

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМ. ПАТРИСА ЛУМУМБЫ

На правах рукописи

ТУШОВА
КРИСТИНА АНДРЕЕВНА

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Ноздрюхина Наталия Васильевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Патогенетические аспекты развития острого нарушения мозгового кровообращения на фоне COVID-19.....	12
1.1.1 Нарушение регуляторных корковых и вегетативных функций нервной системы	13
1.1.2 Гиперпродукция воспалительных цитокинов	16
1.1.3 Патология системы гемостаза	19
1.2 Патогенетические особенности развития синдрома полиорганной недостаточности у больных инсультом на фоне COVID-19	22
1.3 Особенности клинической картины инсульта на фоне COVID-19.....	26
1.4 Тактика ведения пациентов с инсультом на фоне COVID-19.....	28
1.5 Особенности течения восстановительного периода у пациентов, перенесших инсульт на фоне инфекции COVID-19.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1 Общая характеристика больных.....	35
2.2 Методы исследования.....	45
2.2.1 Клинические методы исследования	46
2.2.2 Инструментальные методы исследования	47
2.2.3 Лабораторные методы исследования	48
2.2.4 Методы статистической обработки результатов исследования	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Анализ рисков и частоты развития неблагоприятных исходов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19	50

3.2 Результаты исследования гемостаза и провоспалительных цитокинов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции	68
3.3 Исследование постгоспитального периода у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137
ПРИЛОЖЕНИЕ А	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 остается одной из актуальных медико-социальных проблем во всем мире. На фоне инфекции COVID-19 отмечается высокий риск развития осложнений со стороны различных органов и систем, среди которых церебральный инсульт является наиболее тяжелым. Пациенты с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекцией являются группой повышенного риска тяжелого течения заболевания с высокой частотой полиорганных осложнений и летальных исходов. Основными патофизиологическими механизмами COVID-19 являются гиперпродукция провоспалительных цитокинов и нарушения в системе гемостаза (Siermann T. et al., 2021; Zuin M. et al., 2023; Гусев Е. И. с соавт., 2020). Данные нарушения выражены при церебральных осложнениях коронавирусной инфекции.

По данным зарубежных клинических исследований отмечено, что в структуре патогенетических подтипов ишемического инсульта на фоне COVID-19 чаще встречаются синдромы тромботической окклюзии крупных артерий (Eljilany I., Elzouki A. N., 2020; Rothstein A. et al., 2020; Harrison S. L. et al., 2021; Nogueira R. G. et al., 2021). Наиболее тяжелое течение COVID-инфекции встречается среди пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (Yuki K. et al., 2020; Wijeratne T. et al., 2021).

У такой группы пациентов COVID-19 является триггером сердечно-сосудистых катастроф, среди которых развитие острого нарушения мозгового кровообращения – наиболее тяжелое осложнение (Chen S. et al., 2020; Nogueira R. G. et al., 2021).

Развитие церебрального инсульта на фоне COVID-19 обусловлено сочетанием различных патогенетических механизмов. SARS-CoV-2 запускает каскад иммунопатологических реакций, вследствие чего развиваются вазопатии, а также нарушение баланса свертывающей и противосвертывающих компонентов системы гемостаза (Гусев Е. И. с соавт., 2020; Ковальчук В. В., 2022).

Согласно данным литературных источников, частота церебральных инсультов среди заболевших в Российской Федерации составила 11% случаев, большинство из которых составляют пациенты с тяжелым течением COVID-19 (Ноздрихина Н. В. с соавт., 2021).

Более трети всех случаев развития инсульта на фоне коронавирусной инфекции завершаются летальным исходом, что в три раза выше смертности от инсульта без коронавирусной инфекции. Учитывая патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции, возникает высокий риск тромботических осложнений: тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром, повторный ишемический инсульт, что значительно повышает риск неблагоприятных исходов (Requena M. et al., 2020; Young M. J. et al., 2020; Shchukin I. A. et al., 2022).

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечается высокий риск формирования полиорганной недостаточности, при которой частота летальных исходов достигает 86% (Loganathan S. et al., 2021; Shchukin I. A. et al., 2022; Ferrone S. R. et al., 2023). В результате общей и органной гипоксии, прогрессирования энергодефицита, массивного выброса цитокинов и нарушений в системе гемостаза на фоне синдрома полиорганной недостаточности создаются предпосылки к развитию цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.

Пациенты, перенесшие инсульт на фоне COVID-19, имеют низкий реабилитационный потенциал в раннем и позднем восстановительном периоде, неблагоприятный функциональный исход, а также высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии и повторные острые нарушения мозгового кровообращения (Tsivgoulis G. et al., 2020; Tsampasian V. et al., 2023).

Своевременное выявление новой коронавирусной инфекции остается важной задачей для предупреждения развития тяжелых осложнений, в том числе церебрального инсульта. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных изучению заболевания и его осложнений, а также разработке новых методов профилактики, диагностики и лечения, данная патология все еще остается актуальной

проблемой для всего мира. В связи с этим необходимо продолжать изучение закономерностей и механизмов развития церебральных нарушений, а также изучение патологии гемостаза и иммунных изменений при COVID-19 с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи.

Степень разработанности темы исследования

На фоне клинических и патофизиологических особенностей течения инфекции COVID-19 у пациентов с сосудистой коморбидностью наблюдается развитие острых сердечно-сосудистых катастроф (Meppiel, E. et al., 2021; Luo W. et al., 2022; Ludhiadch A. et al., 2023).

Острый церебральный инсульт остается одним из тяжелых осложнений. Более трети всех случаев развития инсульта на фоне коронавирусной инфекции завершаются летальным исходом, что в три раза выше смертности от инсульта без COVID-19 (Azevedo R. B. et al., 2020; Shchukin I. A. et al., 2022; Lisda A., 2023).

В существующих отечественных исследованиях мало изучены патогенетические особенности течения острого инсульта на фоне COVID-19, в частности влияние уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО и ИЛ-10, и изменения показателей системы гемостаза. Недостаточно информации о влиянии данных лабораторных маркеров на развитие полиорганной недостаточности и раннего летального исхода на госпитальном этапе. Кроме того, мало уделяется внимания изучению развития осложнений в постгоспитальном периоде.

Таким образом, выявление факторов, влияющих на развитие острого инсульта, а также прогнозирование и предупреждение неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, остается актуальным вопросом, требующим дальнейшего изучения и разработки новых диагностических методов.

Цель исследования

Оценить прогноз исходов и осложнений церебрального инсульта на фоне COVID-19 с учетом полученных результатов клинико-лабораторного обследования (показатели D-димер, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО) у пациентов на госпитальном и постгоспитальном этапах.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности церебрального инсульта на фоне COVID-19.
2. Уточнить клинико-неврологические и лабораторные маркеры (показатели D-димер, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, тромбоциты, антитромбин III) неблагоприятного исхода церебрального инсульта на фоне COVID-19.
3. Уточнить особенности экстрацеребральных осложнений при неблагоприятных исходах инсульта на фоне COVID-19.
4. Изучить предикторы неблагоприятного исхода инсульта на фоне COVID-19 в постгоспитальном периоде с временем катамнеза до 1,5 лет.

Научная новизна исследования

Выявлено, что у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечается развитие синдрома полиорганной недостаточности на раннем госпитальном этапе ($p < 0,001$).

Определены маркеры неблагоприятного исхода у пациентов с ишемическим инсультом на фоне COVID-19 в остром периоде: значение D-димера – $9,8 \pm 8,7$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-6 – $453,9 \pm 195,3$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-10 – $64,2 \pm 35,2$ пг/мл, $p < 0,001$; ФНО – $20,4 \pm 4,5$ пг/мл, $p < 0,001$.

Определены маркеры неблагоприятного исхода у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 на постгоспитальном этапе: значение D-димера – $7,9 \pm 9,3$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-6 – $307,7 \pm 343,3$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-10 – $61,1 \pm 99,0$ пг/мл, $p < 0,05$.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Обоснована необходимость ранней диагностики и профилактических мероприятий тромботических осложнений у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в остром периоде с использованием полученных в результате исследования маркеров: D-димер, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО.

Установлено, что повышение уровня D-димера и уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в первые сутки госпитализации является предикторами полиорганной недостаточности и неблагоприятного исхода. Выявлены риски развития повторных сердечно-сосудистых катастроф с высокой частотой летальных исходов у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19 в первые три месяца постгоспитального периода.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на изучении клинико-лабораторных особенностей течения церебрального инсульта на фоне COVID-19 с определением факторов риска развития синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода.

Исследование проводилось на базе клинической больницы ГБУЗ ГКБ им В.В. Виногоградова в отделениях неврологического профиля, в том числе в отделении реанимации для пациентов с ОНМК в период 2020–2023 гг. включительно. Был проведен сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных результатов исследований среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19, пациентов с инсультом без COVID-19 и пациентов с коронавирусной инфекцией без развития

ОНМК. Исследование включало в себя анализ литературных данных, набор пациентов с учетом критериев включения, невключения и исключения, анализ инструментальных (КТ головного мозга, КТ легких) и лабораторных данных с исследованием уровня маркеров D-димера, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, тромбоцитов, антитромбина III. Оценка лабораторных показателей проводилась при поступлении и в динамике на 3-и и 7-е сутки. Объем очага инсульта измерялся вручную по аксиальным КТ-срезам, с применением программы MultiVox DICOM Viewer 5.5.4647. Анализ полученных результатов проводился с использованием программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 20.0. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. На госпитальном этапе установлена высокая частота синдрома полиорганной недостаточности (90,5%, $p < 0,001$) у пациентов с инсультом на фоне COVID-19, с развитием летальных исходов (94,7%, $p < 0,001$).

2. Среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19, умерших на госпитальном этапе, уже в первые сутки госпитализации отмечается высокий уровень показателей системы гемостаза (D-димер) и уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО, ИЛ-10).

3. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в постгоспитальный период от 3 месяцев до 1,5 лет наблюдения сохраняется риск развития повторных острых сосудистых катастроф с высокой частотой летальных исходов (66,7%; $p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности и обоснованности полученных результатов обусловлена принципами доказательной медицины с использованием достаточного по объему клинического материала, с применением клинико-лабораторных методов обследо-

дования пациентов с острым инсультом на фоне инфекции COVID-19. Основные положения работы представлены: на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова медицинского института РУДН, протокол № 0300-23-04/15 от 14.06.2023; на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором определены цели и задачи, разработан дизайн исследования, произведен сбор клинического материала. Были изучены результаты клинико-лабораторного обследования. Диссертант освоил методы, применяемые для получения и изучения результатов, выполнил статистический анализ и описание клинико-лабораторных и инструментальных данных. Автором были сформулированы выводы, основные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в работе неврологического отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов с ОНМК ГКБ им В.В. Виноградова ДЗ города Москвы. Основные положения диссертационного исследования внедрены в педагогическую практику в виде проведения семинарских занятий для клинических ординаторов, аспирантов и врачей, обучающихся на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии медицинского института РУДН (Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы).

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах. Работа включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных клинических исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 166 источников, из них 14 отечественных и 152 иностранных авторов. В работе представлено 40 таблиц и 23 рисунка.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Патогенетические аспекты развития острого нарушения мозгового кровообращения на фоне COVID-19

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является наиболее частой патологией нервной системы среди пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 (Вознюк И. А. с соавт., 2020). По данным литературных источников, частота развития церебрального инсульта на фоне инфекции составляет около 8–12% (Вознюк И. А. с соавт., 2020; Nannoni S. et al. 2021). При этом более трети всех случаев заканчивается летальным исходом, что превышает уровень смертности от инсульта без COVID-инфекции в три раза. В большинстве случаев летальные исходы отмечаются у пациентов с коморбидной патологией, с различными формами сердечно-сосудистых осложнений и метаболическими нарушениями (Клочева Е. Г. с соавт., 2023; Ferrone S. R. et al., 2023; Ludhiadch A. et al., 2023).

Развитие церебрального инсульта на фоне COVID-19 представляет сложную задачу для врачей, проводящих диагностику и лечение таких пациентов. Назначаемая терапия, основанная на применении антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов с целью предупреждения атеротромбоза, у больных с COVID-19 менее рациональна (Ari B.C., 2021; Logroscino G., Beghi E., 2021; Meppiel E. et al., 2021). В ряде литературных источников отмечено, что наиболее часто развитие инсульта отмечается у пациентов с COVID-19 через 10-14 дней от дебюта заболевания (Кузнецов С. И. с соавт., 2020; Nile S. H. et al., 2020; Rogers J. P. et al., 2020; Nguyen T. N. et al., 2023). Как правило, у таких пациентов выявлены сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также кардиоваскулярные факторы риска, такие как пожилой возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. Важно отметить, что пациенты с тремя и более сердечно-сосудистыми заболеваниями еще до развития инсульта на фоне инфекции COVID-19 имеют наруше-

ния в системе гемостаза, а также эндотелиальную дисфункцию (Кабаета Е. Н. с соавт., 2022; Padroni M. et al., 2022; Wang J. et al., 2020). Таким образом, наличие коморбидной патологии является фактором риска развития церебральных нарушений и тяжелого течения инфекции.

В основе развития острых цереброваскулярных нарушений при новой коронавирусной инфекции лежит сочетание различных взаимосвязанных патогенетических механизмов (Castro R.A., Frishman W.H., 2021; Miesbach W. et al., 2020; Paniz-Mondolfi A. et al., 2020). Ключевыми механизмами патогенеза острого инсульта на фоне COVID-19 являются нарушение регуляторных корковых и вегетативных функций нервной системы с явлениями срыва адаптивных процессов, гиперпродукция воспалительных цитокинов, а также нарушение баланса свертывающих и противосвертывающих компонентов системы гемостаза (Ahmed S. et al., 2020; Liu J. et al., 2020; Caricchio R. et al., 2021; Ahmad S. J. et al., 2022; Luo W. et al., 2022).

1.1.1 Нарушение регуляторных корковых и вегетативных функций нервной системы

На фоне развивающегося острого нарушения мозгового кровообращения в результате прямого или опосредованного повреждения центральной нервной системы развиваются нарушения вегетативных функций (Олимова Ф. З. с соавт., 2021; Clerkin K. J. et al., 2020; Aghagoli G. et al., 2021). Наиболее ранним признаком развития неблагоприятного исхода является возникающая дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), которая предшествует гемодинамическим, метаболическим и энергетическим нарушениям (Atzrodt C. L. et al., 2020; Baig A. M. et al., 2020; Nguyen T. N. et al., 2020). Патологический процесс приводит к срыву регулирующей деятельности ВНС. Это является ключевым звеном экстрацеребральной патологии, которая определяет развитие неблагоприятного исхода в остром периоде церебрального инсульта, а также в периоде отдаленных последствий (Beyrouti R. et al., 2020; Oxley T. J. et al., 2020; Soy M. et al., 2020).

ОНМК сопровождается активацией преимущественно симпатической нервной системы и развитием острой иммуносупрессии (Soy M. et al., 2020). При этом выраженность вегетативных проявлений коррелирует с тяжестью переносимого инсульта. В результате возникает дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС, который отражает период напряжения адаптационных механизмов, что в конечном итоге приводит к нарушению гомеостаза (Berlińska A. et al., 2021; Vogrig A. et al., 2021; Sojka M. et al., 2022).

Согласно литературным данным, посвященных изучению вегетативных расстройств, у пациентов с правополушарным инсультом развиваются нарушения со стороны вегетативной нервной системы с активацией парасимпатической системы. В результате снижается тонус сосудов венозного и артериального русла и активируется гипоталамо-лимбико-ретикулярный комплекс (July J., Pranata R., 2020; Tang X., Zheng F., 2021). Пациенты с левополушарными очагами подвержены к развитию симпатикотонии с повышением сосудистого тонуса и затруднением венозного оттока (Tang X., Zheng F., 2021).

У пациентов с церебральным инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции происходит нарастание расстройств системного метаболизма вследствие угнетения адаптационных способностей организма и развития нарушений вегетативной нервной системы (Tang N. et al., 2020; Méndez R. et al., 2021; Zuin M. et al., 2023). Вегетативная дисфункция в сочетании с лихорадкой, лейкоцитозом, полицитемией, воспалением и повышением проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) приводит к росту ишемии в веществе головного мозга. В результате усиливается тканевая гипоксия в головном мозге, развивается патология в эндотелии сосудов, что приводит к образованию новых очагов ишемии в нервной ткани (Asakura H., Ogawa H., 2021; Ayoubkhani D. et al., 2021; Cleret de Langavant L. et al., 2021).

Отмечено, что высокая активность симпатического отдела нервной системы провоцирует повышение уровня катехоламинов при срыве адаптационных механизмов в результате поражения ВНС на фоне ОНМК (Dong M., Zheng J., 2020; Pol-

lard C.A. et al., 2020). Это приводит к развитию кардиальных дисфункций и функциональных расстройств дыхательной системы (Hamouda D. et al., 2021). Следовательно, у пациентов с имеющейся хронической патологией сердечно-сосудистой системы на этом фоне повышается риск развития аритмий или ишемии миокарда, что, в свою очередь, может стать причиной кардиоэмболического инсульта. У пациентов с COVID-19 на фоне развития нарушения вегетативной системы нарастает одышка, которая является неспецифическим нейрогенным симптомом из-за дополнительной стимуляции дыхательного центра (Richter D. et al., 2022; Shchukin I. A. et al., 2022). В результате гипервентиляции, приводящей к дыхательному алкалозу, развивается гипертонус коронарных артерий, что также может служить причиной развития острого нарушения мозгового кровообращения и острого коронарного синдрома (Siermann T. et al., 2021; Syahrul S. et al., 2021). Кроме того, вследствие продукции катехоламинов развивается гипертонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, что ведет к повышению тромботической активности крови (Barnes B. J. et al., 2020; Tan Y. K. et al., 2020; Yaghi S. et al., 2020). Это является предиктором развития острых сосудистых катастроф на фоне активного тромбообразования (Benny R. et al., 2021; Dennis A. et al., 2021).

В целом влияние вируса SARS-CoV-2 на вегетативную нервную систему имеет сложный механизм. Активация симпатoadреналовой системы повышает выработку провоспалительных цитокинов, при этом активация вагоинсулярной системы ведет к уменьшению воспалительной реакции (Eljilany I., Elzouki A. N., 2020; Hosoki K. et al., 2020; Ramos-Araque M. E. et al., 2021). Однако имеются данные о возможном наличии прямого повреждающего действия возбудителя COVID-19 на вегетативную нервную систему с выработкой аутоантител к альфа и бета адренорецепторам и мускариновым рецепторам. Этим объясняется последующее развитие у пациентов острого коронарного синдрома, дыхательной недостаточности, а также когнитивных нарушений вплоть до манифестации болезни Альцгеймера и других деменций (Chen G. et al., 2020; Huang C. et al., 2020; Rinkel L. A. et al., 2021).

