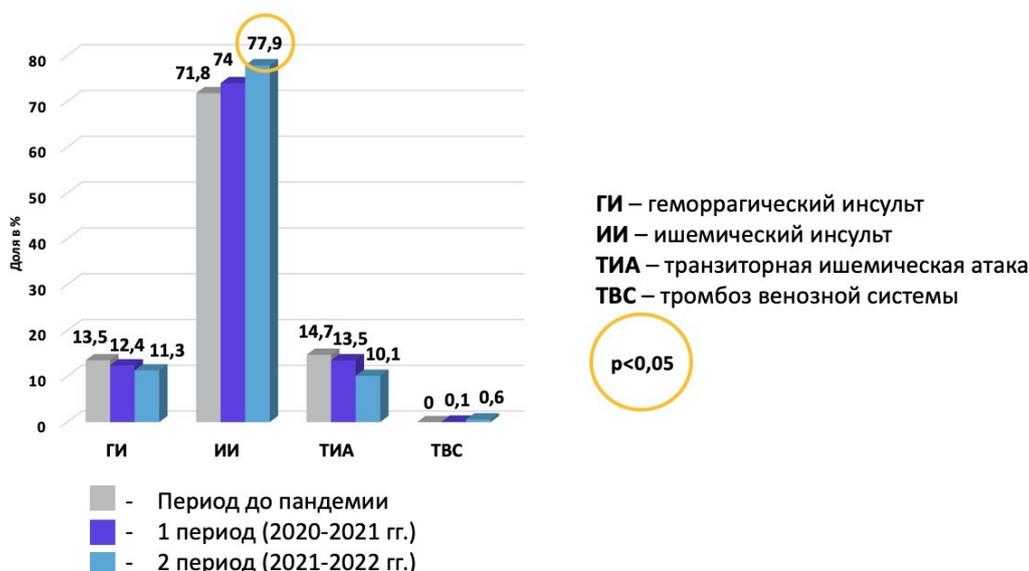


Рисунок 2. Структура острых нарушений мозгового кровообращения по периодам до пандемии и в периодах пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

На рисунке 2 видно, что доля ишемических инсультов (ИИ) увеличивается, во 1 периоде на 2,2% ( $p>0,05$ ), а во 2 периоде на 6,1% ( $p<0,05$ ) 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% ( $p<0,05$ ).

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. В структуре геморрагических инсультов так же имеются изменения (Рисунок 3).

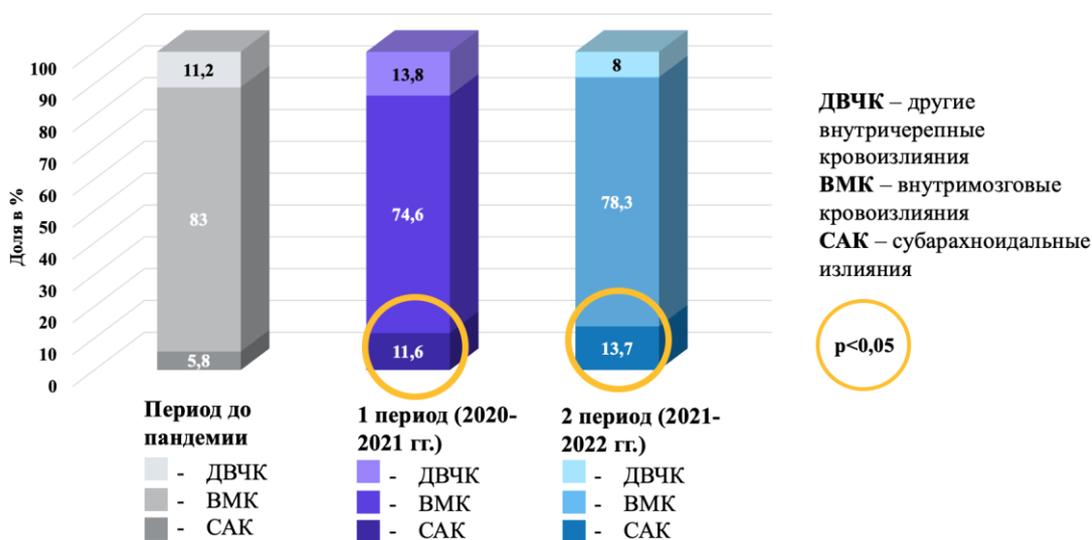


Рисунок 3. Структура геморрагических инсультов до пандемии и в периодах пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

