

COVID-19: НОВЫЕ МЕТОДЫ, АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

COVID-19: NEW METHODS, RELEVANT RECOMMENDATIONS

Оригинальная статья
Original article

DOI: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98

УДК: 616-099

Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19

^{1,2}Вознюк И.А., ³Ильина О.М., ²Коломенцев С.В.

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Модели патогенетического воздействия коронавируса 2 острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) при новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) на головной мозг указывают на возможность как прямого, так и опосредованного поражения.

Цель. Изучить особенности течения ишемического инсульта у пациентов с заболеванием COVID-19.

Методы. Проведен ретроспективный анализ 5 случаев ишемического инсульта у пациентов с COVID-19, проходивших стационарное лечение в марте-апреле 2020 г. в одном из многопрофильных стационаров г. Санкт-Петербурга, перепрофилированного для приема пациентов с инфекцией COVID-19, имеющего в штате первичное сосудистое отделение.

Результаты. Среди 5 пациентов с COVID-19 (3 мужчины, 2 женщины; средний возраст 76,8±12,0 лет) у 3-х зарегистрирован внутригоспитальный ишемический инсульт (ВГИИ), 2 пациента были госпитализированы с подозрением на церебральный инсульт по скорой помощи. Прижизненно диагноз COVID-19 был установлен у 3 пациентов, в 2 случаях вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в секционном материале. Все пациенты имели высокую коморбидность: инсульт и/или инфаркт в анамнезе; 3 пациента страдали сахарным диабетом 2 типа; 2 – фибрилляцией предсердий. Пациенты с ВГИИ на момент развития инсульта получали вторичную профилактику сосудистых событий. Тяжесть ишемического инсульта составила 21,4±4,3 по шкале NIHSS. В соответствии с классификацией TOAST инсульт носил атеротромботический (n=2), кардиоэмболический (n=1) и неустановленный характер (n=2). Во всех случаях на 5–11 сутки развития инсульта зарегистрирован неблагоприятный исход (средняя продолжительность жизни после инсульта – 7,4 суток).

Заключение. Опыт лечения пациентов с COVID-19 указывает на необходимость мониторинга системы коагуляции и активной профилактики тромбообразования. Оказание помощи пациентам с ишемическим инсультом на фоне COVID-19 связано с дополнительными организационными трудностями, связанными с необходимостью соблюдения строгих противоэпидемических мероприятий, влияющими на внутригоспитальную логистику и качество оказания помощи.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, внутригоспитальный ишемический инсульт, гиперкоагуляция.

Для цитирования: Вознюк И.А., Ильина О.М., Коломенцев С.В. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 98 (4): 90–98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98>

Для корреспонденции: Вознюк Игорь Алексеевич, e-mail: voznjouk@yandex.ru

Статья получена: 20.07.2020 **Статья принята к печати:** 01.08.2020 **Опубликована онлайн:** 30.08.2020

Ischemic Stroke as a Clinical Form and Pathogenetic Model in the Structure of Central Nervous System Lesions in COVID-19

^{1,2}Voznyuk I.A., ³Ilyina O.M., ²Kolomentsev S.V.

¹Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³Saint-Petersburg Martyr George City Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Models of pathogenetic effects of acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the new coronavirus infection 2019 (COVID-19) on the brain indicate the possibility of both direct and indirect damage.

Objective of the research. to study the features of the course of ischemic stroke in patients with COVID-19 disease.

Methods. A retrospective analysis of 5 cases of acute ischaemic stroke in patients with COVID-19 who underwent inpatient treatment in march – April 2020 in one of the multi-specialty hospitals in Saint Petersburg, which was re-designated to receive patients with COVID-19 infection and has a primary vascular department.

Results. Among 5 patients COVID-19 (3 men, 2 women; average age 76.8±12.0 years), 3 registered in-hospital ischemic stroke (IHS), 2 patients were hospitalized with suspected cerebral stroke by ambulance. In vivo, COVID-19 was diagnosed in 3 patients; in 2 cases, the SARS-CoV-2 virus was detected in the sectional material. All patients had high comorbidity: a history of stroke and/or myocardial infarction; 3 patients had diabetes mellitus; 2 had atrial fibrillation. Patients with IHS at the time of stroke development received secondary prevention of vascular events. The severity of ischemic stroke was 21.4±4.3 on the NIHSS scale. According to the TOAST classification, the stroke was atherothrombotic (n=2), cardioembolic (n=1) and unspecified subtypes (n=2). Adverse outcome was registered in all cases on 5–11 day of stroke development (the average life expectancy after a stroke = 7,4 days).

Conclusion. Experience in treating patients with COVID-19 indicates the need for monitoring the coagulation system and active prevention of thrombosis. Providing care to patients with ischemic stroke on the background of COVID-19 is associated with additional organizational difficulties associated with the need to comply with strict anti-epidemic measures, which affect the intra-hospital logistics and quality of care.

Keywords: new COVID-19 coronavirus infection, acute ischemic stroke, in-hospital ischemic stroke, hypercoagulation.