1.1.2 Гиперпродукция воспалительных цитокинов

Важным патогенетическим аспектом в развитии церебральных нарушений у пациентов с COVID-инфекцией является неконтролируемая воспалительная реакция (Agbuduwe C., Basu S., 2020; Berkman S. A., Song S. S., 2021; Nguyen T. N. et al., 2023). Гиперпродукция воспалительных цитокинов вызывает нарушение свертывающей и противосвертывающей систем крови (Zhang S. et al., 2021). Инфекция COVID-19 сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF- α , GM-CSF и др.) и хемокинов. Образующаяся цитокиновая реакция получила название «цитокиновый шторм» (Borghì M. O. et al., 2020; Ключева Е. Г., с соавт., 2023; Zuin M. et al., 2023).

В последующем развивается реакция местного воспалительного ответа за счет задействованных эффекторных иммунцитов. Развивается отек и воспаление артерий в сосудистом бассейне, вовлекающегося в процесс развития инсульта (острый васкулит). На этом фоне формируется эндотелиальная дисфункция с высокой продукцией тромбина и ингибированием фибринолиза (Driggin E. et al., 2020; Hess D. C. et al., 2020; Ssentongo P. Et al., 2020). Это приводит к гиперкоагуляции под воздействием повышенного уровня интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли. В связи с этим возникают нарушения в сосудах артериального и венозного русла (Saba L. et al., 2020; Tsivgoulis G. et al., 2020). В дальнейшем образование многочисленных тромбов приводит к поражению многих органов и систем, в том числе ЦНС, с развитием церебрального инсульта (Ноздрюхина Н. В. с соавт., 2021; Fatima N. et al., 2020). Активные воспалительные и тромбогенные реакции развиваются у пациентов с тяжелыми формами заболевания. Следует отметить, что гипервоспаление и гиперкоагуляция отмечается только у пациентов с иммунным ответом, который определяется индивидуальными особенностями, такими как состояние иммунитета и генетическая обусловленность (Kaushik P. et al., 2020; Klok F. A. et al., 2020; Needham E. J. et al., 2020).

Воздействие различных патогенных агентов и факторов риска индуцирует ряд изменений в структуре эндотелия. Возникает эндотелиальная дисфункция в результате повреждения сосудистой стенки и ускоренного апоптоза эндотелиоцитов (Needham E. J. et al., 2020; Roberts K. A. et al., 2020; Qureshi A. I. et al., 2021). Важно отметить, что нарушение функции эндотелия зачастую возникает раньше манифестации первых клинических проявлений заболевания (Tan T. et al., 2020; Sojka M. et al., 2022). Поражение эндотелия сосудов легких и развитие его дисфункции на фоне коронавирусной инфекции является ранним событием, запускающим патогенный каскад (Tsivgoulis G. et al., 2020; Cleret de Langavant L. et al., 2021). Эндотелий обладает восстановительной активностью, которая связана с мигрирующими эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК). Эти клетки обеспечивают сохранность функциональной и структурной целостности эндотелия (Ssentongo P. et al., 2020; Harrison S. L. et al., 2021; Cui Y. et al., 2022). Иммунные клетки в зоне поражения создают специфические молекулярные сигналы, с помощью которых организуется процесс миграции ЭПК. На фоне активации воспалительных цитокинов и факторов роста наблюдается высвобождение клеток-предшественников эндотелия с дальнейшей миграцией и встраиванием этих клеток в участки поврежденной сосудистой стенки («хоуминг») (Nosoki K. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020; Zakeri A. et al., 2021). Хоуминг является последовательностью скоординированных этапов привлечения ЭПК в поврежденную сосудистую стенку. Впоследствии ЭПК дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки. Активированные макрофаги M2 типа продуцируют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, который облегчает высвобождение ЭПК в кровеносное русло (Nosoki K. et al., 2020; Lui T. et al., 2020). Высвобождаемые под действием цитокинов эластаза, катепсин G и матриксная металлопротеиназа-9 отсоединяют ЭПК от взаимодействия с клетками стромы. Кроме того, оксид азота, эстрогены, ЛПВП и эпитропоэтин также способствуют повышению титра ЭПК с привлечением в зону повреждения (Mahammedi A. et al., 2020; Markus H. S., Brainin M., 2020; Troyer E. A. et al., 2020).

Результаты проведенных исследований продемонстрировали важность роли эндотелия в патофизиологическом аспекте развития и течения коронавирусной инфекции, а также определили целесообразность диагностики эндотелиальной дисфункции для предупреждения формирования сердечно-сосудистых осложнений (Путилина М. В. с соавт., 2020; Ayoubkhani D. et al., 2021; Nannoni S. et al., 2021).

SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) и впоследствии проникает в клетки человека (Berlińska A. et al., 2021; Tang X., Zheng F., 2021). Известно, что экспрессия данного рецептора наблюдается в нескольких типах клеток, в том числе гемопоэтических стволовых клеток и эндотелиальных клеток-предшественников. Таким образом, коронавирус способен инфицировать и повреждать стволовые прогениторные клетки (Yang A.P., et al., 2020). В дальнейшем наблюдается развитие дефектов колониеобразующей способности прогениторных клеток с ингибированием роста гемопоэтических стволовых клеток (Yaghi S. et al., 2020).

В результате развития инфекционного процесса активизируется последовательность реакций, которая приводит к усилению неконтролируемого иммунного ответа с секрецией других клеток провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α (Terpos E. et al., 2020; Loganathan S. et al., 2021; Siepmann T. et al., 2021). Активизируется каскад комплемента и коагуляции с последующим развитием тромбоза. Данный процесс может закончиться развитием цитокинового шторма и повреждением различных систем органов, в том числе нервной системы (Кабаева Е. Н. с соавт., 2022; Simani L. et al., 2021).

Предполагается, что острый респираторный дистресс-синдром у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 связан с дисрегуляцией эндотелиальных клеток (Mahammedi A. et al., 2020; Jha N. K. et al., 2021). Однако до сих пор остается неясным, влияет ли вирус на функцию эндотелия косвенно или напрямую (Zhang S. et al., 2021). Отмечено, что первичные эндотелиальные клетки человека не имеют рецепторов АПФ2 на уровне белка и РНК. Исходя из этого, SARS-CoV-2 не способен напрямую инфицировать эндотелиальные клетки различных тканей органов

(Atzrodt C. L. et al., 2020; Kaushik P. et al., 2020; Roy D. et al., 2021). Напротив, легочные эндотелиальные клетки, трансдуцированные рекомбинантными рецепторами АПФ2, инфицируются вирусом. Это приводит к появлению высоких титров возбудителя, многоядерным синцитиям и развитию лизиса эндотелиоцитов (Kaushik P. et al., 2020; Li Y. et al., 2020; Viguier A. et al., 2020). Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток, экспрессирующих АПФ2, вызывает прокоагуляционные и воспалительные реакции, свойственные для инфекции COVID-19.

1.1.3 Патология системы гемостаза

Одним из ключевых патогенетических механизмов, которые приводят к развитию церебральных нарушений у пациентов с COVID-инфекцией, является нарушение системы гемостаза с повышением свертывающей активности (Ковальчук В. В., 2021). В иницировании этого процесса значительную роль играют иммунопатологические реакции, возникающие из-за внедрения вируса SARS-CoV-2. ОНМК является риском развития нарушений в системе гемостаза (Ludhiadch A. et al., 2023; Yong S. J. et al., 2021). В первые часы после начала развития острого процесса в системный кровоток выделяется тканевой тромбопластин, вследствие чего идет преобладание явлений свертывания крови. В этот период наступает активация системы физиологических антикоагулянтов, направленной на ингибирование реакции внутрисосудистого свертывания крови (Li Y. C. et al., 2020; McAlpine L. S. et al., 2021; Stein L. K. et al., 2021; Ferrone S. R. et al., 2023). Однако при тяжелом течении инсульта развивающаяся гиперкоагуляция приводит к потреблению антиромбина III, что вызывает развитие внутрисосудистого тромбообразования (Khan M. M. A. et al., 2020; Koge J. et al., 2021).

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 риск тромботических осложнений значительно выше (в среднем 40,3%) вследствие присоединения гиперкоагуляционных механизмов со стороны инфекционного заболевания. В большей степени

это характерно для больных тяжелой формой (Кабаева Е. Н. с соавт., 2022; Requena M. et al., 2020).

Типичным признаком коронавирусной инфекции COVID-19 является развитие коагулопатии (Ahmad S. J. et al., 2022). При обследовании, наиболее часто обнаруживается повышение уровня D-димера, а также умеренное или незначительное повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПТВ) (Кабаева Е. Н. с соавт., 2022; Maury A. et al., 2021; Montalvan V. et al., 2020). D-димер является продуктом распада фибрина, который представляет собой фрагмент белка, присутствующий в крови после фибринолиза. Как продукт распада фибрина D-димер используется для диагностики венозного тромбоза и является маркером прогностических исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях (Торсуоглу М. А. et al., 2021; Zubair A. S. et al., 2020). Количество данного показателя значительно увеличивается при тромботических явлениях, что способствует плохому прогнозу и высокой частотой летальных исходов на фоне инфекции COVID-19 (Xiong Q. et al., 2021). Ряд авторов объясняют повышение значения D-димера активацией каскада свертывания крови, вторичного по отношению к синдрому системного воспалительного ответа у пациентов новой коронавирусной инфекцией (Кабаева Е. Н. с соавт., 2022; Xiong Q. et al., 2021; Young M. J. et al., 2020). В связи с этим увеличение данного показателя, как правило, свидетельствует о развитии коагулопатии. В настоящее время уровень D-димера считается наиболее показательным и достоверным биомаркером гиперкоагуляции у больных с инфекцией COVID-19 (Chen R. et al., 2020; Nogueira R. G. et al., 2021; Qureshi A. I. et al., 2021).

На фоне нарушения системы гемостаза развивается гиперкоагуляция, которая способствует тромбообразованию в артериальном и венозном сосудистом русле (Agbuduwe C., Basu S., 2020; Xiong Q. et al., 2021). Кроме того, явления эндотелиальной дисфункции, формирующейся на фоне инфекции COVID-19 еще больше усугубляют течение коагулопатии. Эти механизмы обуславливают возникновение ОНМК (Вознюк И. А. с соавт., 2020; Кабаева Е. Н. с соавт., 2023). Важно

отметить, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями уже имеют эндотелиальную дисфункцию, что, в свою очередь, значительно превышает риск формирования тромботических осложнений, таких как ТЭЛА, венозных и артериальных тромбозов, желудочно-кишечных кровотечений. Одной из форм поражения сердечно-сосудистой системы является острый коронарный синдром (Wijeratne T. et al., 2021; Yuki K. et al., 2020).

Известно, что коагулопатия, развивающаяся на фоне инфекции COVID-19, отличается от коагулопатии, связанной с бактериальными инфекциями (Zuo Y. et al., 2021). Так как при коагулопатии на фоне коронавирусной инфекции в меньшей степени выражены изменения количества тромбоцитов, а также показатели коагулограммы (ПТВ, АЧТВ) (Путилина М. В. с соавт., 2020; Bourgonje A. R. et al., 2020; Tang X., Zheng F., 2021).

Вследствие действия мощных прокоагулянтных факторов, таких как повреждение эндотелия сосудов и развитие системного воспаления, формируется возникновение множественных внутрисосудистых тромбов (Young M. J. et al., 2020). Кроме тромбоза вен и артерий образуются микротромбы, блокирующие микроциркуляцию, тем самым приводя к развитию ишемии в различных органах и тканях (Pezzini A., Padovani A., 2020; Shulman J. G. et al., 2019). Таким образом, появляются условия для образования тромбоэмболизма в венозной и артериальных системах, в том числе включая механизм парадоксальной эмболии на фоне коагулопатии среди пациентов с аневризмой межпредсердной перегородки перенесших COVID-19 (Pezzini A., Padovani A., 2020). Отмечено, что на фоне коагулопатии при новой коронавирусной инфекции развиваются патологические процессы, которые приводят к быстрому истощению физиологических антикоагулянтов и снижению фибринолитического потенциала крови (Chen G. et al., 2020; Yang A.P. et al., 2020). При проведении скрининговой коагулограммы обнаруживается увеличение концентрации фибриногена, снижение антитромбина III, протеинов С и S, сокращение времени свертывания крови (Bourgonje A. R. et al., 2020; Ludhiadch A. et al., 2023).

Кроме того, в патогенезе церебрального инсульта на фоне COVID-19 имеет место прямое поражение ЦНС вирусами SARS-CoV-2. Это может привести к высокой частоте распространения неврологической симптоматики у пациентов с респираторной инфекцией (Cui Y. et al., 2022). В марте 2020 года исследователями пекинской больницы было обнаружено наличие гена вируса в спинномозговой жидкости у пациента с COVID-19 и сопутствующей неврологической симптоматикой (Viguiet A. et al., 2020). Согласно литературным источникам, возможно трансинаптическое проникновение вируса с развитием первичного поражения периферических нервов и последующим накоплением вирусов в нейронах (Wijeratne T. et al., 2021; Zakeri A. et al., 2021). В дальнейшем посредством нейрональной диссеминации вирус инфицирует нейроны центральной нервной системы (Lu Y. et al., 2021). Данный факт подтверждает нарушение обоняния у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Проведенные исследования калифорнийскими учеными на лабораторных мышах продемонстрировали, что при интраназальном введении коронавируса могут проникать в головной мозг, что подтверждает достоверность наличия трансинаптического переноса вируса в ткань центральной нервной системы из периферического нервного окончания (Liu J. L. et al., 2022; Yaghi S. et al., 2020). Однако в настоящее время потенциал поражения ЦНС вирусом SARS-CoV-2 остается недостаточно изученным (Iba T. et al., 2020).

1.2 Патогенетические особенности развития синдрома полиорганной недостаточности у больных инсультом на фоне COVID-19

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется развитием нарушений в системе гемостаза с тенденцией прогрессирования гиперкоагуляции (Young M. J. et al., 2020). При отсутствии адекватной антикоагулянтной профилактики у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается массивное тромбообразование, что приводит к возникновению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). ДВС-синдром лежит в основе

развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) (Кузнецов С. И. с соавт., 2020; Ноздрюхина Н. В. с соавт., 2021; Goyal N. et al., 2021; Zuin M. et al., 2023).

Легочная внутрисосудистая коагулопатия проявляется развитием тромбоза микроциркуляторного русла. Данный патогенетический механизм характерен для острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (Beyrouti R. et al., 2020; Hosoki K. et al., 2020). Важно отметить, что микроциркуляторные нарушения на фоне COVID-19 характеризуются поражением эндотелия и разрушением клеточной мембраны, а также частым развитием тромбоза альвеолярных капилляров (Fatima N. et al., 2020). Кроме того, при инфекции COVID-19 микрососудистые тромбы возникают вне легочной системы, вызывая нарушения функций различных органов и тканей (Khan M. M. A. et al., 2020). Это приводит к развитию почечного, кардиоваскулярного и мозгового дефицита. На фоне воспалительной реакции наблюдается повышенная генерация тромбина, обладающего провоспалительными свойствами (Klok F. A. et al., 2020; Roberts K. A. et al., 2020). Подобное взаимодействие получило название «иммунный тромбоз» (Yaghi S. et al., 2020). Это отличает ОРДС, ассоциированный новой коронавирусной инфекцией, от возникновения схожих нарушений при других инфекционных заболеваниях. ДВС-синдром часто является причиной летального исхода среди молодых пациентов с церебральным инсультом на фоне COVID-19 (Azevedo R. B. et al., 2020; Stein L. K. et al., 2021; Knight R. et al., 2022; Ludhiadch A. et al., 2023).

Кроме того, пациенты с COVID-19 с тремя и более сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и декомпенсированным сахарным диабетом имеют повышенный риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и развития сосудистых катастроф с неблагоприятным исходом (Amraei R., Rahimi N., 2020; Pezzini A., Padovani A., 2020; Soy M. et al., 2020). Новая коронавирусная инфекция приводит к декомпенсации всех форм хронической патологии, в результате чего развивается синдром полиорганной недостаточности (СПОН) (Iwasaki M. et al., 2021; Sojka M. et al., 2022). Синдром полиорганной недостаточности отмечается более чем у трети больных с тяжелым ОНМК. На фоне новой коронавирусной инфекции

достаточно частыми формами СПОН являются ВТЭО (венозные тромбозы и эмболии), ЖКК и острый коронарный синдром (Кузнецов С. И. с соавт., 2020; Goyal N. et al., 2021). Это связано с особенностью патогенетических механизмов инфекции COVID-19, в основе которых лежит развитие воспалительной коагулопатии и васкулопатии (Asakura H., Ogawa H., 2021).

Отмечено, что одним из значимых факторов развития СПОН у пациентов с COVID-19 является цитокиновый шторм (Caillon A. et al., 2021). Неконтролируемая воспалительная реакция напрямую влияет на клиническое течение заболевания. Это объясняется выбросом большого количества медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов (Nalleballe K. et al., 2020; Young M. J. et al., 2020). Наблюдается активация иммунных клеток, которые продуцируют новую порцию медиаторов из-за наличия неконтролируемой положительной обратной связи между данными процессами (Remmelink M. et al., 2020). В дальнейшем происходит поражение тканей очага воспаления с распространением воспалительного процесса на соседние ткани. В результате чего воспалительная реакция приобретает системный характер с поражением органов и систем (Logroscino G., Veghi E., 2021). В клинике у пациентов наблюдается лихорадка, спленомегалия, гепатомегалия с развитием острой печеночной недостаточности, лимфаденопатия, коагулопатия, цитопения, развитие сердечно-сосудистых (ОКС, ТЭЛА) и неврологических (ОНМК) осложнений (Requena M. et al., 2020; Shchukin I. A. et al., 2022). Установлено, что чем выше уровень провоспалительных цитокинов, тем тяжелее протекает клиника COVID-19 с быстрым развитием полиорганной недостаточности, что, в свою очередь, является причиной высокой смертности среди таких пациентов (Dong M., Zheng J., 2020).

На фоне цитокинового шторма могут возникать признаки внелегочной полиорганной недостаточности в виде повышения уровня печеночных ферментов и креатинина (Roy D. et al., 2021). При этом у таких пациентов может отсутствовать клиника дыхательной недостаточности, что указывает на то, что гиперпродукция цитокинов может являться причиной повреждения тканей органов и систем, не относящихся к легким (Siermann T. et al., 2021).

Гиперпродукция цитокинов с развитием цитокинового шторма в ответ на вирусную инфекцию COVID-19, а также на вторичные бактериальные инфекции может привести к развитию сепсиса, особенно среди пациентов с сосудистой коморбидностью (Solomon I. H. et al., 2020; Zayet S. et al., 2020). Причиной этого служит развитие СПОН на фоне неконтролируемой воспалительной реакции (Young M. J. et al., 2020). При этом наиболее часто поражается сердечно-сосудистая, печеночная и почечная системы, а также ЦНС с развитием отека головного мозга (Ковальчук В. В., 2021).