На рисунке 3 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 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

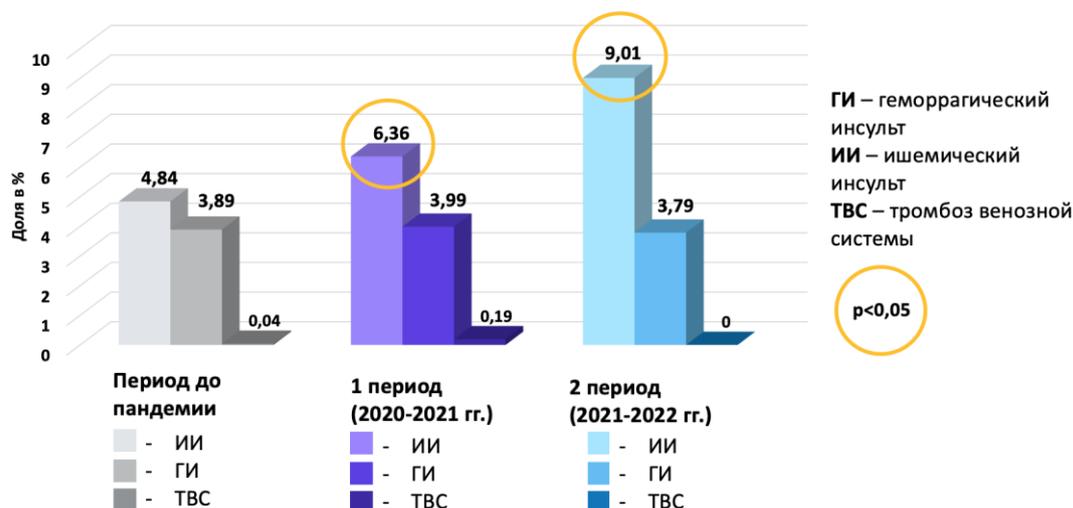


Рисунок 4. Структура летальных исходов до пандемии и в периодах пандемии коронавирусной инфекции

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. На Рисунке 4 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 4.).

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.

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

На втором этапе проводилось наблюдение пациентов, поступающих в ГКБ им Боткина с острыми нарушениями мозгового кровообращения в остром периоде коронавирусной инфекции и в периоде реконвалесценции. В структуре ОНМК, ассоциированных с коронавирусной инфекцией COVID-19, ишемические инсульты, преобладают над геморрагическими в периоде реконвалесценции по сравнению с пациентами без коронавирусной инфекции ( $p < 0,005$ ). Сопоставление доли ишемических инсультов в остром периоде не показало достоверной разницы с группой сравнения ( $p > 0,05$ ).

В группе ОНМК и коронавирусная инфекция в остром периоде определяется преобладание доли субарахноидальных кровоизлияний в структуре геморрагических инсультов по сравнению с периодом реконвалесценции и группой без COVID-19.

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.

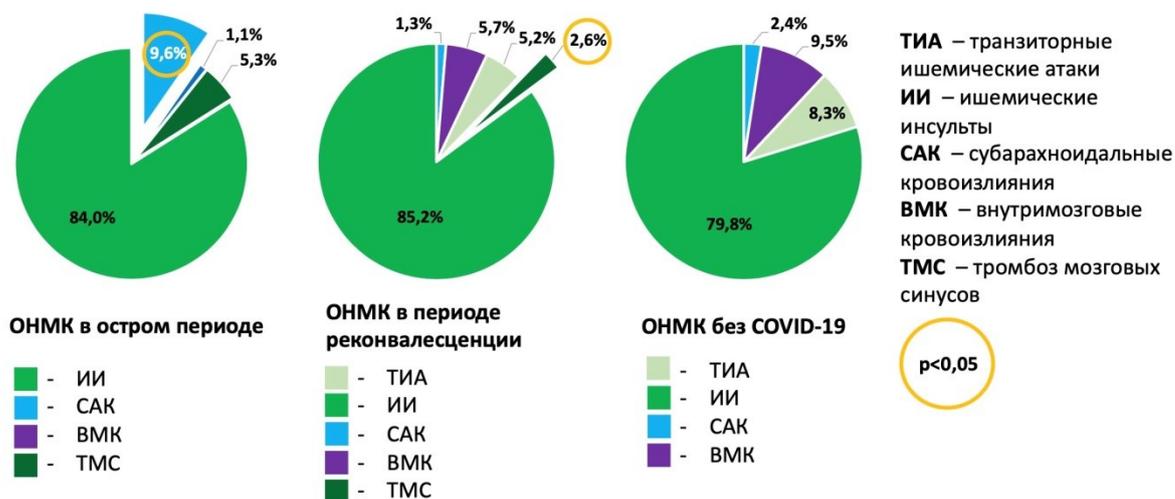


Рисунок 5. Структура острых нарушений мозгового кровообращения в разные периоды инфекционного процесса коронавирусной инфекции COVID-19