For citation: Voznyuk I.A., Ilyina O.M., Kolomentsev S.V. Ischemic Stroke as a Clinical Form and Pathogenetic Model in the Structure of Central Nervous System Lesions in COVID-19. Bulletin of rehabilitation medicine. 2020; 98(4): 90–98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98>

Correspondence address: Igor A. Voznyuk, e-mail: voznjouk@yandex.ru

Received: Jul 20, 2020 **Accepted:** Aug 01, 2020 **Published online:** Aug 30, 2020

Введение

Все больше дополнительных сведений подтверждают системность и многоэтапность патогенетического воздействия коронавируса 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS-CoV-2), объясняющие способность вызывать полиорганное поражение, в числе которых, прежде всего, интерстициальная пневмония, гемоглобинурийный нефроз, спленомегалия, гепатопатия, миокардиопатия, поражение мышц, острые нарушения мозгового кровообращения и др.

Обобщенная информация о клинических формах и проявлениях инфекции COVID-19, современный опыт лечения пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), а также опыт лечения ранее известного ближневосточного респираторного синдрома (Middle-East Respiratory Syndrome – MERS) не свидетельствует о доминировании неврологических проявлений и редко определяют конечный исход заболевания. Однако, накапливаются сведения о том, что тяжелое клиническое течение инфекции с вовлечением нервной системы часто заканчивается летально. Широко опубликованы случаи острого диссеминированного энцефаломиелита, некротического и стволового энцефалитов, острых демиелинизирующих полиневропатий, причиной которых послужили SARS и MERS.

Нервная система – патогенетическая мишень для коронавирусной инфекции. В опубликованных данных

представлена информация о том, что для всей группы рассматриваемых вирусов характерен нейротропизм, а прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 при тяжелых формах заболевания сопровождается неврологическими симптомами и синдромами в 36% случаев. Представленные сведения подтверждают проникновение вируса через эпителий дыхательных, распространение в структурах нервной системы (нейролемме) и репликацию, индуцирующую в них дальнейшее повреждение клеток центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Наиболее часто, по мнению авторов следует учитывать четыре патогенетических пути повреждения нервной системы, связанных с действием вируса SARS-CoV-2, вклад которых может быть, как отдельным, так и совместным [3].

Прямое вирусное повреждение коронавируса 2 является схожим с воздействием вируса простого герпеса на структуры периферической и центральной нервной системы способного вызвать неврит, ганглионит или энцефалит. В работах 2002 г. и 2003 г., описывающих исследования биологических образцов пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV, уже демонстрировалось присутствие вируса в нейронах головного мозга и спинномозговой жидкости. Экспериментальные данные с транскрипционными мишами подтверждали трансанзальное проникновение вирусов SARS-CoV и MERS-COV в ЦНС и распространение в клетках таламуса и ствола мозга. Среди пораженных участков именно ствол головного мозга чаще был пора-

жен при SARS-CoV (ромбэнцефалит) [4]. Признается, что трансинаптическая передача характерна для семейства коронавирусов. Наиболее рабочая версия нейротропизма основана на использовании спайкового белка для прикрепления вириона к клеточной мембране клеток в стволе и таламусе хозяина, его непосредственное взаимодействие с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [5]. Путь проникновения в ЦНС – восходящая передача вируса через горизонтальную пластинку решетчатой кости по волокнам обонятельного нерва непосредственно в головной мозг. Вероятно, что часто возникающая anosmia является подтверждением пути проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС [4].

Другим патогенетическим вариантом поражения нервной системы при COVID-19 является избыточный иммунный ответ, так называемая «цитокиновая буря», реализуемая посредством IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL2, CCL3, CCL5, CXCL10 и др., в результате чего цитокины обеспечивают проницаемость гематоэнцефалического барьера и способствуют развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [6].

Следующим патогенетическим путем повреждения нервной системы является типовой аутоиммунный процесс, возникающий как ответ на воздействие вирусной инфекции. Клинические варианты такого процесса были известны ранее, например, синдромы Гийена-Барре, Миллера-Фишера. Однако, сведения об этом варианте единичны, и в них причинно-следственная связь с инфекцией COVID-19 не является однозначной [6, 7].

В современной литературе наиболее распространена информация о трансэндотелиальном пути проникновения вируса SARS-CoV-2, которое сопровождается выраженной системной воспалительной реакцией, вторично поражающую структуры нервной системы из-за нарушения макро- и микроциркуляции. Такой механизм повреждения наиболее актуален для пациентов, имеющих хронические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, как базовую хроническую патологию [8]. Доказано, что вирус SARS-CoV-2 использует для интрацеллюлярного проникновения рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), экспрессирующегося в тканях многих органов (легкие, сердце, почки, кишечник, а также в эндотелиальных клетках сосудов). Прямое инфицирование SARS-CoV-2 кровеносных сосудов человека было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* [9]. Являясь активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, эндотелий сосудов при повреждении не обеспечивает функциональные задачи по регуляции тонуса и гомеостазу. Современные работы демонстрируют формирование распространенной эндотелиальной дисфункции, в том числе сопровождающейся апоптозом и пироптозом, при воздействии вируса SARS-CoV-2. Эндотелиальная дисфункция лежит в основе дезорганизации микроциркуляции в целом, однако для паренхимы жизненно-важных органов она играет наиболее значимую роль. При этом отмечается превалирование реакций вазоконстрикции, замедление кровотока и перфузионный дефицит с острой ишемией органов, в ответ на которую усиливаются проявления воспаления, отек, набухание тканей и гиперкоагуляция [10]. Так называемый эндотелиит, спровоцированный COVID-19, объясняет системный характер и быстрое развитие синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19.