Согласно последним литературным источникам, чаще всего развитие инсульта отмечается у пациентов с COVID-19 через 10–14 дней от дебюта заболевания (Harrison S. L. et al., 2021; Nogueira R. G. et al., 2021). Как правило, у таких пациентов выявляются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также кардиоваскулярные факторы риска, такие как пожилой возраст, ожирение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Наличие у таких пациентов длительного периода гипертермии 10 дней и более, сатурации ниже 95%, нарушения в системе гемостаза, вирусной пневмонии со степенью поражения легочной ткани соответствующей картине КТ 2-3 являются предикторами развития церебрального инсульта (Bompard F. et al., 2020; Chen S. et al., 2020). При ОНМК на фоне инфекции COVID-19 отмечается тяжелая клиническая картина с формированием глубокого неврологического дефицита, частым развитием СПОН и быстрым угнетением сознания, что требует подключения больных к аппаратам ИВЛ. Это способствует развитию неблагоприятного исхода (Harapan V. N., Yoo H. J., 2021). Кроме того, у пациентов с церебральным инсультом на фоне COVID-19 наблюдается срыв вегетативных регуляций ЦНС и ее влияния на регуляторно-трофическую функцию, а также развитию нарушения гомеостаза (Chen G. et al., 2020; Ssentongo P. et al., 2020). Таким образом, при инсульте на фоне новой коронавирусной инфекции отмечается высокая частота развития синдрома полиорганной недостаточности.

1.3 Особенности клинической картины инсульта на фоне COVID-19

Как уже было описано ранее, развитие острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 является наиболее серьезной и значимой проблемой. Ряд проведенных статистических исследований дают подробное клиническое описание случаев церебрального инсульта на фоне COVID-19 (Щербак С. Г. с соавт., 2023; Lu R. et al., 2020; Shchukin I. A. et al., 2022). Сроки развития ОНМК от начала клинических симптомов коронавирусной инфекции, по данным различных литературных источников, варьируются от одного до двадцати одного дня (Harrison S. L. et al., 2021; Tang X., Zheng F., 2021). Церебральный инсульт может развиваться как до появления респираторных признаков COVID-19, так и в течение первых трех недель после их дебюта (Kakarla V. et al., 2021; Grasselli G. et al., 2020; Terpos E. et al., 2020). В большинстве случаев заболеваю подвергаются лица пожилого и среднего возраста с тяжелым течением инфекции и имеющие более трех хронических сосудистых заболеваний в анамнезе (Qureshi A. I. et al., 2021; Е.И. Гусев с соавт., 2020).

Неврологические нарушения чаще встречаются среди пациентов с тяжелым течением инфекции. Кроме того, частота развития ишемических инсультов (ИИ) преобладает над частотой развития геморрагических инсультов (ГИ) (Pal R. et al., 2020; Shchukin I. A. et al., 2022). По данным проводимых исследований, на долю ИИ приходится около 80% всех случаев ОНМК развивающихся на фоне COVID-19 (Eljilany I., Elzouki A. N., 2020; Tan Y. K. et al., 2020). Среди подтипов ишемических инсультов чаще всего встречается кардиоэмболический и криптогенный ИИ (Troyer E. A. et al., 2020). Реже встречаются атеротромботический и лакунарный инсульт. По данным Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN), среди пациентов с криптогенным инсультом на фоне коронавирусной инфекции при изучении лабораторных исследований зафиксированы более высокие показатели СРБ и D-димера в сравнении с инсультами других подтипов ишемического инсульта (Tang N. et al., 2020; Zayet S. et al., 2020; Ferrone S. R. et al., 2023).

Характерны крупноочаговые повреждения в каротидном бассейне, схожие с синдромом тромботической окклюзии крупных артерий (Shulman J. G. et al., 2019; Kipshidze N. et al., 2020). Наряду с крупными очагами имелись в клинической картине фиксируются мультифокальные поражения и частая геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга (Kipshidze N. et al., 2020). В общепринятой классификации (TOAST) выделяется несколько патогенетических подтипов ишемического инсульта. Среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 у большинства больных классифицируется кардиоэмболический тип с неопределенным по локализации источником (Qureshi A. I. et al., 2021; Lisda A. 2023). При инсульте на фоне COVID-19 отсутствует связь развития тромбоза с атеросклерозом сосудов головного мозга, также наблюдается преобладание выраженных признаков воспаления сосудистых стенок. По этой причине ряд авторов выделяет COVID-зависимый ишемический инсульт в качестве отдельного патогенетического подтипа (Divani A. A. et al., 2020; Paniz-Mondolfi A. et al., 2020; Vogrig A. et al., 2021).

В настоящее время имеется мало публикаций о геморрагических инсультах (ГИ) развивающихся у пациентов на фоне COVID-19 (Azevedo R.V. et al., 2020; Solomon I. H. et al., 2020). Описанные в клинической практике случаи внутримозгового кровоизлияния у больных COVID-19 помогли выявить ряд клинических особенностей данной патологии (Shchukin I. A. et al., 2022). Установлено, что геморрагический инсульт на фоне COVID-19 характерен для пациентов более молодого возраста (в среднем 52 года) (Aslam J. Et al., 2022). Наиболее часто отмечались лобарные гематомы (около 44%). Также характерны многоочаговые гематомы в полушарии мозга (Solomon I. H. et al., 2020; Shchukin I. A. et al., 2022). У пациентов с ГИ на фоне COVID-19 в анамнезе регистрировалась артериальная гипертония (Syahrul S. et al., 2021). Отмечено, что время между появлением первых симптомов коронавирусной инфекции и временем развития внутримозгового кровоизлияния в среднем составляла 30 дней (McAlpine L. S. et al., 2021; Shchukin I. A. et al. 2022). Кроме того, в течение этого времени отмечается высокий риск развития синдрома полиорганной недостаточности (Nile S. H. et al., 2020).

Церебральные инсульты, как ишемические, так геморрагические, развивающиеся у пациентов с COVID-19 протекают тяжелее по сравнению с инсультами у пациентов без COVID-19 (Troyer E. A. et al., 2020; Lisda A., 2023).

Правильная диагностика, своевременное лечение и профилактика инсульта на фоне новой коронавирусной инфекцией имеют большое значение в связи с высокой смертностью, особенно среди более молодых пациентов (Azevedo R. B., Votelho B. G., 2020; Chen G. et al., 2020). По данным проведенных исследований было установлено, что внутрибольничная смертность достигает почти 60% у пациентов с инсультом на фоне инфекции COVID-19 старше 65 лет, которые имеют большее количество коморбидных заболеваний и тяжелое течение коронавирусной инфекции (Khan M. M. A. et al., 2020). По данным других источников, пациенты младше 50 лет с инсультом на фоне COVID-19 имели меньшую выживаемость в сравнении с пациентами с ОНМК без коронавирусной инфекции той же возрастной группы (Liu J. L. et al., 2022). Имеются данные, что криптогенный подтип ишемического инсульта ассоциирован с пятикратным увеличением риска внутрибольничной смертности (Paniz-Mondolfi A. et al., 2020).

Таким образом, церебральный инсульт на фоне COVID-19 является серьезным осложнением с высоким уровнем внутрибольничной смертности, как правило, развивающееся среди пациентов с тяжелым течением инфекции, которые имеют более трех хронических сосудистых заболеваний в анамнезе.

1.4 Тактика ведения пациентов с инсультом на фоне COVID-19

Наиболее целесообразной тактикой ведения пациентов с инсультом на фоне COVID-19 является следование стандартным протоколам лечения церебрального инсульта с соблюдением противоэпидемических мероприятий (Zayet S. et al., 2020). Также необходимо проводить профилактику острой почечной и печеночной недостаточности у пациентов с ОНМК на фоне COVID-19 (Yuki K. et al., 2020; Zhou Z. et al., 2020; Lisda A., 2023). Основной терапией ишемического инсульта является

реперфузионная терапия с применением тромболизиса и тромбоэкстракции. Однако, по данным Всемирной организации по борьбе с инсультом, у пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции возможно снижение эффективности реперфузионной терапии из-за коагулопатии, развивающейся на фоне COVID-19 (Zhou F. et al., 2020; Zubair A. S. et al., 2020).

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, схемы дозирования препаратов, а также тактика ведения пациентов с геморрагическим инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции в настоящее время находится на стадии изучения (Divani A. A. et al., 2020; Wijeratne T. et al., 2021; Yong S. J., 2021). В связи с высоким уровнем летальности среди пациентов с церебральным инсультом на фоне COVID-19 крайне необходимо проведение комплексной вторичной профилактики (Иванова Г. Е. с соавт., 2020; Cavallieri F. et al., 2022). Кроме того, учитывая тяжелое течение инсульта у пациентов с коронавирусной инфекцией, необходимо проводить раннюю реабилитацию для снижения госпитальных осложнений и рисков неблагоприятного исхода, а также для улучшения функционального исхода и повышения качества жизни (Иванова Г. Е. и др., 2020; Pal R. et al., 2020; Roy D. et al., 2021). Ранние реабилитационные мероприятия должны проводиться уже в отделении реанимации и интенсивной терапии. Одним из методов реабилитации у таких пациентов является назначение препаратов, обладающих цитопротективными и нейропротективными свойствами (Tang N. et al., 2020; Simani L. et al., 2021; Zuo Y. et al., 2021). При назначении нейпропротективной терапии следует обращать внимание на наличие у препарата мультимодального механизма действия, так как патогенез инсульта на фоне COVID-19 включает в себя множество патофизиологических механизмов, взаимно усугубляющих друг друга (Rogers J. P. et al., 2020; Kiss P. et al., 2021).

Реабилитационные мероприятия необходимо проводить всем пациентам с коронавирусной инфекцией, особенно больным с тяжелыми формами COVID-19 (Иванова Г. Е. с соавт., 2020; Cui Y. Et al., 2022; Liu J. L. et al., 2022). Все реабилитационные программы должны носить индивидуальный характер с учетом особенности течения заболевания и быть направлены на восстановление утраченных

функций, а также на профилактику осложнений со стороны различных органов и систем (Yang A. P. et al., 2020). Кроме того, учитывая высокую степень развития тревожно-депрессивных расстройств у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, необходимо проводить профилактику психоэмоциональных расстройств (Amraei R., Rahimi N., 2020; Barnes B. J. et al., 2020; Zakeri A. et al., 2021). Отмечено, что нормализация эмоционального фона оказывает влияние на благоприятный исход заболевания (Zakeri A. et al., 2021).

Медицинская реабилитация в условиях стационарного лечения должна быть направлена на обеспечение профилактики развития осложнений со стороны различных органов и систем, на предупреждение развития острых сосудистых катастроф, на активацию и поддержание компенсаторных механизмов кардиореспираторной системы, на повышение толерантности к физическим нагрузкам, на профилактику развития фиброза легочной ткани и обострения бронхолегочного процесса, а также на улучшение качества жизни пациента. После выписки из стационара требуется продолжать проведение медицинской реабилитации на дому.

1.5 Особенности течения восстановительного периода у пациентов, перенесших инсульт на фоне инфекции COVID-19

Основными патогенетическими механизмами развития инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции является нарушение регуляции корковых и вегетативных функций в сочетании с гиперпродукцией воспалительных цитокинов и нарушений в системе гемостаза (Alhazzani W. et al., 2020; Clerkin K. J. et al., 2020; Berlińska A. et al., 2021). Эти механизмы сохраняются после выписки пациентов из стационара. Формируется симптомокомплекс, который развивается после перенесенной инфекции COVID-19 – постковидный синдром (Asadi-Pooya A. A., Simani L., 2020).

У пациентов с постковидным синдромом уже в первые 3 месяца с момента выписки появляются жалобы на повышенную утомляемость, головные боли, слабость и боль в мышцах, тревожно-депрессивные расстройства. У таких пациентов

нередко отмечается развитие когнитивной астении, характеризующейся нарушением когнитивных функций (Mao L. et al., 2020; Rothstein A. et al., 2020). При этом нарушается кратковременная память, внимание, появляются трудности в усвоении новой информации, нарушение сна и неустойчивость настроения. Кроме того, отмечается декомпенсация хронических заболеваний, что может приводить к развитию острых сердечно-сосудистых катастроф в восстановительном периоде у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19 (Tsivgoulis G. et al., 2020; Caricchio R. et al., 2021; Simani L. et al., 2021).

В настоящий момент патогенез постковидного синдрома остается до конца неизученным (Wang J. et al., 2020). Существует ряд гипотез о причинах развития данного симптомокомплекса (Iba T. et al., 2020; Zayet S. et al., 2020). Согласно данным литературных источников, патофизиология постковидного синдрома является многофакторной и может включать иммунную дисфункцию, нарушение гемостаза, вегетативную, эндокринную и метаболическую дисфункцию, а также прямое воздействие SARS-CoV-2, вследствие длительной вирусной персистенции в организме (Li Y. et al., 2020; Soy M. et al., 2020; Yaghi S. et al., 2020). К факторам риска развития постковидного синдрома относят генетические факторы, а именно генетически обусловленные особенности соотношения провоспалительных и противовоспалительных элементов ренин-ангиотензивной системы, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, а также развитие синдрома полиорганной недостаточности в анамнезе пациентов, перенесших COVID-19 (Aghagoli G. et al., 2021; Asakura H., Ogawa H. et al., 2021; Tsampasian V. et al., 2023).

Ряд авторов описали влияние гиперкоагуляции на развитие постковидного синдрома с эндотелиальной дисфункцией (Alhazzani W. et al., 2020; Harrison S. L. et al., 2021). Развитие васкулита с микротромбозами и микроциркуляторными нарушениями рассматривается как главная теория развития постковидного синдрома (Remmelink M. et al., 2020). По данным Yong S. J, у пациентов, перенесших COVID-19 с наличием гемостатических нарушений, повышается вероятность манифестации постковидного синдрома с развитием тромботических церебральных осложнений, а также с риском возникновения острых сосудистых катастроф (Yong S. J.,

2021; Tsampasian V. et al., 2023). У таких пациентов отмечается патология гемостаза, обусловленная повышением уровня фибриногена, D-димера, протромбинового времени (Lui T. et al., 2020; Yong S. J., 2021). Избыточная продукция воспалительных цитокинов приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера, нарушению перфузии головного мозга и дисбалансу нейротрансмиттеров (Borghi M. O. et al., 2020). Вследствие этого могут развиваться нейропсихиатрические нарушения вплоть до расстройств шизофренического спектра и аффективных расстройств (Barnes B. J. et al., 2020; Méndez R. et al., 2021).

Одним из распространенных осложнений инфекции COVID-19 является развитие тревожно-депрессивного расстройства (Nalleballe K. et al., 2020). По данным опросов, проведенных в Китае с января по апрель 2020 года, отмечено, что симптомы тревоги и депрессии наблюдались почти у 40% взрослого населения. На территории США риск развития психического расстройства в течение трех месяцев после манифестации инфекции COVID-19 увеличился вдвое (Rogers J. P. et al., 2020; Roy D. et al., 2021). Кроме того, регистрировался рост случаев развития тяжелых тревожно-депрессивных состояний (Rogers J.P. et al., 2020; Troyer E.A. et al., 2020). На территории Российской Федерации по результатам проводимого анкетирования среди людей, переболевших COVID-19, симптомы тревоги и депрессии встречаются в 56,9% случаев среди опрошенных (Ноздрюхина Н. В. с соавт., 2021).

В структуре развития тревожно-депрессивных расстройств немаловажную роль играет нейровоспаление (Yong S. J., 2021). В остром периоде инфекции COVID-19 наблюдается выброс провоспалительных цитокинов. Высокий уровень интерлейкинов инициирует возникновение тревожно-депрессивного расстройства. По мере уменьшения уровня воспалительных цитокинов снижается и выраженность депрессии, вне зависимости от приема антидепрессантов. В то же время, по данным проведенных исследований, существенную роль в патогенезе психических нарушений на фоне коронавирусной инфекции играет компрометирование митохондрий вследствие встраивания SARS-CoV-2 своего генома в митохондрии с дальнейшим развитием дисфункции энергетического метаболизма (Cavallieri F. et al., 2022; Koge J. et al., 2021). Нервная ткань имеет высокую потребность в энергии

и насыщении кислородом. Следовательно, нарушение митохондриальной функции приводит к поражению нервной ткани с развитием гипоксии (Koge J. et al., 2021). Таким образом, возникающий каскад нейрональных нарушений является критерием долгосрочного патогенеза поражения центральной нервной системы новой коронавирусной инфекцией.

Высокая частота тревожно-депрессивных расстройств выявлена у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19 (Dennis A. et al., 2021; Grasselli G. et al., 2020). При этом среди пациентов с сосудистой коморбидностью, метаболическим синдромом и сахарным диабетом риск развития тревожно-депрессивных расстройств значительно выше (Hess D. C. et al., 2020). Одной из причин возникновения депрессии является нарушение серотонинергической системы. Доказано, что дисбаланс работы серотонинергической системы может играть роль в развитии гемокоагуляционных нарушений и инициировать процессы тромбообразования. На фоне снижения активности серотонина значительно увеличивается агрегация тромбоцитов (Kaushik P. et al., 2020; Bompard F. et al., 2020; Dennis A. et al., 2021).

Следовательно, пациенты с ОНМК и наличием тревожно-депрессивных расстройств имеют более высокий риск развития повторных сосудистых катастроф. На фоне инфекции COVID-19, при которой также наблюдаются нарушения в системе гемостаза, риск развития повторного инсульта у таких пациентов возрастает в несколько раз (Shchukin I. A. et al., 2022; Tsampasian V. et al., 2023).

Таким образом, у пациентов с ОНМК на фоне COVID-19 в восстановительном периоде наблюдается развитие постковидного синдрома. Выжившие пациенты с инсультом на фоне COVID-19 имеют риск развития сердечно-сосудистых и тромботических осложнений в раннем восстановительном периоде (Tan Y. K. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020). Это связано с особенностью течения постковидного синдрома. Отмечено, что у пациентов с тремя и более сердечно-сосудистыми заболеваниями постковидный синдром протекает значительно тяжелее, с развитием декомпенсации хронических заболеваний и риском развития острых сосудистых катастроф (Zubair A. S. et al., 2020; Yong S. J., 2021).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что пациенты с церебральным инсультом на фоне инфекции COVID-19 имеют повышенный риск развития осложнений в органах и системах, таких как дыхательная, сердечно-сосудистая, система гемостаза, а также центральная нервная система. Развитие поражений дыхательной системы приводит к явлениям общей гипоксии. В данных условиях происходит нарушение гомеостаза и адаптационных процессов организма, что, в свою очередь, способствует развитию патологических состояний других органов и систем, включая ЦНС с развитием церебральных инсультов. Острый инсульт является одной из тяжелых и распространенных форм осложнений у пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции.

Обзор литературы позволил выявить клинико-эпидемиологические особенности церебрального инсульта на фоне COVID-19, рассмотреть основные моменты патогенеза и возможные осложнения, развивающиеся на фоне данной патологии, а также изучить тактику ведения пациентов. Было проанализировано течение восстановительного периода с изучением особенностей постковидного синдрома у выживших пациентов с ОНМК на фоне COVID-19. Основными симптомами постковидного синдрома у таких пациентов являются развитие тревожно-депрессивных расстройств и декомпенсация имеющихся сопутствующих сосудистых заболеваний, что также повышает риск развития острых сосудистых катастроф в раннем и позднем восстановительном периоде. Таким образом, существует потребность в изучении механизмов развития и особенностей течения церебрального инсульта на фоне COVID-19, с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи, разработки методов профилактики развития повторных острых сосудистых катастроф.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика больных

Включенные в диссертационное исследование пациенты проходили обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы имени В.В. Виноградова, Департамента здравоохранения города Москвы.