Полученные данные сопоставимы с данными по изучению динамики структуры ОНМК в периоды пандемии коронавирусной инфекции в сравнении с периодом до пандемии.

Летальность от ишемического инсульта в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 значительно выше, чем в периоде реконвалесценции и группе сравнения, но не показала достоверных различий в разные периоды.

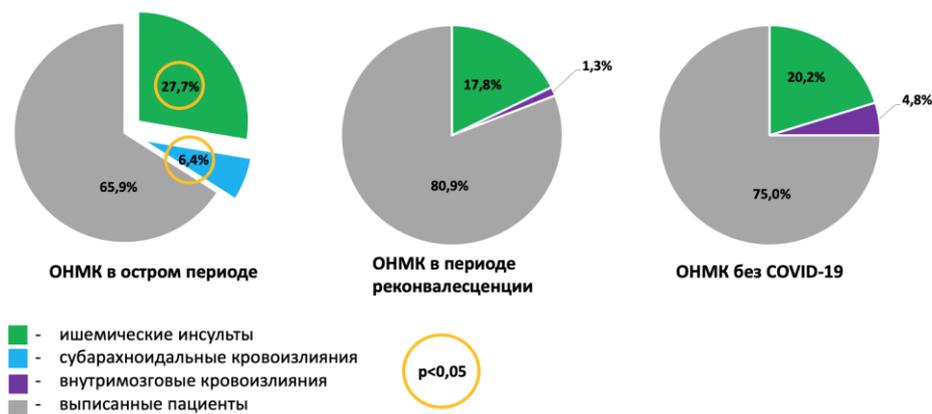


Рисунок 6. Структура летальности у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в разные периоды коронавирусной инфекции COVID-19.

Летальность от субарахноидальных кровоизлияний достоверно выше в остром периоде коронавирусной инфекции.

Проанализировав возраст пациентов, умерших в различные периоды коронавирусной инфекции COVID-19, получилось, что средний возраст умерших

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

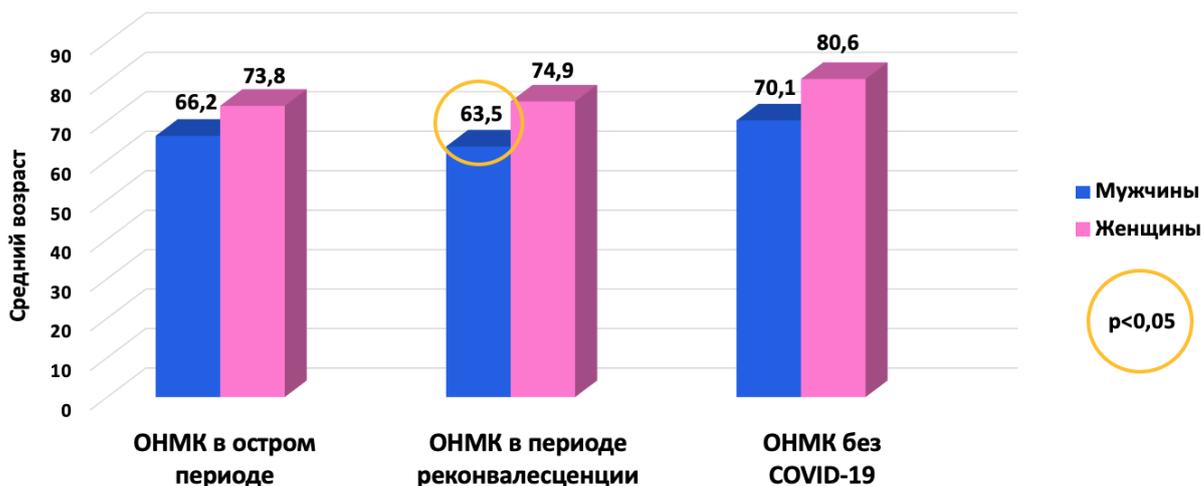


Рисунок 7. Средний возраст пациентов с летальным исходом с острым нарушением мозгового кровообращения в разные периоды коронавирусной инфекции

Развитие тяжелой пневмонии у пациентов с летальным исходом, умерших от инсульта на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 отмечалась в 20% случаев в данной группе ( $p < 0,05$ ), таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущей причиной смерти у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и острым нарушением мозгового кровообращения.