Вторичные осложнения, следующие за эндотелиальной дисфункцией (ДВС-синдром, артериальные и венозные тромбозы и тромбоемболии), часто являются непо-

средственной причиной фатальных исходов [11]. В связи с этим, среди неврологических клинически значимых проявлений вирусной инфекции высока доля тромбозов церебральных артерий большого диаметра у пациентов с COVID-19, у лиц молодого возраста по сравнению с их частотой в популяции [12]. Для обозначения этой формы вирусного поражения рядом ученых предложено использовать термин MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thrombo-inflammatory syndrome) как название «тяжелой легочной коронавирусной болезни» при COVID-19 [13].

Дополнительное отягчающее воздействие ишемии связано с гемолитическим механизмом. В соответствии с общепризнанной теорией первой мишенью для вируса SARS-CoV-2 являются альвеоциты II типа легких, также имеющие рецепторы АПФ-2. Повреждение альвеоцитов макрофагами приводит к продукции антител и вирусных неструктурных белков, которые воздействуют на эритроциты, вызывая гемолиз. В архиве научных статей ChemRxiv была опубликована статья китайских ученых, в которой указано, что при воздействии неструктурных белков вируса (orf1ab, ORF10, ORF3a, ORF8) гемоглобин эритроцитов утрачивает свою кислородтранспортную функцию, а из порфиринового ядра β -цепи молекулы гемоглобина вытесняется атом двухвалентного железа. Продукты гемолиза, повышение содержания железа в плазме приводят к гипоксии, ацидозу и, обладая высокой токсичностью, играют значительную роль в эскалации патологического процесса и ухудшении прогноза [14, 24].

Клинические формы поражения нервной системы при COVID-19. Из широко распространенных отчетов по воздействию вируса SARS-CoV-2 (Китай, г. Ухань, февраль 2020 г.) известно о частоте и тяжести поражения нервной системы у 1099 пациентов, с диапазоном клинических проявлений от легких в виде головной боли (13,6%) и миалгии (14,9%) до тяжелых, нуждавшихся в интенсивной терапии (5%) [15]. Ретроспективный обзор 214 случаев COVID-19 (г. Ухань, Китай) демонстрирует, что в 58,9% инфекция имела нетяжелое течение и только 88 пациентов (41,1%) болели тяжело, в части наблюдений среди пациентов с тяжелым течением (36,4%) имелись симптомы поражения центральной (24,8%), периферической (8,9%) нервной системы или скелетных мышц (10,7%). При тяжелом течении COVID-19 в 5–7 раз чаще наблюдались неврологические проявления с грубыми изменениями ЦНС – острая цереброваскулярная патология (5,7%), нарушение сознания (14,8%) [16, 17]. Только в 6% случаях исследователи наблюдали ишемический инсульт или острую сосудистую катастрофу (тромбоз венозного синуса головного мозга и кровоизлияние в мозг). Характерные черты пациентов – значительный возраст ($71,6 \pm 15,7$ лет), большое число факторов сердечно-сосудистого риска (гипертоническая болезнь, сахарный диабет и наличие цереброваскулярных заболеваний в анамнезе). По результатам лабораторных исследований имелись выраженные воспалительные изменения (СРБ 51,1 [1,3–127,9] мг/л) и признаки гиперкоагуляции (D-димер 6,9 [0,3–20,0] мг/л) [17].

По мере накопления данных появились сообщения о случаях развития острой цереброваскулярной патологии у лиц молодого возраста – описаны пять случаев ишемического инсульта вследствие окклюзии крупной артерии у пациентов в возрасте до 50 лет на фоне COVID-19 легкого течения [12]. По общим данным, совокупная частота комбинированных исходов, связанных с тромбозами (тромбоемболию легочной артерии, тромбоз глубоких

вен, ишемический инсульт, инфаркт миокарда и системную артериальную эмболию), составила 30,7%.