В исследование было включено 100 пациентов. Из них 60 пациентов с подтвержденным инсультом в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст составил $68,4 \pm 7,1$ лет, медиана – 71 год). В том числе 25 мужчин (45,1%) в возрасте от 48 до 74 лет ($65,76 \pm 6,9$, медиана – 66 лет) и 35 женщин (54,9%) в возрасте от 45 до 74 лет ($70,37 \pm 6,6$, медиана – 72 года) госпитализированных в отделение сосудистой реанимации для больных с ОНМК ГКБ им В.В. Виноградова ДЗ города Москвы в период 2020–2023 гг. включительно. В среднем мужчины были моложе женщин на 5 лет ($p < 0,05$). Также в исследование было включено 20 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 без церебрального инсульта; и 20 участников – добровольцев без COVID-19 и ОНМК.

Все пациенты ($n = 100$) в исследовании были разделены на группы: основную ($n = 30$) – пациенты с инсультом и с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19; группа сравнения ($n = 30$) – пациенты с инсультом без COVID-19, с отрицательными результатами ПЦР и отсутствием характерных изменений на компьютерной томографии легких. Диагноз COVID-19 ставили при положительном результате ПЦР диагностики (обнаружение РНК-молекулы вируса SARS-CoV-2) и при наличии характерных изменений на МСКТ легких (уплотнение легочной ткани по типу матового стекла, наличие консолидаций и ретикулярных изменений). Контрольную группу составили пациенты с подтвержденным COVID-19 без инсульта ($n = 20$). Группу добровольцев, не имеющих ОНМК и COVID-19 ($n = 20$) для сравнения результатов лабораторных показателей.

Критериями включения пациентов являлись: верифицированный диагноз острого церебрального инсульта по результатам КТ или МРТ головного мозга; тяжесть инсульта по NIHSS 4–21 баллов; возраст от 45 до 80 лет; ПЦР + / характерные изменения легочной ткани по данным МСКТ ОГК; подписанное информированное согласие.

Критериями невключения считали: возраст старше 80 лет; наличие гематологических, онкологических заболеваний в анамнезе; ВИЧ, вирусный гепатит, туберкулез; алкоголизм и наркомания; перенесенные оперативные вмешательства в течение последних 3 месяцев.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наступление беременности, невыполнение протокола исследования.

В исследование включались пациенты с тяжелой, средней и легкой степенью тяжести церебрального инсульта, имеющие при госпитализации различную степень сознания и выраженность неврологической симптоматики, оцененной по шкале NIHSS (Приложение А, Таблица А1). Легкая степень тяжести инсульта среди всех пациентов зафиксирована в 40% ($n = 24$) и в среднем составила $3,2 \pm 0,7$ баллов. Средняя степень тяжести инсульта отмечено в 33,3% ($n = 20$) и составило $10,7 \pm 0,9$ баллов. Тяжелая степень инсульта выявлена в 26,7% ($n = 16$) наблюдений в обеих группах, среднее значение – $20,1 \pm 3,1$ баллов. У пациентов основной группы среднее значение по NIHSS составило $11,3 \pm 6,4$ баллов, в группе сравнения – $11,3 \pm 7,1$ баллов. Легкая степень тяжести инсульта в группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечена в 36,7% наблюдений ($n = 11$) и в среднем составила $3,3 \pm 0,6$ баллов. В группе пациентов с инсультом без COVID-19 легкая степень тяжести отмечалась в 43,4% ($n = 13$), среднее значение составило $3,0 \pm 1,0$ баллов. Средняя степень тяжести инсульта была зафиксирована в равных соотношениях в обеих группах (в 33,3%, $n = 10$). Среднее значение в основной группе составило $10,3 \pm 1,1$ баллов, в группе сравнения – $11,1 \pm 0,7$ баллов. Тяжелая степень инсульта отмечалась в 30% наблюдений в основной группе ($n = 9$) и в 23,3% наблюдений в группе сравнения ($n = 7$). Среднее значение тяжелой степени инсульта в основной

группе составило $19,7 \pm 3,9$ баллов, в группе сравнения – $19,8 \pm 2,9$ баллов. Таким образом, группы пациентов были сопоставимы по тяжести ОНМК (Таблица 1).

Таблица 1 – Анализ тяжести инсульта по шкале NIHSS в обеих группах

Степень тяжести инсульта по шкале NIHSS	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Вся выборка (n = 60)	Уровень значимости (p)
Легкая степень (1–4 баллов) Среднее значение	36,7% (n = 11) $3,3 \pm 0,6$	43,4% (n = 13) $3,0 \pm 1,0$	40% (n = 24) $3,2 \pm 0,7$	0,284
Средняя степень (5–15 баллов) Среднее значение	33,3% (n = 10) $10,3 \pm 1,1$	33,3% (n = 10) $11,1 \pm 0,7$	33,3% (n = 20) $10,7 \pm 0,9$	0,083
Тяжелая степень (16–20 баллов) Среднее значение	30% (n = 9) $19,7 \pm 3,9$	23,3% (n = 7) $19,8 \pm 2,9$	26,7% (n = 16) $20,1 \pm 3,1$	0,302

Пациенты были госпитализированы в нейрореанимационное отделение в период с 4 до 24 часов от начала острого инсульта, подтвержденного МСКТ головного мозга.

В основной группе и группе сравнения, по результатам компьютерной томографии, ишемический инсульт (ИИ) подтвержден у 56 пациентов (93,3%), геморрагический инсульт (ГИ) выявлен у 4 пациентов (6,7%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ пациентов по типу инсульта

Тип инсульта	Статистическая характеристика	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Вся выборка (n = 60)	p
Ишемический	Абс., (%)	29 (96,7%)	27 (90%)	56 (93,3%)	> 0,05
Геморрагический	Абс., (%)	1 (3,3%)	3 (10%)	4 (6,7%)	> 0,05

Среди пациентов основной группы и группы сравнения, у 12 пациентов с ишемическим инсультом (20%) были отмечены случаи развития геморрагической трансформации по данным МСКТ. При этом, среди пациентов основной группы геморрагическая трансформация развивалась в среднем на 10-й день от начала госпитализации, а в группе сравнения геморрагическая трансформация была зафиксирована на 6-й день. Геморрагическая трансформация у пациентов основной группы (91,7%, n=11) встречалась чаще, чем у пациентов группы сравнения (8,3%, n=1) ($p < 0,05$).

Наибольшее число инсультов в обеих группах исследования было полушарной локализации (88,3%; n = 53), из которых в 45% наблюдений – поражение бассейна левой средней мозговой артерии; в 38,3% – поражение бассейна правой средней мозговой артерии; в 11,7% – поражение вертебрально-базилярного бассейна; в 5% – двухсторонний инсульт полушарной локализации. В основной группе исследования левополушарная локализация ОНМК выявлена в 40% наблюдений; правополушарная локализация – в 33,3%; поражение вертебрально-базилярной системы – в 16,7%; двухсторонний инсульт полушарной локализации был зафиксирован в 10% случаев. В группе сравнения развитие инсульта в левом полушарии головного мозга отмечено в 50% наблюдений; инсульт в правом полушарии – в 43,3%; в вертебрально-базилярном бассейне – в 6,7%. Наличие двухсторонних очагов полушар-

ной локализации не отмечалось среди пациентов с инсультом без COVID-19. Разницы в статистической значимости развития очагов церебрального инсульта между основной группой и группой сравнения не выявлено.

По данным компьютерной томографии головного мозга размер очага инсульта у пациентов обеих групп в среднем составил $35,3 \pm 32,7 \text{ см}^3$ (Me – $24,5 \text{ см}^3$). При этом у пациентов основной группы размер очага инсульта в среднем составил $42,8 \pm 37,1 \text{ см}^3$ (Me – 26 см^3 при межквартильном интервале $19,8/70,5 \text{ см}^3$); в группе сравнения размер очага инсульта у пациентов в среднем составил $27,8 \pm 26,3 \text{ см}^3$ (Me – 21 см^3 при межквартильном интервале $10/42,3 \text{ см}^3$). Объем очага инсульта измерялся вручную по аксиальным КТ-срезам, с применением программы MultiVox DICOM Viewer. В зависимости от объема очага, было выделено четыре показателя: малый (размер очага $<10 \text{ см}^3$), средний (размер очага $10\text{--}30 \text{ см}^3$), большой (размер очага $30\text{--}50 \text{ см}^3$), обширный (размер очага $> 50 \text{ см}^3$). Доля пациентов основной группы с размером очага церебрального инсульта менее 10 см^3 отмечалась в $6,7\%$ ($n = 2$) случаев, что в $4,9$ раз меньше, чем в группе сравнения ($33,3\%$, $n = 10$). При размере очага церебрального инсульта $10\text{--}30 \text{ см}^3$ в основной группе было зафиксировано 50% случаев ($n = 15$), в группе сравнения – $36,7\%$ ($n = 11$), что в $1,4$ раза меньше значений в основной группе. Доля случаев среди пациентов группы сравнения ($13,3\%$, $n = 4$) у которых размер очага церебрального инсульта $30\text{--}50 \text{ см}^3$ – в $1,2$ раза меньше, чем у пациентов основной группы ($16,7\%$, $n = 5$). Поражение головного мозга при размере очага церебрального инсульта более 50 см^3 у пациентов основной группы отмечалось в $26,7\%$ ($n = 8$) наблюдений; в группе сравнения – в $16,7\%$ ($n = 5$) наблюдений, что в $1,6$ раз чаще, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Повторный инсульт отмечался в $28,3\%$ ($n = 17$) наблюдений. Из них среди пациентов основной группы повторное ОНМК отмечено в $70,6\%$ ($n = 12$). В группе сравнения повторный инсульт отмечался в $29,4\%$ ($n = 5$). Таким образом количество повторных инсультов в основной группе выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика по объему и локализации инсультов

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Вся выборка (n = 60)	Уровень значимости (p)
Локализация инсульта: – левое полушарие – правое полушарие – ВББ – двухсторонний	12 (40%) 10 (33,3%) 5 (16,7%) 3 (10%)	15 (50%) 13 (43,3%) 2 (6,7%) 0	27 (45%) 23 (38,3%) 7 (11,7%) 3 (5%)	0,149
Объем инсульта: Ме (25/75Q) – <10 см ³ – 10–30 см ³ – 30–50 см ³ – > 50 см ³	26 (19,8/70,5) 2 (6,7%) 15 (50%) 5 (16,7%) 8 (26,7%)	21 (10/42,3) 10 (33,3%) 11 (36,7%) 4 (13,3%) 5 (16,7%)	24,5 (13,3/47,5) 12 (20%) 26 (43,3%) 9 (15%) 13 (21,7%)	0,047*
Повторный инсульт	12 (70,6%)	5 (29,4%)	17 (28,3%)	0,047*

Среди пациентов основной группы и группы сравнения на госпитальном этапе отмечалась различная степень нарушенного сознания – от умеренного оглушения (33,3%), до глубокой комы (10%) по шкале Глазго (Рисунок 1).

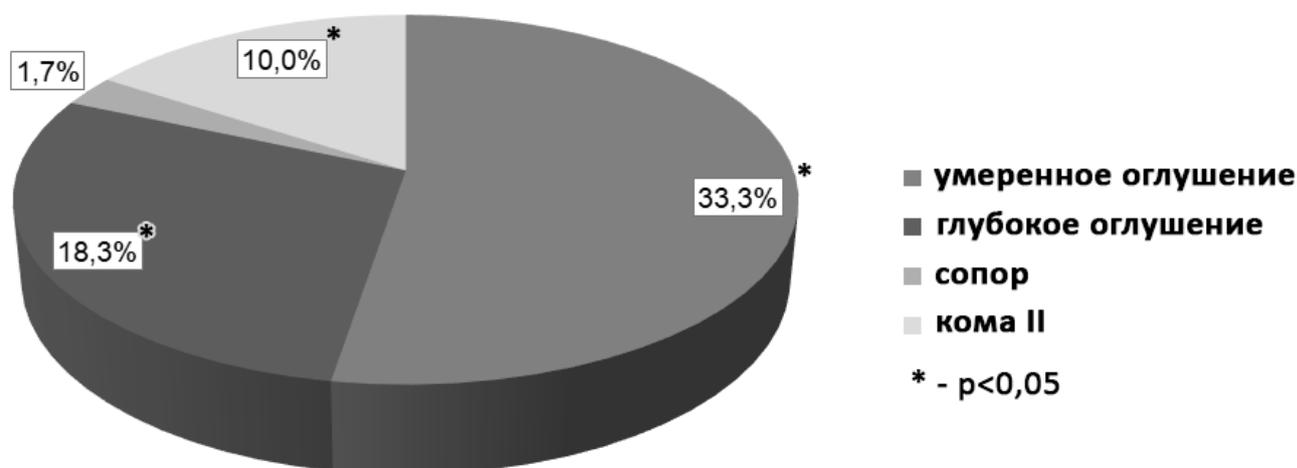


Рисунок 1 – Оценка уровня сознания у пациентов на госпитальном этапе

При этом уровень сознания у пациентов основной группы оценивался как наиболее тяжелый. В 16,7% наблюдений в основной группе исследования отмечалось угнетение уровня сознания до глубокой комы. Среди пациентов группы сравнения угнетение сознания до комы II наблюдалось в 3,3% наблюдений. Это меньше, чем среди пациентов с церебральным инсультом на фоне COVID-19 в 4,03 раза ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

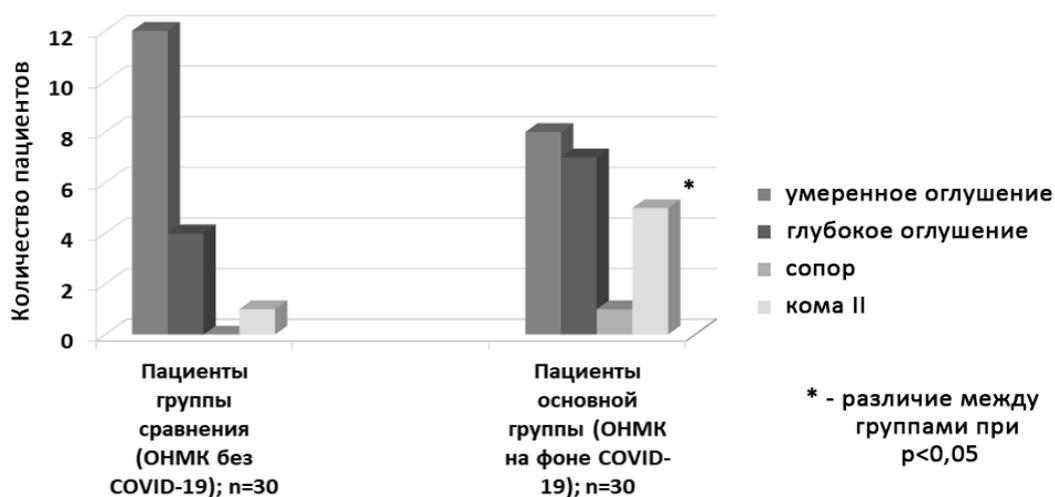


Рисунок 2 – Оценка уровня сознания у пациентов в группах исследования

При поступлении пациентам проводилось исследование легочной ткани с помощью МСКТ. В основной группе пациентов были обнаружены признаки коронавирусной пневмонии. При этом в 26,7% наблюдений степень поражения легочной ткани соответствовала легкой форме пневмонии (КТ-1); в 40% – умеренной пневмонии (КТ-2); в 16,7% среднетяжелой пневмонии (КТ-3) и в 16,7% – тяжелой пневмонии (КТ-4). В контрольной группе в 80% наблюдений степень поражения легочной ткани соответствовала умеренной пневмонии (КТ-2); в 20% – среднетяжелой пневмонии (КТ-3).

Отмечено, что при наличии обширных очагов ишемии или больших объемах кровоизлияния наблюдалась тяжелая вирусная пневмония с площадью поражения легочной ткани по данным лучевой диагностики – КТ-4 (Рисунок 3).

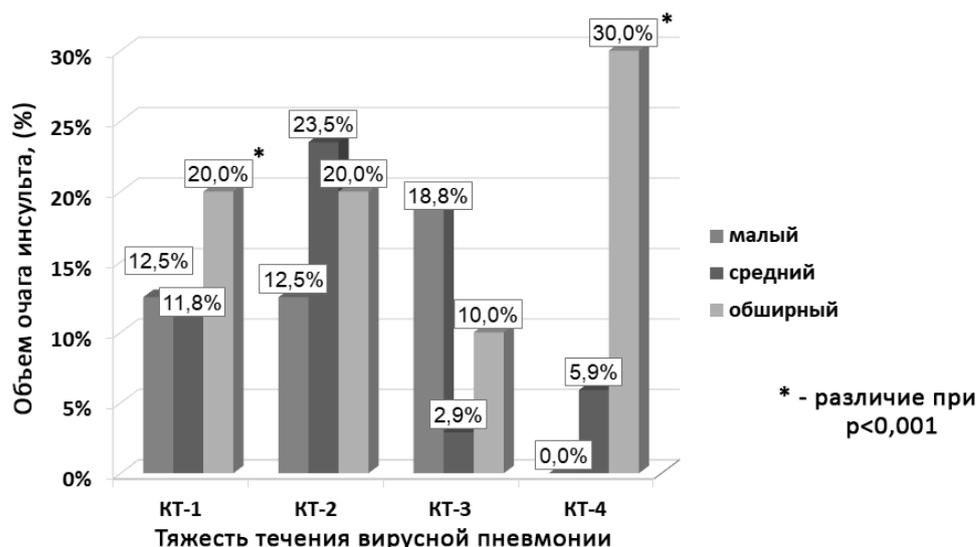


Рисунок 3 – Соотношение размера очагов церебрального инсульта и тяжести течения пневмонии у пациентов основной группы

При оценке тяжести вирусной пневмонии у пациентов с обширными очагами церебрального инсульта в 30% наблюдений отмечалась тяжелая вирусная пневмония (КТ-4). Среднетяжелая вирусная пневмония (КТ-3) встречалась в 10% наблюдений среди пациентов с обширными очагами инсульта. Умеренная (КТ-2) и легкая пневмония (КТ-1) отмечалась в 20% наблюдений среди пациентов с обширными очагами ОНМК. Таким образом, при тяжелой вирусной пневмонии наблюдалось развитие обширных очагов инсульта. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 глубокое угнетение сознания с первых суток госпитализации, нарушение глотания и дыхания, а также гемодинамические изменения в кровообращении легких в сочетании с глубоким неврологическим дефицитом, может повышать вероятность развития неблагоприятного исхода.