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

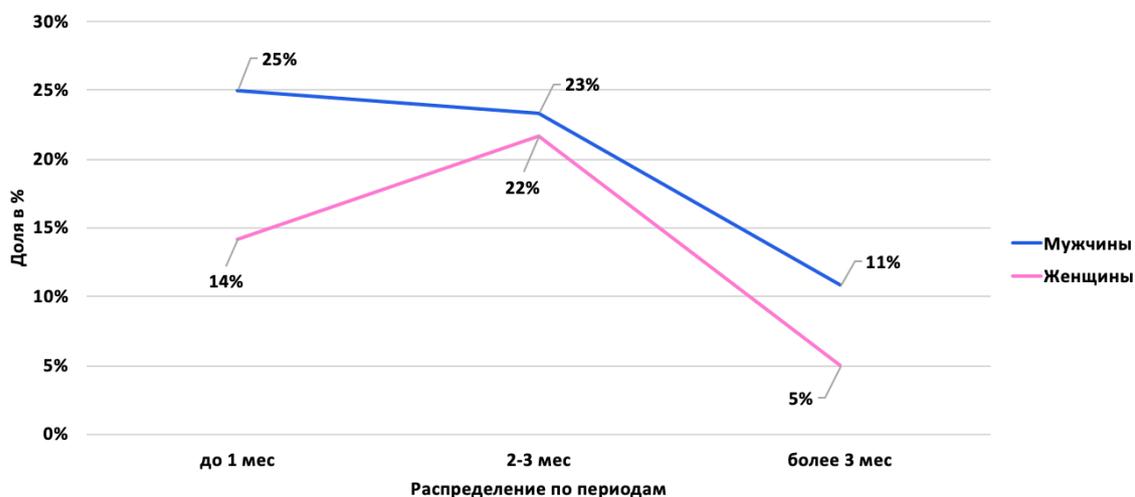


Рисунок 8. Сроки развития острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции COVID-19

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.

Анализ полученных данных, показал, что после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелая форма ОНМК, отмечалась у пациентов более молодого возраста у лиц мужского пола, чем в группе сравнения с достоверной разницей.