Цель работы

Изучить особенности течения ишемического инсульта у пациентов с заболеванием COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пяти случаев ОНМК по ишемическому типу у пациентов с COVID-19, проходивших стационарное лечение в марте-апреле 2020 г. в одном из многопрофильных стационаров г. Санкт-Петербурга, перепрофилированного для приема пациентов с инфекцией COVID-19, имеющего в штате первичное сосудистое отделение. Оценивались основные клинико-неврологические характеристики инсульта, уровень сопутствующей патологии, результаты лабораторных и клинических исследований. Результаты исследования накапливали в электронной базе данных с помощью табличного редактора Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Среди 5 представленных случаев у 3-х пациентов ишемический инсульт развился в стационаре (внутригоспитальный ишемический инсульт – ВГИИ), 2 пациента были госпитализированы с стационар с диагнозом церебральный инсульт на фоне внебольничной пневмонии по скорой помощи (один в первые сутки, второй – на третьи сутки развития инсульта). В исследованной группе (3 пациента) поводом к госпитализации в стационар было подозрение на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. У всех пациентов при поступлении в стационар был выполнен мазок из носа и зева для последующего анализа на вирус SARS-CoV-2. После развития инсульта все пациенты проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Основные клинико-статистические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Установлено, что все пациенты имели высокую коморбидность и очень высокие риски сердечно-сосудистых осложнений. В анамнезе каждый пациент переносил хотя бы одно сосудистое событие (инсульт или инфаркт), у 3 пациентов был сахарный диабет 2 типа (в одном случае установлен впервые при настоящей госпитализации), у 2 – постоянная форма фибрилляции предсердий. В группе не было пациентов, страдавших ожирением. Все пациенты с ВГИИ на момент развития инсульта получали вторичную профилактику сосудистых событий: антигипертензивную, антилипидемическую и антиагрегантную терапию (ацетилсалициловую кислоту), в 2-х случаях с целью дополнительной профилактики тромбоэмболических осложнений назначался нефракционированный гепарин в суточной дозе 15000 Ед. Достоверных сведений о лекарственной терапии пациентов с внегоспитальным инсультом нет.

При поступлении пациентов для исследований легких выполнялась компьютерная томография (КТ). На рисунке 1 представлена КТ-грамма органов грудной клетки пациента Ж., 61 года, госпитализированного с подозрением на острый ишемический инсульт, внебольничную пневмонию и подозрение на новую коронавирусную инфекцию COVID-19, тяжелое течение (подтверждена прижизненно).

По данным КТ была выявлена характерная для SARS-Cov-2 рентгенологическая картина двусторонних изменений легких по типу «матового стекла»: левого (верхняя доля 50%, нижняя 70%), правого (верхняя доля 50%,

средняя 5%, нижняя правая 60%). При этом отмечалась диссоциация между клинической и рентгенологической картинами, пациент не имел признаков выраженной дыхательной недостаточности, требовавшей инвазивной вентиляции легких в течение первых 3-х суток нахождения в стационаре. Следует отметить, что ни у одного из пациентов исследованной группы температура тела не достигала фебрильных значений.

В таблице 2 представлены основные показатели общего, биохимического анализов крови, коагулограммы в день развития инсульта, либо в первые сутки госпитализации.

В исследуемой группе в общем анализе крови у всех пациентов был выявлен лейкоцитоз и характерная для новой коронавирусной инфекции COVID-19 лимфопения: относительная (5 случаев из 5) и абсолютная (4 случая из 5).

Большинство (4 из 5) случаев ишемического инсульта относились к инсультам тяжелого течения (NIHSS 21,4±4,3), послужили причиной летального исхода на 5–11 сутки от момента его развития (средняя продолжительность жизни после ОНМК – 7,4 суток). Атеротромбоз выступал причиной ишемического инсульта в 2-х случаях из 5, у одного пациента инсульт имел кардиоэмболический генез (предположительно на фоне погрешности в приеме новых оральных коагулянтов). В одном случае инсульт развился в результате тромботической окклюзии левой внутренней сонной артерии от устья с переходом на левую среднюю мозговую и сегмент Р1 левой задней мозговой артерии (по данным КТ-ангиографии) на фоне сочетания атеросклеротического поражения ипсилатеральной внутренней сонной артерии и постоянной формы фибрилляции предсердий. В случае с инсультом в бассейне обеих внутренних сонных артерий наиболее вероятной причиной могла выступать кардиоэмболия, однако факт фибрилляции предсердий прижизненно установлен не был. Для верификации ишемического очага во всех случаях выполнялась КТ. В одном случае для определения показаний к возможному реперфузионному лечению выполнялась КТ-ангиография (рис. 2) и КТ-перфузия головного мозга. Однако в связи с наличием соотношения размеров ядра (291 см³) и пенумбры (141 см³) более 1/3, большого объема инфаркта – 3 балла (по ASPECTS) от применения инвазивных реперфузионных методов лечения воздержались (рис. 2).

Все пациенты, поступившие с подозрением на инфекцию COVID-19, получали консервативное лечение по патогенетическую терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, а в качестве препаратов, направленных на профилактику тромботических осложнений, получали препараты ацетилсалициловой кислоты и нефракционированный гепарин. Прижизненно новая коронавирусная инфекция COVID-19 была выявлена у 3 пациентов (в т.ч. подтверждена посмертно); еще в 2 случаях вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в секционном материале (участки трахеи, бронхов, легких). Клинико-неврологические характеристики инсульта представлены в таблице 3.

По результатам патологоанатомического исследования во всех случаях непосредственной причиной смерти выступал отек головного мозга на фоне полиорганной недостаточности.