У пациентов групп исследования отмечены сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и кардиоваскулярные факторы риска, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия. Наличие коморбидной патологии отмечено в 36,7% наблюдений в основной группе, в группе сравнения – в 50%. У пациентов контрольной группы коморбидная патология наблюдалась в 20%. Основные клинико-статистические характеристики пациентов приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-статистические характеристики пациентов

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Всего (n = 60)	Уровень значимости (p)
Пол, муж/жен: %; абс.	43,3/56,7; 13/17	40/60; 12/18	41,7/58,3; 25/35	0,795
Возраст, года (M ± m)	67,3±7,7	70,3±5,8	68,8±6,9	0,063
ГБ, n (%)	27 (90%)	28 (93,3%)	55 (91,7%)	0,643
МА, n (%)	8 (26,6%)	7 (23,3%)	15 (25%)	1,000
ПИКС, n (%)	11 (36,7%)	13 (43,3%)	24 (40%)	0,601
СД, n (%)	9 (30%)	8 (26,6%)	17 (28,3%)	1,000
Уровень сознания: – не нарушено; – умеренное оглушение; – глубокое оглушение; – сопор; – кома II	9 (30%) 8 (26,7%) 7 (23,3%) 1 (3,3%) 5 (16,7%)	13 (43,3%) 12 (40%) 4 (13,3%) 0 1 (3,3%)	22 (36,7%) 20 (33,3%) 11 (18,3%) 1 (1,7%) 6 (10%)	0,029*
Локализация инсульта: – левое полушарие – правое полушарие – ВББ – двухсторонний	12 (40%) 10 (33,3%) 5 (16,7%) 3 (10%)	15 (50%) 13 (43,3%) 2 (6,7%) 0	27 (45%) 23 (38,3%) 7 (11,7%) 3 (5%)	0,149
Объем инсульта: Me (25/75Q) – < 10 см ³ – 10–30 см ³ – 30–50 см ³ – >50 см ³	26 (19,8/70,5) 2 (6,7%) 15 (50%) 5 (16,7%) 8 (26,7%)	21 (10/42,3) 10 (33,3%) 11 (36,7%) 4 (13,3%) 5 (16,7%)	24,5 (13,3/47,5) 12 (20%) 26 (43,3%) 9 (15%) 13 (21,7%)	0,047*

Пациенты исследования наблюдались в течение всего срока госпитализации и получали терапию согласно стандартам оказания стационарной медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», с изменениями и дополнениями от 21 февраля 2020 года). Пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19 получали лечение согласно Временным методическим рекомендациям новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Всем пациентам назначалась антикоагулянтная, антиагрегантная, нейропротективная, нейрометаболическая, инфузионная, гипотензивная и симптоматическая терапия. Всем пациентам с инсультом на фоне COVID-19 назначалась антикоагулянтная терапия согласно стандартам оказания медицинской помощи. В качестве препаратов назначались: надропарин кальция 86 анти-ХА МЕ/кг, подкожно 2 раза в сутки; гепарин натрия 80 ЕД/кг внутривенно болюсом, максимальная доза 5000 МЕ; дабигатрана этексилат 150 мг, 2 раза в сутки. Кроме того, пациенты с инсультом на фоне COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции получали глюкокортикостероиды (дексаметазон 16 мг, 1 раз в сутки в течение 3 дней).

Был произведен сбор катамнеза выживших пациентов через 3 месяца с момента выписки из стационара. Оценка катамнеза осуществлялась путем телефонного мониторинга. Оценивалось общее самочувствие пациентов, осуществлялся сбор жалоб, обращалось внимание на наличие или отсутствие обострения хронических заболеваний, изменения цифр артериального давления, уровень активности пациента, способность к самообслуживанию. Кроме того, проводилась оценка эмоционального статуса с применением шкал Гамильтона и Спилбергера – Ханина. Бланки опросников были разосланы пациентам или их родственникам. Был осуществлён анализ полученных данных с целью выявления тревожно-депрессивных расстройств.

2.2 Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное исследование, лабораторный мониторинг в динамике. Обследование включало ряд показателей:

- 1) оценка жалоб, анамнеза заболевания, социального анамнеза, эпидемиологического анамнеза, сопутствующих заболеваний;
- 2) физикальное обследование пациентов с проведением общего осмотра, ежедневный мониторинг с контролем АД, ЧСС, ЧДД;
- 3) исследование неврологического статуса с балльной оценкой по шкалам: неврологического дефицита по шкале NIHSS; функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина (Приложение А, Таблица А2); функционального исхода по индексу Бартел; оценка эмоционального статуса по шкале Гамильтона, госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале тревоги Спилбергера – Ханина;
- 4) для пациентов с церебральным инсультом на фоне инфекции COVID-19 проводилась оценка тяжести течения пневмонии;
- 5) при развитии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) применялись шкалы оценки СПОН (SOFA) (Приложение А, Таблица А3);
- 6) МСКТ/МРТ головного мозга;
- 7) рентгенография органов грудной клетки;
- 8) для пациентов с инсультом на фоне COVID-19 проводилось МСКТ легких при поступлении и повторное исследование в динамике;
- 9) УЗДГ брахиоцефальных артерий;
- 10) ультразвуковое исследование вен нижних конечностей; исследование по шкале Wells;
- 11) ЭКГ;
- 12) клинический анализ крови с оценкой показателей гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, СОЭ, средний объем тромбоцита;

13) биохимический анализ крови с оценкой содержания уровня глюкозы, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, холестерина;

14) оценка гемостаза с исследованием АЧТВ, МНО, протромбинового индекса, протромбинового времени, общего фибриногена, уровня D-димера, антитромбина III, фактора Виллебранда;

15) у пациентов с церебральным инсультом на фоне инфекции COVID-19 оценивался уровень иммуноглобулинов G (IgG), идентификация вируса при помощи ПЦР при поступлении;

16) исследование иммунологического профиля, с оценкой содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли (ФНО);

17) консультации профильных специалистов (по показаниям);

18) оценка катамнеза выживших пациентов.

Динамика лабораторных маркеров проводилась в течение всего стационарного периода лечения на 1-е, 3-и, 5–7-е сутки.

2.2.1 Клинические методы исследования

Проводилась оценка состояний пациентов исследования по шкалам: NIHSS, Рэнкина, Бартел. Исследование эмоционального статуса по шкалам Гамильтона и Спилбергера – Ханина. При наличии СПОН – шкала оценки СПОН (SOFA). Для выявления уровня поражения легких у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 использовалась шкала визуальной оценки легких по результатам МСКТ.

Прогнозирование развития неблагоприятных исходов у пациентов исследования проводилось на основании: оценки уровня сознания; выраженности неврологической симптоматики; наличия проведенных койко-дней в стационаре; объема поражения головного мозга по данным МСКТ; развития геморрагической трансформации; степени неврологического дефицита; наличия вынужденной иммобилизации, длящейся более 3–5 дней; оценки ЧСС и АД пациентов; наличия подключения пациентов к аппарату ИВЛ; оценки уровня сатурации.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Всем пациентам проводилось морфологическое исследование головного мозга с помощью метода нейровизуализации – МСКТ головного мозга. Исследование легких и легочного кровоснабжения проводилось по показаниям пациентам с подтвержденным диагнозом COVID-19 на наличие признаков вирусной пневмонии.

Данные исследования проводились на современном 64-срезовом спиральном компьютерном томографе Aquilion 64 («Canon (Toshiba)», Япония), который обладает возможностью субмиллиметрового сбора данных с пространственным разрешением толщиной 0,5 мм и отличающийся высокими эксплуатационными характеристиками с временем полного оборота до 0,4 с. Основные медико-технические характеристики данного томографа представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Основные характеристики компьютерного томографа Aquilion 64

Апертура гентри	72 см
Минимальная высота широкого стола пациента	300 мм
Диапазон сканирования для охвата всего тела	1750 мм
Требование к размеру помещения	Не менее 27 кв. метров
Максимальная нагрузка на стол	205 кг

Система Aquilion 64 подходит для исследования головного мозга и всего тела, включая формирование изображений сердца и сосудов и, особенно, в случаях, когда необходимо получить данные для больших объемов при однократной задержке дыхания, например, при множественной травме, эмболии легких и в онкологии.

Функциональная диагностика проводилась по показаниям с помощью методов УЗДГ брахиоцефальных артерий и УЗИ вен нижних конечностей пациентам на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension Pro (General Electric, Healthier США) для кардиоваскулярных исследований.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам были проведены общий, биохимический анализ крови, а также исследование коагулограммы крови. Использовались гематологические анализаторы: ABX Micros 60, Advia 2120 i. Биохимические анализаторы: AU 680, AU 480, Hitachi-902, Advia 1.800. Изучение системы гемостаза проводилось с помощью анализатора ACL ELITE PRO и ACL TOP 700, STA-Compact, Diagnostica Stago S.A.S., Франция; Sysmex CA-1500, Sysmex Corporation Кобэ, Япония.

Методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа производилась оценка содержания уровня воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО). Изучение проводилось с помощью автоматического иммунохимического анализатора Siemens Immulite 1000.

2.2.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 20.0. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ($\pm SD$), стандартной ошибки среднего значения (m) при нормальном распределении, медианы (Me), значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей, а также в виде перцентилей при распределении отличного от нормального. В ряде случаев нормального распределения указывались интервальные результаты ($M \pm m$). Статистическое сравнение средних выполнялось с использованием t-теста Стьюдента для данных с нормальным распределением. Для сравнения двух независимых параметрических выборок использовался критерий Манна – Уитни, для множественного сравнения – критерий Краскелла – Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовался критерий Уилкоксона, а для множественного сравнения – критерий Фридмана. Корреляционный анализ проводился для определения взаимосвязей

между переменными с использованием коэффициента корреляции Спирмена и Пирсона. Качественные переменные сравнивались при помощи теста хи-квадрата – проведение анализа таблиц сопряженности. Значение вероятности меньше 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) показывало статистическую достоверность. Для определения и сравнения основных показателей информативности изучаемых диагностических моделей и создания прогностической системы, проводился ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ рисков и частоты развития неблагоприятных исходов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19

За весь период наблюдения летальные исходы отмечались в 45% ($n = 27$) наблюдений, из них в 70,4% ($n = 19$) наблюдений – пациенты с инсультом на фоне COVID-19; в 29,6% ($n = 8$) наблюдений – пациенты с инсультом без коронавирусной инфекции. Таким образом, частота летальных исходов выше в основной группе в 2,37 раз, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Летальных исходов в группе пациентов с COVID-19 без инсульта не выявлено.

Все группы были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям. Отмечено, что пациенты с наличием более 3 сердечно-сосудистых заболеваний умирали в 3 раза чаще. Выявлен факт, что частота летальных исходов в основной группе в 2 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Это говорит о том, что наличие коморбидной патологии является одним из факторов неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) развился в 35% ($n = 21$) наблюдений. Из них в 90,5% ($n = 19$) наблюдений – у пациентов основной группы, и в 9,5% ($n = 2$) – у пациентов группы сравнения. Таким образом, частота развития СПОН у пациентов основной группы в 9,5 раз выше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$), что доказывает влияние патогенетических особенностей коронавирусной инфекции на развитие полиорганной недостаточности.

Причиной смерти на госпитальном этапе среди пациентов обеих групп исследования в 26,7% ($n = 16$) отмечалось повторное ОНМК; в 8,3% ($n = 5$) – развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ); в 10% ($n = 6$) – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19 причинами летальных исходов отмечались повторное ОНМК – в 36,7% ($n = 11$); ОИМ – в 6,7%

(n = 2); ТЭЛА – в 20% (n = 6). Среди пациентов с инсультом без COVID-19 причинами летальных исходов отмечались повторное ОНМК – в 16,7% (n = 5); ОИМ – в 10% (n = 3) (Рисунок 4).

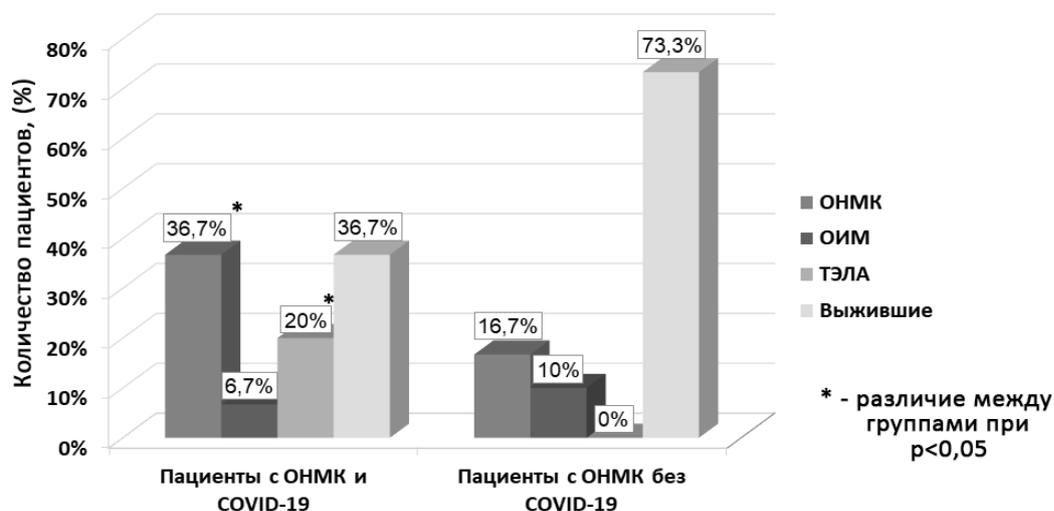


Рисунок 4 – Сравнительный анализ летальных исходов в основной группе и группе сравнения

Частота развития повторного ОНМК с летальным исходом у пациентов основной группы в 2 раза выше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Частота развития острого инфаркта миокарда была сопоставима в обеих группах исследования. Развитие ТЭЛА среди пациентов основной группы отмечалось в 20% наблюдений, а среди пациентов группы сравнения не были отмечены случаи развития ТЭЛА. Таким образом, у пациентов основной группы COVID-19 является фактором развития повторных острых сосудистых катастроф с высокой частотой летальных исходов.

Летальный исход на стационарном этапе среди пациентов с инсультом отмечался в среднем на 9 ± 5 -й день (Me – 8-й день; минимум – 2-й день; максимум – 22-й день). В основной группе – в среднем на 8 ± 5 -й день (Me – 8-й день; минимум – 2-й день; максимум – 22-й день). В группе сравнения летальный исход в среднем отмечался на 9 ± 4 -й день (Me – 8-й день; минимум – 6-й день; максимум – 19-й день). В настоящем исследовании не была установлена статистическая значимость между сроками развития летальных исходов среди пациентов основной группы и группы сравнения ($p = 0,505$). Однако, при оценивании госпитальной смертности в

целом, отмечено, что частота летальных исходов среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 выше, чем среди пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции.

Пациенты госпитализировались с различной степенью нарушения сознания от умеренного оглушения до глубокой комы. Уровень сознания оценивался при поступлении, на 5-е сутки и 7-е сутки стационарного пребывания. При поступлении среди пациентов основной группы и группы сравнения угнетение сознания до умеренного оглушения наблюдалось в 33,3% (n = 20); глубокое оглушение отмечалось в 18,3% (n = 11); сопор – в 1,7% (n = 1); глубокая кома в 10% (n = 6). При оценке уровня сознания пациентов исследования на 5-й день пребывания в стационаре умеренное оглушение наблюдалось в 10% (n = 6); глубокое оглушение – в 28,3% (n = 17); сопор – в 6,7% (n = 4); глубокая кома – в 11,7% (n = 7). На 7-е сутки у пациентов исследования отмечалось: умеренное оглушение – в 5% (n = 3); глубокое оглушение – в 11,7% (n = 7); сопор – в 8,3% (n = 5); глубокая кома – в 26,7% (n = 16).

В первые сутки пребывания в стационаре угнетение сознания до глубокой комы у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 было отмечено в 16,7% наблюдений; сопор – в 3,3%; глубокое оглушение встречалось в 23,3% наблюдений; умеренное оглушение – в 26,7%. На пятый день госпитализации угнетение сознания до глубокой комы отмечалось в 20% наблюдений; сопор – в 6,7%; глубокое оглушение отмечено в 40% наблюдений; умеренное оглушение – в 6,7%. На 7-е сутки угнетение сознания до умеренного оглушения отмечалось в 3,3%; глубокое оглушение – в 13,3%; сопор отмечен в 10%; угнетение сознания до глубокой комы – в 43,3% наблюдений.

Среди пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции угнетение сознания в первые сутки госпитализации до глубокой комы отмечалось в 3,3% наблюдений; глубокое оглушение – в 13,3%; умеренное оглушение – в 40%. Угнетение сознания до сопора в данной группе пациентов не наблюдалось. На 5-й день стационарного пребывания угнетение сознания до глубокой комы зафиксировано в 3,3%; сопор отмечался в 6,7% наблюдений; глубокое оглушение – в 16,7%; умеренное

оглушение – в 13,3%. На 7-е сутки умеренное оглушение отмечалось в 6,7%; глубокое оглушение – в 10%; сопор – в 6,7%; кома II – в 10% (Рисунок 5).

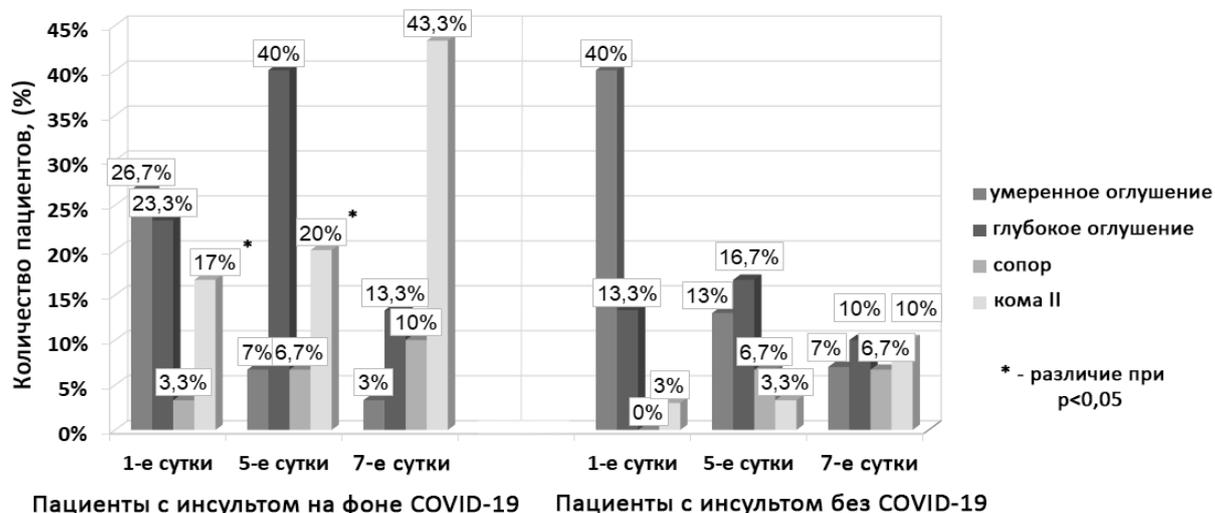


Рисунок 5 – Уровень сознания пациентов с инсультом

Таким образом, при анализе уровня сознания с первых до седьмых суток госпитализации у пациентов обеих групп исследования было выявлено выраженное угнетение сознания среди пациентов основной группы. Частота угнетения сознания до глубокой комы в первые и пятые сутки госпитализации выше среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 6 раз, чем у пациентов с инсультом без COVID-19 и в 4,3 раз выше на седьмые сутки ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ установил прямую взаимосвязь летальности с угнетением сознания в обеих группах исследования на первый день госпитализации в стационар ($r = 0,389$; $p < 0,01$), на 5-е сутки ($r = 0,589$; $p < 0,01$), на 7-е сутки ($r = 0,624$; $p < 0,01$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляция госпитальной летальности и степени нарушения сознания

Сутки	Признаки	R	p
1-е сутки	Уровень сознания среди пациентов основной группы	0,367	< 0,05
	Уровень сознания среди пациентов группы сравнения	0,456	< 0,05
	Уровень сознания среди пациентов обеих групп	0,389	< 0,01
5-е сутки	Уровень сознания среди пациентов основной группы	0,549	< 0,01
	Уровень сознания среди пациентов группы сравнения	0,561	< 0,01
	Уровень сознания среди пациентов обеих групп	0,586	< 0,01
7-е сутки	Уровень сознания среди пациентов основной группы	0,548	< 0,01
	Уровень сознания среди пациентов группы сравнения	0,674	< 0,01
	Уровень сознания среди пациентов обеих групп	0,624	< 0,01

Таким образом, у пациентов основной группы выраженное угнетение сознания в первые сутки стационарного лечения связано с нарастанием тяжести церебрального инсульта, осложняющегося развитием полиорганной недостаточности.