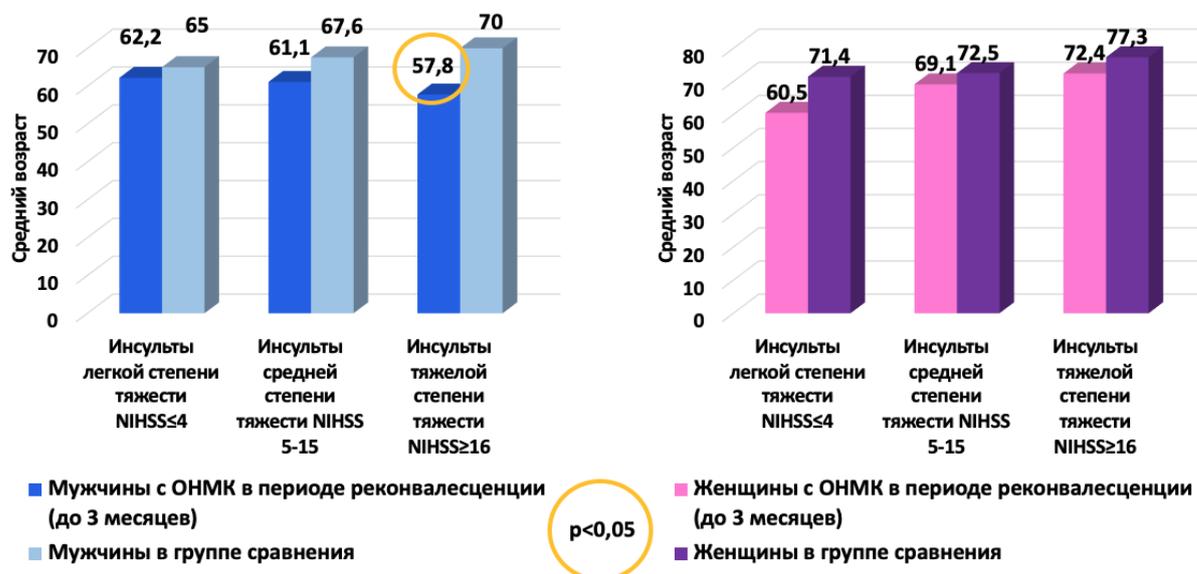


Рисунок 9. Средний возраст пациентов по тяжести инсульта в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 (до 3-х месяцев)

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

Мы рассмотрели каждый из показателей в отдельности в зависимости от динамики изменения в периоде реконвалесценции. Исследование показало, что у пациентов сохраняются отклонения от референсных значений показатели крови, являющиеся маркерами воспаления, гиперкоагуляции.

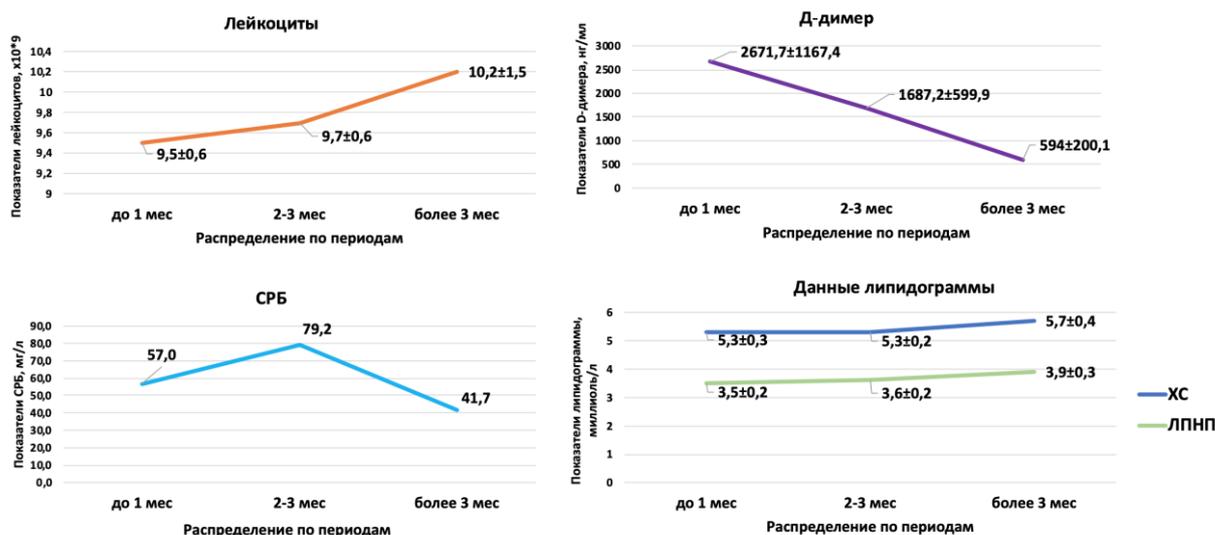


Рисунок 10. Лабораторные показатели у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения показателей в периоде реконвалесценции COVID-19

В результате исследование выявили, что 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 ммоль/л, достоверно влияют на риск развития острого нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 2. Показатели риска и шансов развития острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

показатели	СРБ> 10 норм	Лейкоциты > $9,5 \times 10^9$	D-димер > 10 норм	Холестерин >5,3 ммоль/л	ЛПНП >3,5 ммоль/л	ИМТ>25,0 (мужчины)	Мужской пол
Отношение шансов (odds ratio — OR)	1,2	6,9*	3,8*	2,2*	2,3*	2,2	4,6
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,05	14,67	7,31	4,71	4,52	4,95	20,16
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,69	3,27	1,94	1,04	1,17	0,99	1,6
Относительный риск (relative risk — RR)	1,1*	1,9*	1,6*	1,3*	1,4*	1,4*	3,0*
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1,37	2,30	1,98	1,67	1,69	2,17	9,58
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,08	1,87	1,6	1,33	1,35	1,44	3,04

А также достоверное влияние на риск развития ОНМК в периоде реконвалесценции показал ИМТ выше нормы (25,0 и более) у лиц мужского пола.