Обсуждение и выводы

Накапливаемый опыт лечения пациентов с COVID-19 подтверждает необходимость мониторинга системы коагуляции и активной профилактики тромбообразования у данной категории больных. Известно, что еще в дебюте

Таблица 1. Основные клинико-статистические характеристики пациентов с церебральным ишемическим инсультом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19**Table 1.** Main clinical and statistical characteristics of patients with cerebral ischemic stroke and new coronavirus infection COVID-19

Показатель / Indicator	Внутригоспитальный ишемический инсульт / In-hospital ischemic stroke			Внегоспитальный ишемический инсульт / Community-onset stroke	
	К., 80 лет / K., 80 years	Р., 69 лет / R., 69 years	Б., 92 года / B., 92 years	Ж., 61 год / Zh., 61 years	Г., 82 года / G., 82 years
Пол / Gender	М / М	М / М	М / М	Ж / F	Ж / F
Основное заболевание на момент развития ОНМК / The main disease at the time of onmc development	Внебольн. Пневмония / Community-acquired pneumonia	ХОБЛ / Chronic obstructive pulmonary disease	Внебольн. пневмония / Community-acquired pneumonia	Внебольн. пневмония / Community-acquired pneumonia	Внебольн. пневмония / Community-acquired pneumonia
Клиническое течение инфекции COVID-19 / The clinical course of infection COVID-19	средней тяжести течение / moderate severity	средней тяжести течение / moderate severity	средней тяжести течение / moderate severity	тяжелое течение / severe	средней тяжести течение / moderate severity
Максимальная температура тела за весь период госпитализации / Maximum body temperature for the entire period of hospitalization	37,4	37,6	37,4	37,0	37,0
Исследование органов грудной клетки / Examination of thorax organs	КТ / СТ	КТ / СТ	КТ / СТ	КТ / СТ	КТ / СТ
Характерные для COVID-19 изменения в легких / Typical changes in the lungs of COVID-19	-	-	-	-	+
Интубация трахеи (сутки после инсульта) / Tracheal intubation (day after stroke)	При СЛР* / CPR*	При СЛР / CPR	При СЛР / CPR	3	3
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	-	-	-	+	+
Гипертоническая болезнь / Hypertensive disease	3 стадии / Stage 3	3 стадии / Stage 3	3 стадии / Stage 3	3 стадии / Stage 3	3 стадии / Stage 3
Риск ССО / Risk of cardiovascular complications	4	4	4	4	4
ОИМ в анамнезе / History of myocardial Infarction	да	да	да	да	нет
ХСН (ФК/НУНА) / Chronic heart failure (functional class/NYHA)	3	1	2	2	3
ИМТ / Body mass index	19,6	23,03	20,34	22,13	24,39
СД 2 типа / Diabetes mellitus	+	+	+	-	-
ОНМК в анамнезе / History of ischemic stroke	+	+	-	-	+
mRS до второго инсульта / mRS before the second stroke	1	1	0	0	3
Индекс коморбидности Чарлсон / Charlson comorbidity index	11	8	10	5	7

Примечание: * – сердечно-легочная реанимация

Note: * – cardio-pulmonary resuscitation

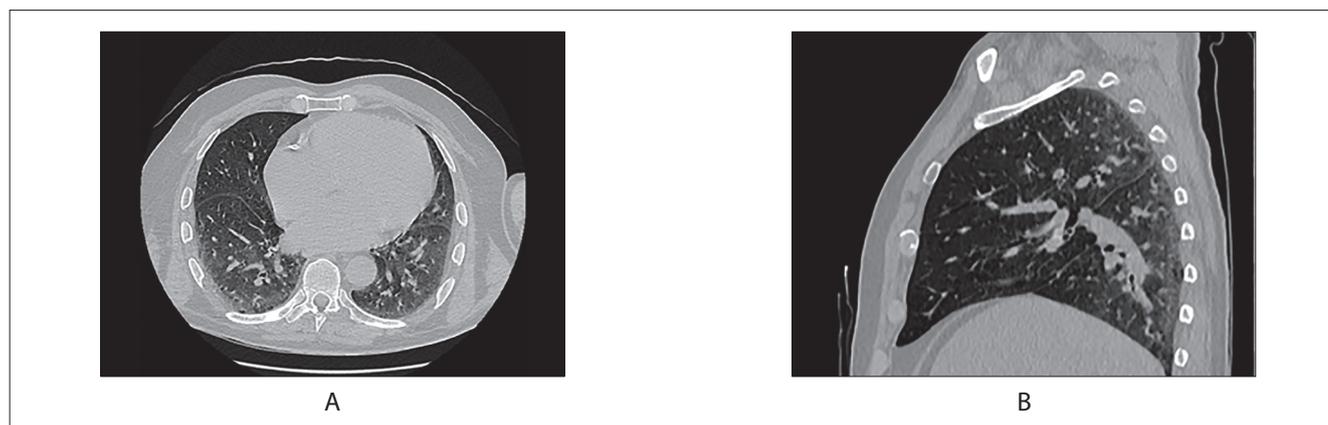


Рис. 1. КТ органов грудной клетки аксиальная (а) и сагитальная (б) проекции, пациент Ж., 61 год. Полисегментарные двусторонние изменения легочной ткани по типу "матового стекла" с мозаичной структурой легочного рисунка
Fig. 1. Chest CT axial (a) and sagittal (b) projections, patient Zh., 61 years old. Polysegmental bilateral changes in lung tissue of the "frosted glass" type with a mosaic structure of the lung pattern