Оценка тяжести неврологической симптоматики по шкале NIHSS у пациентов с инсультом проводилась на первые, 5-е и 7-е сутки госпитализации. Среднее значение данного показателя на первые сутки госпитализации в обеих группах составляло в среднем $11,3 \pm 6,7$ баллов (Me – 10 баллов; минимум – 2 балла; максимум – 27 баллов). Среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 степень тяжести неврологической симптоматики в среднем составила $11,3 \pm 6,4$ баллов (Me – 10 баллов; минимум – 3 балла; максимум – 26 баллов). Сумма баллов у пациентов с инсультом без COVID-19 в первые сутки пребывания в стационаре составило $11,3 \pm 7,1$ баллов (Me – 10,5 баллов; минимум – 2 балла; максимум – 27 баллов). Из этого следует, что на момент госпитализации пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести неврологической симптоматики ($p = 0,923$).

При повторной оценке тяжести неврологической симптоматики, проведенной на 5-й день пребывания пациентов в стационаре, было выявлено, что среднее

значение в обеих группах исследования равнялось $15,0 \pm 8,1$ баллов (Ме – 15,0 баллов; минимум – 2 балла; максимум – 34 балла). Среди пациентов основной группы среднее значение составило $17,4 \pm 8,4$ баллов (Ме – 18,5 баллов; минимум – 2 балла; максимум – 34 балла). В группе сравнения среднее значение данного показателя составило $12,6 \pm 7,2$ баллов (Ме – 11,0 баллов; минимум – 2 балла; максимум – 26 баллов). При оценке тяжести неврологической симптоматики на 5-е сутки пребывания в стационаре по шкале NIHSS, выяснилось, что пациенты с инсультом на фоне COVID-19 имеют более тяжелую степень инсульта по сравнению с пациентами с инсультом без коронавирусной инфекции ($p < 0,05$).

На 7-е сутки исследования тяжесть неврологической симптоматики в среднем составила $15,5 \pm 9,0$ баллов (Ме – 13,5 баллов; минимум – 2 балла; максимум – 34 баллов) по шкале NIHSS. Среди пациентов основной группы среднее значение данного показателя составило $18,3 \pm 9,3$ баллов (Ме – 20,0 баллов; минимум – 2 баллов; максимум – 34 баллов). В группе сравнения среднее значение баллов составило $12,1 \pm 7,6$ баллов (Ме – 11,0 баллов; минимум – 2 балла; максимум – 26 баллов) (Рисунок 6).

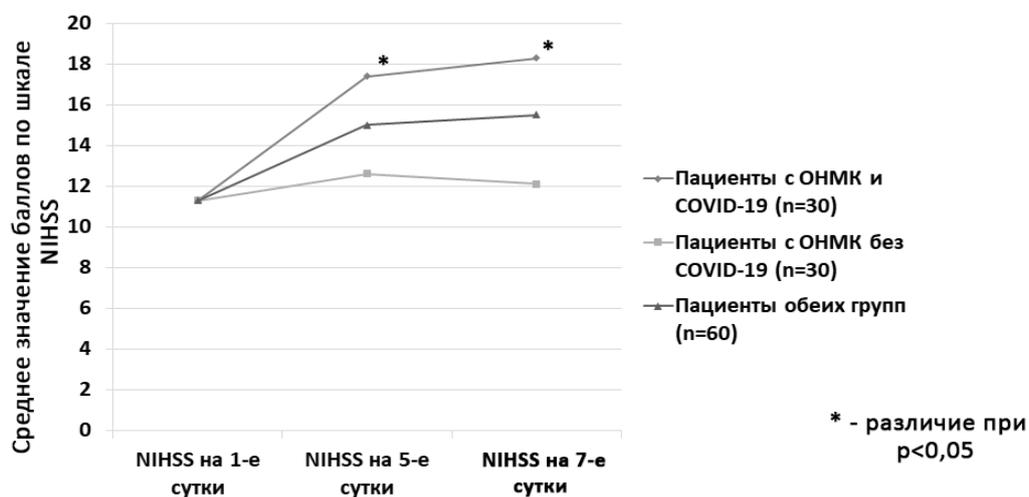


Рисунок 6 – Тяжесть неврологической симптоматики по шкале NIHSS у пациентов исследования

Таким образом, при оценке тяжести неврологической симптоматики по шкале NIHSS выяснилось, что пациенты с инсультом на фоне COVID-19 имеют

более тяжелую степень инсульта по сравнению с пациентами с инсультом без коронавирусной инфекции. Тяжесть инсульта на 5-е и на 7-е сутки стационарного лечения в 1,6 раз выше у пациентов основной группы ($p < 0,05$).

Среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечалось наибольшее число летальных исходов. В первые сутки госпитализации летальный исход среди пациентов основной группы и группы сравнения с тяжелой степенью NIHSS отмечался в 68,8% наблюдений. Из них в 72,7% – пациенты основной группы; в 27,3% – пациенты группы сравнения. Таким образом, частота летальных исходов в первые сутки стационарного лечения среди пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом выше в основной группе в 2,7 раз, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (Рисунок 7).

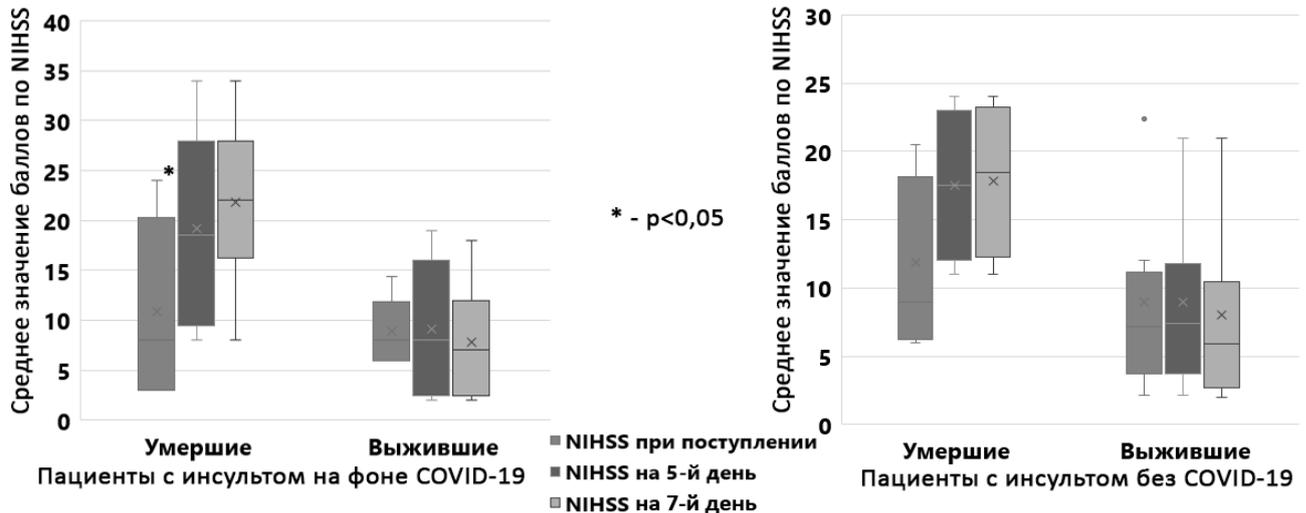


Рисунок 7 – Сравнительный анализ среди выживших и умерших пациентов с инсультом по шкале NIHSS

Установлена корреляционная связь значения степени тяжести инсульта, оцененной по шкале NIHSS с госпитальной летальностью среди пациентов с ОНМК на 5-й день ($r = -0,648$; $p < 0,01$) и на 7-й день пребывания в стационаре ($r = -0,773$; $p < 0,01$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляция госпитальной летальности и степени тяжести инсульта по шкале NIHSS

Сутки	Признаки	R	p
1-е сутки	у пациентов основной группы	-0,230	0,221
	у пациентов группы сравнения	-0,215	0,253
	у пациентов обеих групп	-0,206	0,114
5-е сутки	у пациентов основной группы	-0,650	< 0,01
	у пациентов группы сравнения	-0,553	< 0,01
	у пациентов обеих групп	-0,648	< 0,01
7-е сутки	у пациентов основной группы	-0,821	< 0,01
	у пациентов группы сравнения	-0,634	< 0,01
	у пациентов обеих групп	-0,773	< 0,01

Значение NIHSS на 7-е сутки госпитализации имеет статистически значимую взаимосвязь с летальным исходом среди пациентов основной группы ($p = 0,00004$). За тяжелую степень неврологического дефицита, оцененного по шкале NIHSS принимали 13 и более баллов, что позволяет оценить прогноз неблагоприятного исхода на госпитальном этапе у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с чувствительностью 95% и специфичностью 91% ($AUC = 0,96$) (Рисунок 8).

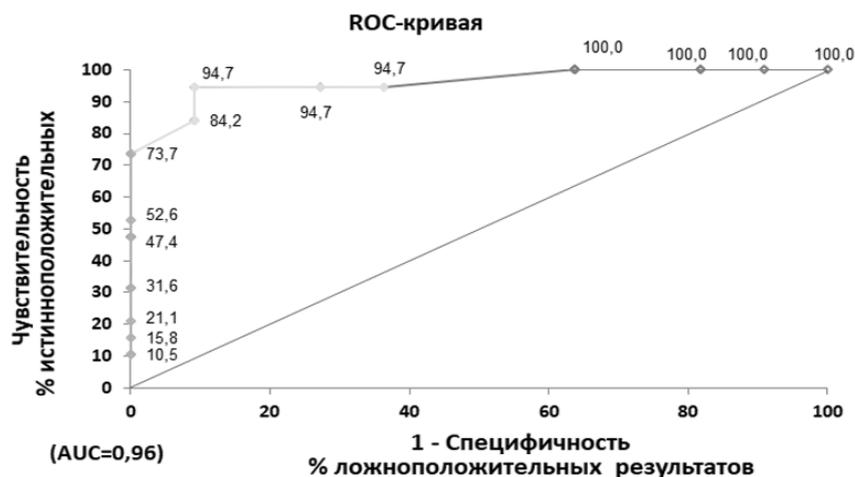


Рисунок 8 – ROC-кривая (AUC) прогностической модели летальности от степени NIHSS у пациентов с ОНМК и COVID-19

При проведении МСКТ головного мозга у пациентов с ОНМК оценивался размер очага инсульта с дальнейшим исследованием взаимосвязи объема ОНМК с развитием неблагоприятного исхода. У пациентов основной группы размер очага инсульта менее 10 см³ встречался в 6,7% наблюдений; размер очага от 10 до 30 см³ – в 50%; от 30 до 50 см³ – в 16,7%; размер очага более 50 см³ – в 26,7% наблюдений. У пациентов группы сравнения размер очага инсульта менее 10 см³ наблюдался в 33,3%; от 10 до 30 см³ – в 36,7%; от 30 до 50 см³ – в 13,3%; размер очага инсульта более 50 см³ – в 16,7% наблюдений.

Среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с размером очага церебрального инсульта менее 10 см³ летальный исход отмечался в 50% наблюдений; в 53,3% – с размером очага от 10 до 30 см³; в 80% – с размером очага от 30 до 50 см³; в 75% – с размером очага инсульта более 50 см³. В группе пациентов с инсультом без COVID-19 летальный исход у пациентов с размером церебрального инсульта менее 10 см³ отмечался в 20% наблюдений; в 9,1% – с размером от 10 до 30 см³; в 75% – с размером от 30 до 50 см³; в 40% – с размером более 50 см³ (Рисунок 9).

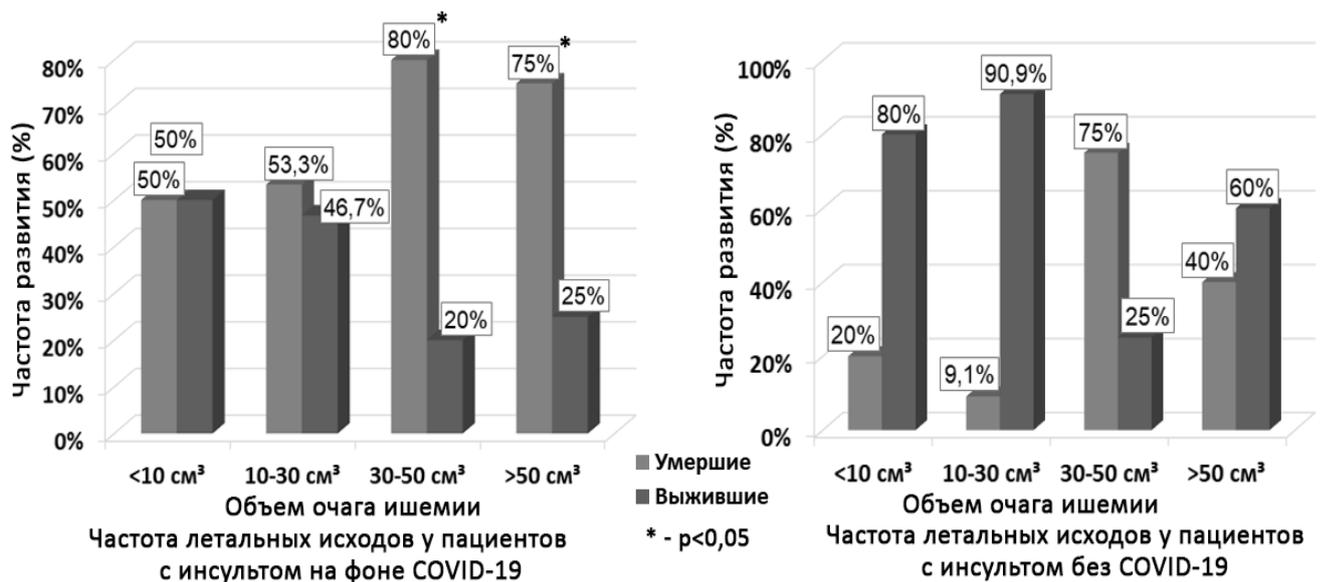


Рисунок 9 – Частота летальных исходов при разных объемах ишемии головного мозга у пациентов с инсультом

В результате анализа полученных данных отмечено, что частота развития неблагоприятного исхода у пациентов основной группы с размером очага ишемии

более 50 см³ в 2 раза выше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Это говорит о том, что обширный очаг поражения паренхимы головного мозга является предиктором развития летальных исходов среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 на госпитальном этапе.

Геморрагическая трансформация была отмечена в 20% наблюдений у пациентов основной группы и группы сравнения. Из них в 91,7% случаев в основной группе. В среднем геморрагическая трансформация развивалась у пациентов основной группы на 10,6±4-й день пребывания в стационаре (Ме – 11-й день; минимум – 3-й день; максимум – 17-й день). Среди пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции, у которых развилась геморрагическая трансформация, летальный исход зафиксирован в 81,8% наблюдений (Таблица 8).

Таблица 8 – Анализ влияния геморрагической трансформации на госпитальный исход у пациентов с инсультом (n = 60)

Группы	Госпитальный исход		Всего	p
	Умершие	Выжившие		
Основная группа	9 (81,8%) (47,4%)	2 (18,2%) (18,2%)	11 (100%) (36,7%)	$p < 0,05^*$
Группа сравнения	1 (100%) (12,5%)	0	1 (100%) (3,3%)	$p > 0,05$
Всего	10 (83,3%) (37%)	2 (16,7%) (6,1%)	12 (100%) (20%)	$p < 0,05^*$

Таким образом, развитие геморрагической трансформации у пациентов с церебральным инсультом является предиктором неблагоприятного исхода. Кроме того, по результатам полученных данных, у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 частота развития данного осложнения в 11 раз выше, чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции ($p < 0,05$).

При поступлении в стационар пациентам проводилась МСКТ легких. Было обнаружено, что среди пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (n = 50), в 16% (n = 8) наблюдений степень поражения легочной ткани соответствовала легкой форме пневмонии (КТ-1); в 56% (n = 28) – умеренной пневмонии (КТ-

2); в 18% (n = 9) – среднетяжелой пневмонии (КТ-3); в 10% (n = 5) – тяжелой форме пневмонии (КТ-4). При этом среди пациентов основной группы степень поражения легочной ткани соответствующей картине КТ-1 зафиксировано в 26,7% наблюдений; в 40% – соответствующей картине КТ-2; в 16,7% – соответствующей картине среднетяжелой пневмонии (КТ-3); в 16,7% – соответствующей картине КТ-4. Летальный исход среди пациентов, у которых обнаружена степень поражения легких, соответствующая картине КТ-1 отмечался в 25% наблюдений; в 66,7% – степень поражения соответствующая картине КТ-2; в 80% – степень поражения соответствующая картине КТ-4. Все пациенты с пневмонией соответствующей картине КТ-3 умерли на госпитальном этапе (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели исходов инсульта у пациентов основной группы с вирусной пневмонией

КТ-картина		Госпитальный исход		Всего	p
		Умершие	Выжившие		
КТ-1	Абс, %	2	6	8	0,256
		25% 10,5%	75% 54,5%	100% 26,7%	
КТ-2	Абс, %	8	4	12	0,004*
		66,7% 42,1%	33,3% 36,4%	100% 40%	
КТ-3	Абс, %	5	0	5	< 0,001*
		100% 26,3%	0	100% 16,7%	
КТ-4	Абс, %	4	1	5	< 0,001*
		80% 21,1%	20% 9,1%	100% 16,7%	
Всего	Абс, %	19	11	30	< 0,001*
		63,3% 100%	36,7% 100%	100% 100%	

В контрольной группе (пациенты с диагнозом COVID-19 без инсульта) КТ-картина соответствующая умеренной форме пневмонии (КТ-2) отмечена в 80% наблюдений; КТ-картина соответствующая среднетяжелой пневмонии (КТ-3) – в

20% наблюдений. В данной группе не было отмечено случаев поражения легочной ткани соответствующей картине КТ-1 и КТ-4. В контрольной группе не было отмечено летальных исходов.