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

Таблица 3. 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	

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

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

При патологоанатомическом вскрытии ишемический инфаркт головного мозга различной локализации был обнаружен у 11 пациентов (73,3%).

В основной группе кроме некрозов нейроцитов с диффузной инфильтрацией макрофагами и нейтрофилами различной степени выраженности в веществе головного мозга были обнаружены гематоксилиновые шары у 6 (40%) умерших, у 3(20%) из них данные изменения обнаруживались периваскулярно в области сосудистых сплетений. При этом в группе сравнения гемаоксилиновые шары были обнаружены только в 20% случаев.

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.

При исследовании легких фиброз с очаговой структурной дезорганизацией паренхимы легкого и изменением нормальной гистоархитектоники отмечался у 10 пациентов (66,7%). 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, интрабронхиолярные, интраальвеолярные и периваскулярные кровоизлияния. Кроме ишемического инфаркта головного мозга у 5 (33,3%) умерших пациентов основной группы был обнаружен инфаркт миокарда II типа давностью до 3 суток. 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.

### **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 показал, что, различия по возрасту «Инсульт+COVID-19» и «Инсульт до пандемии», достигают статистической значимости. Сравнение гендерных характеристик групп сравнения в зависимости от типа инсульта (атеротромботический, кардиоэмболический) не выявило статистически значимых различий. Сравнение возрастных данных мужчин и женщин в группах сравнения показало, что в период пандемии коронавирусной инфекции наиболее значимо возраст развития инсульта снижался у женщин.

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. (Таблица 4).

Таблица 4. Сравнение генетических характеристик выборок пациентов

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

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.

## Алгоритм диспансерного наблюдения

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм тактики наблюдения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (Рисунок 11).