Таблица 2. Основные лабораторные показатели пациентов с церебральным ишемическим инсультом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Table 2. Main laboratory indicators of patients with cerebral ischemic stroke and new coronavirus infection COVID-19

Показатель Indicator	Внутригоспитальный ишемический инсульт / In-hospital ischemic stroke			Внегоспитальный ишемический инсульт / Community-onset stroke	
	К., 80 лет / K., 80 years	Р., 69 лет / R., 69 years	Б., 92 года / B., 92 years	Ж., 61 год / Zh., 61 years	Г., 82 года / G., 82 years
Лейкоциты ($\times 10^9$) / White blood cells ($\times 10^9$)	14,9	18,4	10,95	20,81	14,47
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/l)	92	162	141	145	389
Тромбоциты ($\times 10^9$) / Platelets ($\times 10^9$)	226	264	160	477	115
Лимфоциты (%/ $\times 10^9$) / Lymphocytes (%/ $\times 10^9$)	3% / 0,34	5,4% / 0,72	9,9% / 1,18	3,2% / 0,7	1% / 0,13
ПТИ (%) / PI (%)	71,8	52,3	-	54	69,6
МНО INR	1,04	1,25	-	1,23	1,06
АЧТВ (сек.) / APTT (sec.)	28,5	29,6	-	33,8	29,5
Мочевина (ммоль/л) / Urea (mmol/l)	24,2	8,31	30,72	4,43	16,88
Креатинин (мкмоль/л) / Creatinine (mmol/l)	380	114	144	91	135
СРБ (мг/л) / CRP (mg/l)	Нет данных / No data	151,1	Нет данных / No data	90,3	150,4
Посев мокроты (прижизненный) / Sputum seeding (lifetime)	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella pneumoniae, acinetobacter sp.	Нет данных / No data	Staphylococcus aureus

пандемии у пациентов с COVID-19 была обнаружена активация системы коагуляции, а ее выраженность (определяемая, в первую очередь, как увеличение концентрации Д-димера) была ассоциирована с худшими исходами [19].

Понимая важность сочетания коронавирусной инфекции с неблагоприятным коморбидным фоном, в том числе с цереброваскулярной патологией, рекомендовано учитывать несколько клинически значимых факторов у пациентов с инфекцией COVID-19, которые позволяют выявить пациентов с потенциально высоким риском внутрибольничной острой сосудистой катастрофы и летальности, приведенных в одном из последних международных обзоров, а именно:

– пожилой возраст;

- тяжелая полиорганная недостаточность с высокой оценкой по шкале SOFA;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- вторичные инфекции, острый респираторный дистресс синдром;
- острое повреждение почек;
- лабораторные показатели: лимфопения, повышенные значения печеночных ферментов, С-реактивного белка, ферритина, креатининфосфокиназы и Д-димера.

Уровень смертности колеблется от 3,2% у пациентов без полиорганной недостаточности до 91,3% у пациентов с недостаточностью всех шести систем органов, анализи-