Таким образом, частота развития неблагоприятного исхода зависит от степени тяжести вирусной пневмонии у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. У пациентов с поражением легочной ткани соответствующей картине КТ-4 частота летальных исходов выше в 8 раз, чем у пациентов со степенью поражения легочной ткани соответствующей картине КТ-1 ($p < 0,001$); в 2 раза выше, чем у пациентов с поражением легких, соответствующей картине КТ-2 ($p < 0,001$) и в 3,2 раза выше, по отношению к пациентам с поражением легочной ткани соответствующей картине КТ-3 ($p < 0,001$). Отсутствие летальных исходов в контрольной группе указывает на то, что развитие инсульта на фоне коронавирусной инфекции значительно ухудшает прогноз выживаемости среди пациентов.

Оценка артериального давления у пациентов с инсультом (основная группа и группа сравнения, $n = 60$) проводилась в день госпитализации, на 5-й день и 7-й день пребывания в стационаре. Среднее значение систолического АД в обеих группах исследования в день поступления в стационар составляло 151 ± 24 мм рт. ст. (Ме – 153 мм рт. ст., минимум – 90 мм рт. ст., максимум – 200 мм рт. ст.). Диастолическое АД в обеих группах исследования в день поступления в среднем составляло 85 ± 12 мм рт. ст. (Ме – 80 мм рт. ст., минимум – 60 мм рт. ст., максимум – 112 мм рт. ст.). У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 среднее значение систолического АД в первые сутки составляло 147 ± 29 мм рт. ст. (Ме – 145 мм рт. ст.; минимум – 90 мм рт. ст.; максимум – 200 мм рт. ст.); значение диастолического АД – 85 ± 15 мм рт. ст. (Ме – 80 мм рт. ст.; минимум – 60 мм рт. ст.; максимум – 112 мм рт. ст.). У пациентов с инсультом без COVID-19 среднее значение систолического АД составляло 154 ± 16 мм рт. ст. (Ме – 155 мм рт. ст.; минимум – 120 мм рт. ст.; максимум – 180 мм рт. ст.); значение диастолического АД – 84 ± 8 мм рт. ст. (Ме – 85 мм рт. ст.; минимум – 70 мм рт. ст.; максимум – 100 мм рт. ст.).

При оценке артериального давления на 5-й день пребывания в стационаре среднее значение систолического АД в обеих группах составило 134 ± 14 мм рт. ст.

(Ме – 135 мм рт. ст.; минимум – 90 мм рт. ст.; максимум – 160 мм рт. ст.). Среднее значение диастолического АД на 5-й день равнялось 78 ± 9 мм рт. ст. (Ме – 75 мм рт. ст.; минимум – 60 мм рт. ст.; максимум – 100 мм рт. ст.). В основной группе значение систолического АД на 5-й день пребывания в стационаре в среднем достигало 130 ± 17 мм рт. ст. (Ме – 130 мм рт. ст.; минимум – 90 мм рт. ст.; максимум – 160 мм рт. ст.). Значение диастолического АД в среднем составило 77 ± 10 мм рт. ст. (Ме – 75 мм рт. ст.; минимум – 60 мм рт. ст.; максимум – 100 мм рт. ст.). В группе сравнения значения систолического и диастолического давления составили в среднем 138 ± 8 мм рт. ст. (Ме – 138 мм рт. ст.; минимум – 120 мм рт. ст.; максимум – 160 мм рт. ст.) и 79 ± 7 мм рт. ст. (Ме – 75 мм рт. ст.; минимум – 70 мм рт. ст.; максимум – 95 мм рт. ст.) соответственно.

На 7-е сутки среднее значение систолического артериального давления в основной группе и группе сравнения составило 113 ± 9 мм рт. ст. (Ме – 115 мм рт. ст.; минимум – 55 мм рт. ст.; максимум – 90 мм рт. ст.). Значение диастолического артериального давления в среднем составило 69 ± 9 мм рт. ст. (Ме – 70 мм рт. ст.; минимум – 55 мм рт. ст.; максимум – 90 мм рт. ст.). У пациентов с основной группы значение систолического АД составило 104 ± 17 мм рт. ст. (Ме – 100 мм рт. ст.; минимум – 85 мм рт. ст.; максимум – 145 мм рт. ст.). Значение диастолического АД составило 65 ± 8 мм рт. ст. (Ме – 60 мм рт. ст.; минимум – 55 мм рт. ст.; максимум – 90 мм рт. ст.). У пациентов группы сравнения значение систолического АД составило 122 ± 17 мм рт. ст. (Ме – 130 мм рт. ст.; минимум – 90 мм рт. ст.; максимум – 140 мм рт. ст.). Значение диастолического АД составило в среднем 73 ± 8 мм рт. ст. (Ме – 70 мм рт. ст.; минимум – 55 мм рт. ст.; максимум – 90 мм рт. ст.) (Рисунок 10).

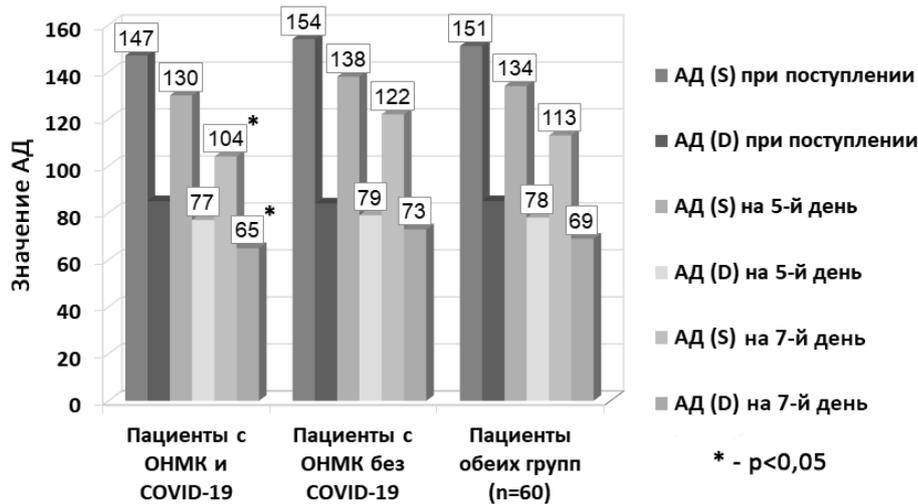


Рисунок 10 – Средние показатели систолического и диастолического давления у пациентов основной группы и группы сравнения

При проведении корреляционного анализа было отмечено влияние значений систолического ($r = 0,710$; $p < 0,01$) и диастолического ($r = 0,593$; $p < 0,01$) давления на 7-е сутки госпитализации на развитие летальных исходов среди пациентов основной группы (Таблица 10).

Таблица 10 – Корреляция госпитальной летальности со значениями артериального давления у пациентов с инсультом на фоне COVID-19

Сутки	Признаки	R	p
1-е сутки	Систолическое АД	-0,040	0,834
	Диастолическое АД	0,078	0,683
5-е сутки	Систолическое АД	-0,121	0,524
	Диастолическое АД	-0,046	0,808
7-е сутки	Систолическое АД	0,710	< 0,01
	Диастолическое АД	0,593	< 0,01

Частота сердечных сокращений (ЧСС) оценивалась у пациентов с ОНМК (основная группа и группа сравнения, $n = 60$) в день поступления, на 5-е сутки и 7-е сутки. Среднее значение ЧСС в первые сутки в обеих группах составляло 77 ± 9 уд/мин (Ме – 75 уд/мин; минимум – 63 уд/мин; максимум – 115 уд/мин). В основной группе среднее значение ЧСС в день госпитализации составляло 80 ± 10 уд/мин (Ме

– 78 уд/мин; минимум – 63 уд/мин; максимум – 115 уд/мин). Среди пациентов группы сравнения значение ЧСС в первые сутки составляло в среднем 75 ± 7 уд/мин (Ме – 74 уд/мин; минимум – 67 уд/мин; максимум – 100 уд/мин).

На 5-е сутки госпитализации среднее значение ЧСС в обеих группах составило 81 ± 9 уд/мин (Ме – 77 уд/мин; минимум – 70 уд/мин; максимум – 110 уд/мин). Среди пациентов основной группы – 85 ± 10 уд/мин (Ме – 84 уд/мин; минимум – 70 уд/мин; максимум – 110 уд/мин). У пациентов группы сравнения – 77 ± 6 уд/мин (Ме – 75 уд/мин; минимум – 70 уд/мин; максимум – 96 уд/мин).

На 7-е сутки среднее значение ЧСС в обеих группах составило 87 ± 14 уд/мин (Ме – 81 уд/мин; минимум – 67 уд/мин; максимум – 115 уд/мин). У пациентов основной группы – 93 ± 15 уд/мин (Ме – 98 уд/мин; минимум – 68 уд/мин; максимум – 115 уд/мин). У пациентов группы сравнения – 80 ± 11 уд/мин (Ме – 77 уд/мин; минимум – 67 уд/мин; максимум – 102 уд/мин).

В группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечалось повышение среднего значения ЧСС в течение наблюдения. При этом ЧСС пациентов основной группы выше, чем у пациентов группы сравнения в первые сутки госпитализации ($p < 0,05$), на 5-е сутки ($p < 0,05$) и на 7-е сутки ($p < 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ показал, что летальные исходы на госпитальном этапе коррелируют со значением ЧСС в день госпитализации ($r = -0,395$; $p < 0,05$); на 5-е сутки ($r = -0,638$; $p < 0,01$) и 7-е сутки ($r = -0,657$; $p < 0,01$) у пациентов основной группы (Таблица 11).

Таблица 11 – Корреляция госпитальной летальности с повышенной частотой сердечных сокращений у пациентов с инсультом

Сутки	Признаки	R	p
1	2	3	4
1-е сутки	ЧСС у пациентов основной группы	-0,395	< 0,05
	ЧСС у пациентов группы сравнения	0,336	0,070
	ЧСС у пациентов обеих групп	-0,192	0,141

1	2	3	4
5-е сутки	ЧСС у пациентов основной группы	-0,638	< 0,01
	ЧСС у пациентов группы сравнения	-0,306	0,100
	ЧСС у пациентов обеих групп	-0,589	< 0,01
7-е сутки	ЧСС у пациентов основной группы	-0,657	< 0,01
	ЧСС у пациентов группы сравнения	-0,837	< 0,01
	ЧСС у пациентов обеих групп	-0,764	< 0,01

Оценивалось влияние проведения ИВЛ на развитие неблагоприятного исхода в основной группе и группе сравнения ($n = 60$). На госпитальном этапе подключение к аппарату ИВЛ было отмечено в 53,3% наблюдений. Из них в 62,5% ($n = 20$) наблюдений – пациенты с инсультом на фоне COVID-19; в 37,5% ($n = 12$) – с инсультом без COVID-19. Среди пациентов обеих групп летальные исходы отмечались в 84,4% наблюдений. Случаи летальных исходов у пациентов основной группы отмечены в 95% наблюдений, в группе сравнения – в 66,7%. Таким образом, частота летальных исходов среди пациентов основной группы в 2 раза выше ($p < 0,001$), чем у пациентов группы сравнения.

Проводилась оценка уровня сатурации гемоглобина кислородом (SaO_2), а также степени дыхательной недостаточности у пациентов основной группы и группы сравнения. Уровень сатурации у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в среднем составлял $75,9 \pm 11\%$ (Me – 76,5%; минимум – 59%; максимум – 97%). Значение SaO_2 у пациентов с инсультом без COVID-19 в среднем составляло $93,9 \pm 2,9\%$ (Me – 95%; минимум – 89%; максимум – 98%). Острая дыхательная недостаточность (ОДН) первой степени обнаружена в 6,7% наблюдений среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19; ОДН второй степени – в 46,7%; ОДН третьей степени – в 40%. В группе пациентов с инсультом без COVID-19 ОДН первой степени отмечалась в 30% наблюдений; ОДН второй степени – в 13,3%. Случаев ОДН третьей степени среди пациентов группы сравнения не было (Рисунок 11).

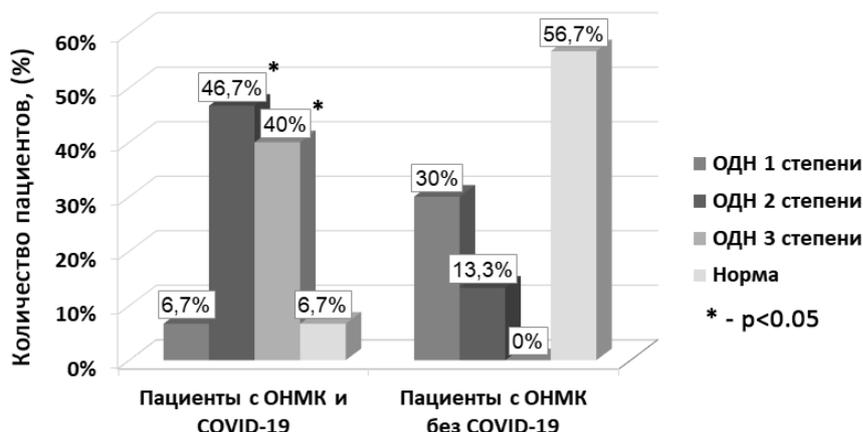


Рисунок 11 – Степени острой дыхательной недостаточности у пациентов с инсультом

Уровень сатурации гемоглобина кислородом у умерших пациентов основной группы в среднем составлял $72,5 \pm 11,7\%$ (Ме – 70%; минимум – 59%; максимум – 97%). Среди умерших пациентов группы сравнения уровень SaO₂ составлял в среднем – $94,3 \pm 2,5\%$ (Ме – 95,5%; минимум – 91%; максимум – 97%).

Среди пациентов основной группы с ОДН первой степени летальные исходы отмечались в 50% наблюдений; в 35,7% – с ОДН второй степени; в 91,7% – с ОДН третьей степени. В группе сравнения среди пациентов с ОДН первой степени летальные исходы отмечались в 33,3% наблюдений. При этом не было отмечено случаев летальных исходов среди пациентов с ОДН второй степени (Рисунок 12).

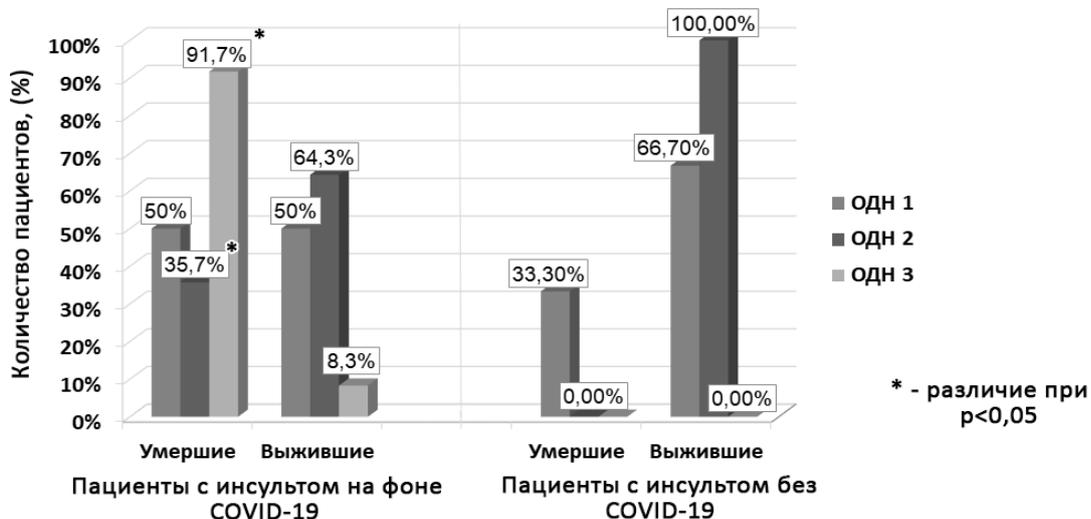


Рисунок 12 – Госпитальные исходы у пациентов с ОНМК с острой дыхательной недостаточностью

При проведении корреляционного анализа была обнаружена взаимосвязь между уровнем сатурации гемоглобина кислородом и госпитальным исходом среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 ($r = 0,410$; $p < 0,01$). Кроме того, частота развития неблагоприятного исхода среди пациентов основной группы с острой дыхательной недостаточностью выше, чем среди пациентов группы сравнения в 5,3 раза ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты с церебральным инсультом на фоне коронавирусной инфекции имеют повышенный риск развития острой дыхательной недостаточности в стадии декомпенсации, что усугубляет течение клиники и повышает вероятность летального исхода. В свою очередь у пациентов с инсультом без COVID-19 наличие дыхательной недостаточности не влияло на уровень смертности в данной группе исследования.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что пациенты с инсультом на фоне COVID-19 имеют более тяжелую клиническую картину по сравнению с пациентами с инсультом без коронавирусной инфекции.

Наличие коморбидной патологии у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 является предиктором повторных сосудистых катастроф, таких как острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и повторный инсульт, с развитием неблагоприятного исхода в ранние сроки госпитализации.

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 9,5 раз чаще развивался синдром полиорганной недостаточности ($p < 0,001$). При этом развитие СПОН отмечалось у всех умерших пациентов основной группы.

Анализ динамики уровня сознания с момента поступления до выписки показал, что у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 угнетение сознания до глубокой комы в первые сутки стационарного лечения в 6 раз выше, чем у пациентов с инсультом без COVID-19 ($p < 0,05$). Быстрое угнетение сознания, которое осложняется развитием СПОН и тяжелым течением инсульта в ранние сроки госпитализации, является предиктором развития летального исхода в группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19.

При поступлении все пациенты с инсультом были сопоставимы по степени тяжести неврологической симптоматики, оцененной по шкале NIHSS. Выяснилось,

что у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 степень инсульта на 5-й и 7-й день госпитализации была в 1,6 раз тяжелее, чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции ($p < 0,05$). При этом частота летальных исходов с тяжелым течением инсульта по шкале NIHSS выше в основной группе пациентов в 2,7 раз ($p < 0,05$).

Летальный исход отмечался в 2 раза чаще среди пациентов основной группы с размером очага инсульта более 50 см³. При этом частота развития обширных инсультов была выше среди пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Среди пациентов основной группы частота развития геморрагической трансформации в 11 раз выше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). В 81,8% наблюдений среди пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции, у которых наблюдалось развитие геморрагической трансформации, отмечался летальный исход на госпитальном этапе.

Тяжелые формы коронавирусной пневмонии с объемом поражения легочной ткани более 50% в 8 раз повышает риск летальных исходов у пациентов с ОНМК ($p < 0,001$).