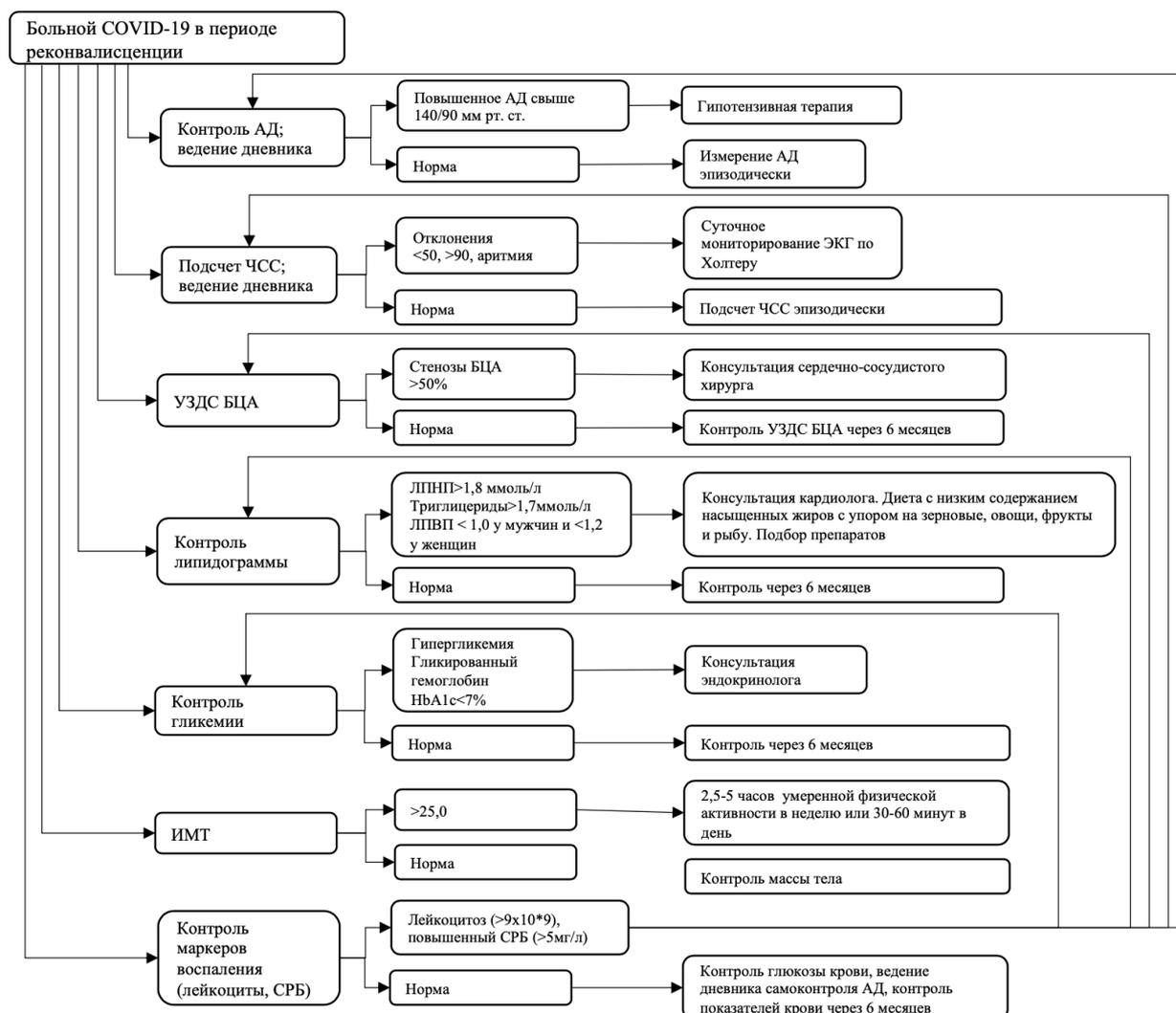


Рисунок 11. Алгоритм диспансерного наблюдения

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.

### 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, неотягощенных 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 публикаций**

1. Кривошеева Н.М. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции / Горелов А.В., Плоскирева А.А., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г., Николаева С.В., Маржохова А.Р., Самитова Э.Р., Музыка А.Д., Лукьянов А.В., Мишкин А.А., Демина И.А.// Инфекционные болезни.- 2021. - № 4. - С. 103-111.
2. Кривошеева Н.М. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина / Комарова А.Г., Левин О.С., Плоскирева А.А., Литовченко К.О. //Русский медицинский журнал». – 2022. - № 5. – С. 7-11.
3. Кривошеева Н.М. Патоморфологические изменения некоторых органов и тканей в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 / Акимкин В.Г., Плоскирева А.А., Левин О.С., Комарова А.Г., Тинькова И.О., Литвиненко А.С. // Инфекционные болезни- 2022. – том 20, № 2. – С. 16-23.
4. Кривошеева Н.М. Динамика структуры острых нарушений мозгового кровообращения в период пандемии COVID-19 / Комарова А.Г., Плоскирева А.А., Левин О.С., Литвиненко А.С., Амикишиев Ш.Г.// Фармакология & Фармакотерапия – 2022. - № 5. – С. 74-79.
5. Кривошеева Н.М. Определение генетических факторов, ассоциированных с риском ишемического инсульта, у больных после инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Комарова А.Г., Плоскирева А.А., Левин О.С. Миронов К.О. // В сборнике: Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2022. – Материалы конгресса с международным участием – 2022. – С. 214-215.
6. Кривошеева Н.М. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) при COVID-19 по данным регионального сосудистого центра. / Комарова А.Г.,

Плоскирева А.А., Левин О.С. – 2022.- В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса с международным участием – 2022. – С. 87.

7. Кривошеева Н.М. Клинико-патогенетические особенности острых нарушений мозгового кровообращения при новой коронавирусной инфекции / Плоскирева А.А. // VIII Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»– 2022.
8. Кривошеева Н.М. Влияние перенесенного COVID-19 на развитие острого нарушения мозгового кровообращения и исход / Комарова А.Г., Плоскирева А.А. // В сборнике: «Покровские чтения». Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням – 2022. – С.25.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CI - ДИ	—	доверительный интервал
COVID-19	—	COronaVIrus Disease 2019
M	—	среднее арифметическое
m	—	ошибка среднего
Me	—	медиана
NIHSS	—	National Institutes of Health Stroke Scale, Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США
OR (ОШ)	—	odds ratio (отношение шансов)
RR	—	relative risk – относительный риск
SARS-CoV-2	—	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SE	—	standard error – стандартная ошибка
SD	—	standard deviation – стандартное отклонение
АД	—	артериальное давление
БЦА	—	брахиоцефальные артерии
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	—	индекс массы тела
КТ	—	компьютерная томография
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
ТИА	—	транзиторная ишемическая атака
УЗДС	—	ультразвуковое дуплексное сканирование
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭДТА	—	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЭхоКГ	—	эхокардиография