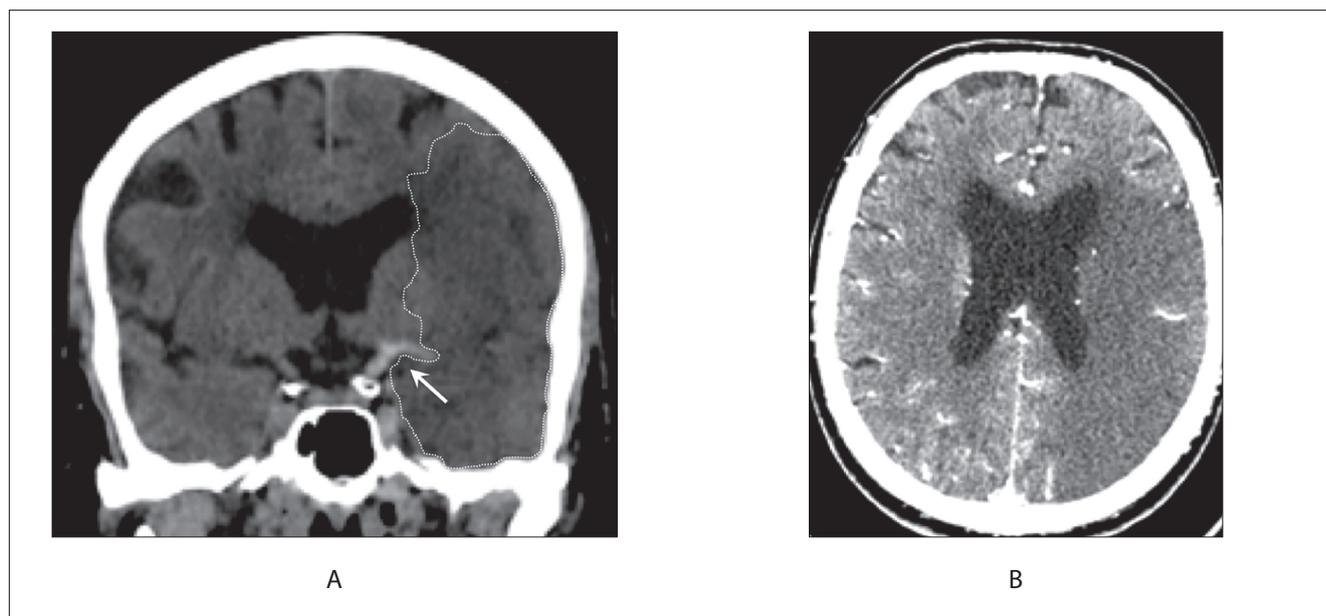


Рис. 2. а) КТ головного мозга (пациент Ж., 61 год. ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, развившееся на фоне COVID-19). Гиподенсная область, соответствующая ишемии выделена пунктирной линией, гиперинтенсивный сигнал в проксимальном сегменте левой средней мозговой артерии соответствует внутрисосудистому тромбу (стрелка). б), КТ ангиография головного мозга демонстрирует олигемию связанную с отеком и набуханием вещества головного мозга левого полушария – отсутствие признаков контрастирования компримированных сосудов слева и накопление контраста в сосудах правого полушария головного мозга

Fig. 2. a) CT of the brain (patient Zh., 61 years old. It is characterized by ischemic type in the left SMA pool, which developed against the background of COVID-19). The hypodense region corresponding to ischemia is marked with a dotted line, and the hyperintensive signal in the proximal segment of the left middle cerebral artery corresponds to an intravascular thrombus (arrow). b), CT angiography of the brain shows oligemia associated with edema and swelling of the brain substance of the left hemisphere – the absence of signs of contrast of the compressed vessels on the left and the accumulation of contrast in the vessels of the right hemisphere of the brain

Таблица 3. Основные характеристики церебрального ишемического инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Table 3. Main characteristics of cerebral ischemic stroke in patients with a new covid-19 coronavirus infection

Показатель / Indicator	Внутригоспитальный ишемический инсульт / In-hospital ischemic stroke			Внегоспитальный ишемический инсульт / Community-onset stroke	
	К., 80 лет / K., 80 years	Р., 69 лет / R., 69 years	Б., 92 года / B., 92 years	Ж., 61 год / Zh., 61 years	Г., 82 года / G., 82 years
Сутки развития инсульта (от даты госпитализации) / Day of stroke development (from the date of hospitalization)	2	16	3	0	0
Бассейн поражения / Area of blood supply	Пр. ВСА / Right ICA	Обе ВСА / Both ICA	Пр. ВСА / Right ICA	Лев. ВСА / Left ICA	Пр. ВСА / Right ICA
Стеноз более 50% симптомной ВСА / Stenosis more than 50% of symptomatic ICA	+	нет данных / no data	+	+	нет данных / no data
Балл по ASPECTS / Score for ASPECTS	2	7	7	2	2
Подтип по TOAST / Subtype by TOAST	Ат./тромб. / Atherothrombotic	Неуточнен / Unspecified	Ат./тромб. / Atherothrombotic	Неуточнен / Unspecified	Кард./эмб. / Cardioembolic
Тяжесть инсульта по NIHSS Pool of defeat / Stroke severity by NIHSS	21	16	20	22	28
Длительность лечения ОНМК / The duration of treatment stroke	11	8	5	4	9
Непосредственная причина смерти / Immediate cause of death	Отек ГМ / Brain edema	Отек ГМ / Brain edema	Отек ГМ / Brain edema	Отек ГМ / Brain edema	Отек ГМ / Brain edema

руемых у пациентов с сепсисом [21]. В описанном нами наблюдении, также прослеживается тесная взаимосвязь коморбидности и исходов.

Временные рекомендации международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH), направленные на выявление и коррекцию коагулопатии, содержат принципы стратификации рисков у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от выраженности нарушений системы свертываемости, а также указывают на основные подходы к ведению пациентов с коагулопатией. Единственным общедоступным лечебным мероприятием для всех пациентов с COVID-19 является назначение низкомолекулярных гепаринов всем пациентам в профилактической дозе при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение или число тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$). Важная позиция рекомендаций – для пациентов с COVID-19 высокие значения Д-димера, фибриногена, снижение протромбинового времени и числа тромбоцитов являются основанием для более агрессивных лечебных мероприятий, включая применение «экспериментальных» методов терапии и препаратов крови. Дополнительные противовоспалительные свойства низкомолекулярных гепаринов несут преимущество при лечении инфекции COVID-19 [22].

Ишемические инсульты – наиболее тяжелые варианты острой цереброваскулярной патологии у пациентов с COVID-19, представляют непосредственную угрозу для

жизни пациента и требуют выполнения дополнительных лечебных программ, в том числе возможного (при наличии показаний и отсутствия противопоказаний) применения реперфузионных методов лечения. Широко известно, что для внутригоспитального ишемического инсульта характерны трудности своевременной диагностики на всех этапах, приводящие к задержкам при оказании помощи, и, как следствие, к худшим ближайшим и отдаленным исходам [23].

Представленные нами клинические наблюдения согласуются с результатами, опубликованными группой исследователей, наблюдавших ишемический инсульт на фоне острой окклюзии проксимальных отделов артерий головного мозга [12]. Авторы также отмечают, что случаи инсульта имели выраженный неврологический дефицит с тяжелым течением, и связывали развитие тромбоза крупных артериальных стволов 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K., et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Research*. 2014; (194): 145–158. DOI:10.1016/j.virusres.2014.09.011
- What neurologists can expect from COVID-19. *Medscape* 2020. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/927562/>
- How COVID-19 Affects the Brain. *Medscape* 2020. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/928903>
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020. DOI:10.1002/jmv.25728
- Baig A.M., Khaleeq A., Usman A., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020; 11(7): 995–998.
- Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020; 201187. DOI:10.1148/radiol.2020201187
- Hua Z., Dingding S., Haiyan Z., et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020; (19): 383–384. DOI:10.1016/S1474–4422(20)30109–5. PMID: 32246917
- Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; (395): 1054–1062. DOI:10.1016 / S0140–6736 (20) 30566–3
- Monteil V.Kh., Prado P., Hagelkrüys A., et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020. https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20–00739.pdf.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. DOI:10.1016/S0140–6736(20)30937–5.
- Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., et al. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action. *British Journal of Haematology*. 2020. DOI:10.1111/bjh.16727. PMID: 32304577
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI:10.1056/NEJMc2009787
- Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., et al. Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome (MicroCLOTS): An Atypical Acute Respiratory Distress Syndrome Working Hypothesis. *Journal of Critical Care*. 2020. PMID: 32294809
- Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020. DOI:10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Li Y., Wang M., Zhou Y., et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. 2020 URL: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550025
- Kloka F.A., Kruijb M.J., Van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; (18): 844–847.
- Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; (395): 1054–1062.
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Alsenani F., et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *International Journal of Stroke*. 2020; 0(0): 1–15.
- Thachil J., Tang N., Gando et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Accepted Author Manuscript. DOI:10.1111/jth.14810.
- Коломенцев С.В., Одинак М.М., Вознюк И.А. и др. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017; (2): 206–212.

24. Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 3(97): 25–30.

REFERENCES

- Desforges M., Le Coupance A., Stodola J.K., et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Research*. 2014; (194): 145–158. DOI:10.1016/j.virusres.2014.09.011
- What neurologists can expect from COVID-19. *Medscape* 2020. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/927562/>
- How COVID-19 Affects the Brain. *Medscape* 2020. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/928903>
- Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020. DOI:10.1002/jmv.25728
- Baig A.M., Khaleeq A., Usman A., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020; 11(7): 995–998.
- Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020; 201187. DOI:10.1148/radiol.2020201187
- Hua Z., Dingding S., Haiyan Z., et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020; (19): 383–384. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30109-5. PMID: 32246917
- Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; (395): 1054–1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Monteil V.K.H., Prado P., Hagelkrüys A., et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020. https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., et al. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action. *British Journal of Haematology*. 2020. DOI:10.1111/bjh.16727
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI:10.1056/NEJMc2009787
- Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., et al. Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome (MicroCLOTS): An Atypical Acute Respiratory Distress Syndrome Working Hypothesis. *Journal of Critical Care*. 2020.
- Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020. DOI:10.1016/j.cca.2020.03.022
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19). *The New England Journal of Medicine*. 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
- Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Li Y., Wang M., Zhou Y., et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. 2020 URL: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550025
- Kloka F.A., Kruipb M.J., Van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; (18): 844–847.
- Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; (395): 1054–1062.
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Alsenani F. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *International Journal of Stroke*. 2020; 0(0): 1–15.
- Thachil J., Tang, N., Gando, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Accepted Author Manuscript. DOI:10.1111/jth.14810.
- Kolomentsev S.V., Odinak M.M., Voznyuk I.A. et al. Ishemicheskiy insult u stacionarnogo pacienta. Sovremenniy vzglyad na sostoianie problemi [Ischemic stroke in hospitalized patients. The modern view on the problem]. *Vestnik Rossiyskoy Voенно-медицинской академии*. 2017; (2): 206–212 (In Russ.).
- Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A., Voznyuk I.A. Acidosis and toxic hemolysis – goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in COVID-19. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2020; 3(97): 25–30 (In Russ.).

Контактная информация:

Вознюк Игорь Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, e-mail: voznjouk@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-0340-4110

Ильина Оксана Михайловна, заведующая первичным сосудистым отделением, Городская Больница Святого Великомученика Георгия, e-mail: ksanil55@yandex.ru

Коломенцев Сергей Витальевич, кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения клиники нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, e-mail: skolomencev@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-3756-6214

Contact information:

Igor A. Voznyuk, MD PhD, Professor, Deputy Director for Research, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, e-mail: voznjouk@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-0340-4110

Oksana M. Iilina, Head of the Primary Vascular Department, City Hospital of Saint George, e-mail: ksanil55@yandex.ru

Sergey V. Kolomentsev, PhD (Med.), Head of the Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, e-mail: skolomencev@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-3756-6214