3.2 Результаты исследования гемостаза и провоспалительных цитокинов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции

Проводилось изучение показателей гемостаза и уровня провоспалительных цитокинов среди пациентов исследования. При поступлении и в динамике оценивались показатели гемостаза: уровень тромбоцитов, D-димера, антитромбина III; а также провоспалительных цитокинов – интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10), фактор некроза опухоли (ФНО). Также проводился анализ содержания иммуноглобулина G (IgG). Точками исследования были 1-й, 3-й, 7-й день госпитализации.

Уровень тромбоцитов при поступлении у пациентов всех групп был в пределах нормы. Достоверно значимых различий между группами за весь период наблюдения не отмечалось. У пациентов группы с инсультом на фоне коронавирусной инфекции отмечена тенденция к снижению уровня тромбоцитов (от $229 \pm 95,8 \times 10^9/\text{л}$ при поступлении, до $213,8 \pm 93,4 \times 10^9/\text{л}$ на 7-е сутки). У пациентов с инсультом без COVID-19 значимых изменений показателя не выявлено, уровень тромбоцитов был в пределах нормы и в среднем за весь период наблюдения составлял $252,6 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Значение тромбоцитов у пациентов с инсультом ($n 180-320 \times 10^9/\text{л}$; $M \pm m$; Me ; $Q25\%/75\%$)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); $n = 30$	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); $n = 30$	Вся выборка ($n = 60$)	p
Уровень тромбоцитов на 1-е сутки	$229 \pm 95,8$; 220 158,7/280	$250,2 \pm 121$; 239,5 156,8/298,7	$239,6 \pm 108,8$; 230,5 158,5/280	0,641
Уровень тромбоцитов на 3-и сутки	$224,1 \pm 89,4$; 220 157/288	254 ± 119 ; 236,5 162,5/285,3	$239 \pm 105,5$; 222 157,8/283,3	0,584
Уровень тромбоцитов на 7-е сутки	$213,8 \pm 93,4$; 188,5 155/258,7	$259,6 \pm 120,3$; 245,5 175,3/324,3	$236,7 \pm 109,2$; 214,5 161/279,3	0,114

Таким образом, значение тромбоцитов у пациентов обеих групп было в пределах нормы, однако отмечена тенденция к снижению данного показателя у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. При этом в 16,7% наблюдений у таких пациентов была тяжелая форма коронавирусной пневмонии с объемом поражения легочной ткани 50–75% (КТ-3) и больше 75% (КТ-4); в 66,7% – тяжелая степень инсульта по NIHSS более 15 баллов и в 63,3% – развитие СПОН.

Средние сроки развития СПОН в основной группе составили 6 ± 2 дней, средние сроки летального исхода составили 8 ± 5 дней. Известно, что в основе СПОН

лежит развитие ДВС-синдрома, ключевыми стадиями которого являются как гипер-, так и гипокоагуляция. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и в дальнейшем с развившимся СПОН уже в конце первой недели наблюдались проявления дисбаланса в системе гемостаза, которые характеризовались тенденцией к снижению уровня тромбоцитов. При этом прогрессирование инфекции COVID-19 и нарастание общего иммунно-воспалительного ответа приводит к увеличению активации тромбоцитарного звена, и, следовательно, к его дальнейшему истощению. Таким образом, чем тяжелее течение инфекционного процесса, тем более выражена тромбоцитопения.

При оценке уровня тромбоцитов у выживших и умерших пациентов основной группы и группы сравнения среднее значение показателя составило $213,6 \times 10^9/\text{л}$ у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и $295,5 \times 10^9/\text{л}$ у умерших пациентов с инсультом без COVID-19. У выживших пациентов основной группы среднее значение уровня тромбоцитов составило $237,2 \times 10^9/\text{л}$; а у выживших пациентов группы сравнения – $239,7 \times 10^9/\text{л}$. При этом показатель тромбоцитов у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 был меньше в 1,5 раза по сравнению с уровнем данного маркера у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции ($201,3 \pm 85 / 312 \pm 171,2 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,05$).

У умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 была отмечена тенденция к снижению уровня тромбоцитов от момента госпитализации до 7-го дня стационарного пребывания (от $217 \pm 77,8 \times 10^9/\text{л}$ до $201,3 \pm 85 \times 10^9/\text{л}$). У выживших пациентов основной группы отмечалась тенденция к снижению данного маркера с момента поступления до 7-го дня госпитализации (от $249,6 \pm 122,4 \times 10^9/\text{л}$ до $235,4 \pm 107,1 \times 10^9/\text{л}$). Среди умерших пациентов с инсультом без COVID-19 отмечалось изменение уровня тромбоцитов от $287,5 \pm 101,6 \times 10^9/\text{л}$, до $312 \pm 171,2 \times 10^9/\text{л}$, с момента госпитализации до 7-го дня стационарного лечения. У выживших пациентов группы сравнения отмечалось изменение данного маркера от $236,6 \pm 126,8 \times 10^9/\text{л}$ до $240,6 \pm 93,7 \times 10^9/\text{л}$ (Таблица 13).

Таблица 13 – Значение тромбоцитов у умерших и выживших пациентов с инсультом (n 180-320 \times 10⁹/л; $M \pm m$; Me ; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); $n = 30$		Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); $n = 30$		p
	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	
Уровень тромбоцитов на 1-е сутки	217 \pm 77,8; 221; 155/274	249,6 \pm 122,4; 207; 160/333	287,5 \pm 101,6; 272,5; 207,3/333,8	236,6 \pm 126,8 ; 219,5; 145/266,5	0,629
Уровень тромбоцитов на 3-и сутки	222,7 \pm 85,7; 221; 168/284	226,6 \pm 99,8; 170; 157/300	287 \pm 135; 270,5; 173/331	241,9 \pm 113,7 ; 211; 162,5/273,5	0,567
Уровень тромбоцитов на 7-е сутки	201,3 \pm 85; 182; 155/254	235,4 \pm 107,1; 198; 159/273	312 \pm 171,2; 272; 185,5/395,8	240,6 \pm 93,7; 234,5; 171,5/299,5	0,727

Таким образом, у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 к 7-м суткам отмечалась тенденция к снижению уровня тромбоцитов, что является следствием гиперактивации тромбоцитарного звена в ответ на влияние SARS-CoV-2 и течение острого инсульта, с последующим развитием тромбоцитопении.

Среднее значение уровня D-димера в группах исследования составило 6,2 мг/л, что превышает норму в 11,3 раз. Среднее значение данного показателя в основной группе составило 9,8 мг/л, что превышало норму в 17,8 раз. В группе сравнения среднее значение уровня D-димера составило 2,6 мг/л, что выше нормального значения в 4,7 раз. В группе пациентов с коронавирусной инфекцией без инсульта, показатель D-димера составил в среднем 10,2 \pm 2,8 мг/л ($Me - 9,7$ мг/л).

Достоверные различия во всех точках наблюдения получены при анализе уровня показателя D-димера в основной группе и группе сравнения ($p < 0,001$). Значение этого показателя у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 3 раза выше на 1-е сутки (7,8 \pm 7/2,3 \pm 1,8 мг/л), в 3,8 раз на 3-и сутки (10,4 \pm 10/2,7 \pm 2,6 мг/л) и в 3,7 раз на 7-е сутки (11,2 \pm 9/3 \pm 3 мг/л) (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели уровня D-димера у пациентов с инсультом (n 0,00–0,55 мг/л; M ± m; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Вся выборка (n = 60)	p
Уровень D-димера на 1-е сутки	7,8±7; 6,8 3,7/8	2,3±1,8; 2 0,7/3,5	5±5,7; 3,6 1,8/7	< 0,001*
Уровень D-димера на 3-и сутки	10,4±10; 8 5,7/9	2,7±2,6; 1,1 1/5,1	6,6±8,2; 5,4 1,1/8,1	< 0,001*
Уровень D-димера на 7-е сутки	11,2±9; 9 6,4/10,8	3±3; 1,2 1/6	7,1±8; 6,2 1,2/9,1	< 0,001*

При данных достоверных различиях прослеживается динамика к повышению среднего значения показателя в двух сравниваемых группах (Рисунок 13).

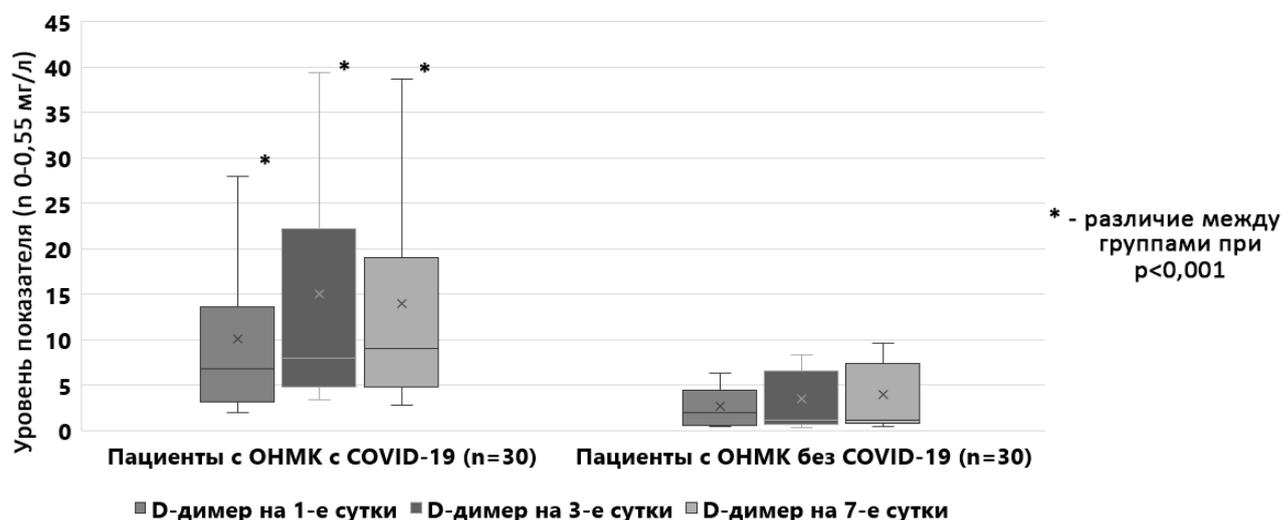


Рисунок 13 – Сравнительный анализ уровня D-димера у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19

В группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19 среднее значение уровня D-димера на 3-и сутки превышало среднее значение данного показателя на 1-е сутки в 1,3 раза (10,4±10/7,8±7 мг/л) (p < 0,05); уровень D-димера на 7-е сутки был

выше в 1,4 раза выше, чем на 1-е сутки ($11,2 \pm 9/7,8 \pm 7$ мг/л) ($p < 0,001$). В группе сравнения уровень D-димера на 3-и сутки был сопоставим со средним значением данного показателя на 1-е сутки ($2,7 \pm 2,6/2,3 \pm 1,8$ мг/л) ($p > 0,05$); уровень D-димера на 7-е сутки был выше в 1,3 раза, чем на 1-е сутки ($3 \pm 3/2,3 \pm 1,8$ мг/л) ($p > 0,05$). Несмотря на незначительную разницу между средними значениями показателей в обеих группах, разброс максимальных значений D-димера в основной группе и группе сравнения в разные точки исследования дает представление о существенной разнице уровня D-димера среди пациентов с COVID-19 и без коронавирусной инфекции.

Выявлены значимые различия между умершими пациентами основной группы и группы сравнения. Уровень D-димера у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 был в 2,7 раза выше на первые сутки ($9,2 \pm 8,2/3,4/1,7$ мг/л), в 2 раза выше на третьи сутки ($12,8 \pm 12/6,6 \pm 1,5$ мг/л) и 7-е сутки ($13,8 \pm 10,5/7,5 \pm 1,7$ мг/л) ($p < 0,001$).

При оценке уровня D-димера среди умерших и выживших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 выявлены значимые различия. Так уровень D-димера у умерших пациентов превышал в 1,7 раз ($9,2 \pm 8,2/5,2 \pm 2,3$ мг/л) при поступлении в стационар; в 2 раза на 3-и ($12,8 \pm 12/6,4 \pm 1,7$ мг/л) и на 7-е сутки ($13,8 \pm 10,5/6,7 \pm 2,2$ мг/л) ($p < 0,001$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели уровня D-димера у умерших и выживших пациентов с ОНМК (n 0,00–0,55 мг/л; $M \pm m$; Me ; $Q25\%/75\%$)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); $n = 30$		Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); $n = 30$		p
	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	
1	2	3	4	5	6
Уровень D-димера на 1-е сутки	$9,2 \pm 8,2$; 7,5; 4,1/8,4	$5,2 \pm 2,3$; 6,2; 2,7/7	$3,4 \pm 1,7$; 3,1; 2,4/4,8	$1,9 \pm 1,7$; 1,1; 0,5/3,1	< 0,001*

1	2	3	4	5	6
Уровень D-димера на 3-и сутки	12,8±12; 8,2; 7,5/11,4	6,4±1,7; 6,1; 4,7/8,1	6,6±1,5; 6; 5,3/8,3	1,3±1; 1,1; 0,9/1,6	< 0,001*
Уровень D-димера на 7-е сутки	13,8±10,5; 9,3; 8,8/12,5	6,7±2,2; 6,9; 4,6/8,6	7,5±1,7; 6,6; 6,2/9,1	1,3±0,8; 1,1; 0,9/1,4	< 0,001*

При этом отмечена динамика повышения среднего значения показателя D-димера у умерших пациентов основной группы и группы сравнения.

Среди умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 среднее значение показателя D-димера на 3-и сутки превышало среднее значение данного показателя на 1-е сутки в 1,4 раза (12,8±12/9,2±8,2 мг/л) ($p < 0,05$); уровень D-димера на 7-е сутки в среднем был выше в 1,5 раза выше, чем на 1-е сутки (13,8±10,5 / 9,2±8,2 мг/л) ($p < 0,05$). При этом среднее значение уровня D-димера среди умерших пациентов основной группы превышало среднее значение данного показателя среди выживших пациентов в 1,8 раза на 1-е сутки (9,2±8,2/5,2±2,3 мг/л) ($p < 0,05$); в 2 раза на 3-и сутки (12,8±12/6,4±1,7 мг/л) ($p < 0,05$); в 2,1 раза на 7-е сутки (13,8±10,5 / 6,7±2,2 мг/л) ($p < 0,05$).

У умерших пациентов группы сравнения среднее значение уровня D-димера на 3-и сутки в 2 раза превышало значение данного показателя на 1-е сутки (6,6±1,5/3,4±1,7 мг/л) ($p < 0,05$); среднее значение D-димера на 7-е сутки был выше в 2,2 раза, чем на 1-е сутки (7,5±1,7/3,4±1,7 мг/л) ($p < 0,05$). Среднее значение D-димера среди умерших пациентов с инсультом без COVID-19 превышало среднее значение данного показателя среди выживших пациентов в 1,7 раза на 1-е сутки (3,4±1,7/1,9±1,7 мг/л) ($p < 0,05$); в 5 раз на 3-и сутки (6,6±1,5/1,3±1 мг/л) ($p < 0,05$); в 5,8 раз на 7-е сутки (7,5±1,7/1,3±0,8 мг/л) ($p < 0,05$) (Рисунок 14).

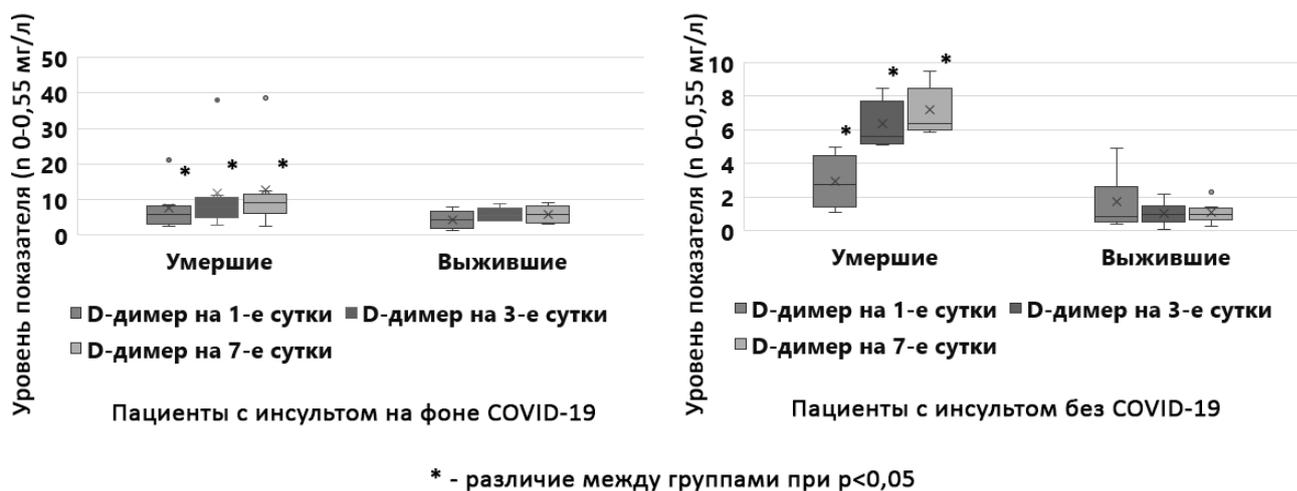


Рисунок 14 – Сравнительный анализ уровня D-димера среди умерших пациентов с инсультом

К исходу первых суток госпитализации у пациентов обеих групп отмечался высокий уровень D-димера (у пациентов основной группы – в 14,1 раза выше нормы; в группе сравнения – в 4,1 раза выше нормы). При этом у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 среднее значение показателя в динамике на 7-е сутки было уже в 20,4 раза выше нормы. Повышенный уровень D-димера определяется при прогрессирующих органических повреждениях сердечно-сосудистой системы с развитием таких патологий, как острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА. Значительное превышение уровня данного показателя у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 свидетельствует о явлениях дисбаланса в системе гемостаза, о прогрессирующем течении иммуно-воспалительных реакций и, как следствие, формировании явлений ДВС-синдрома с развитием органических повреждений (СПОН). Повышенный уровень D-димера отмечался в 2 раза чаще у умерших пациентов основной группы. Развитие СПОН отмечалось в 94,7% наблюдений среди таких пациентов, среднее значение показателя D-димера составило 10,4 мг/л.

Оценка содержания показателя антитромбина III в динамике проводилась у пациентов с ОНМК. При поступлении и в динамике уровень данного маркера был в пределах нормы во всех группах исследования. Однако в группе пациентов с ин-

сультотом на фоне COVID-19 отмечалась тенденция к снижению уровня антитромбина III (от $92 \pm 3,7\%$ при поступлении, до $84,4 \pm 5,3\%$ на 7-е сутки). Уровень антитромбина III у пациентов с инсультом без COVID-19 во всех точках наблюдения оставался в пределах нормы и составил в среднем $90,1\%$. Уровень антитромбина III у пациентов с COVID-19 без инсульта в среднем составлял $109,2 \pm 22,3\%$ (Me – 112% ; минимум – $72,9\%$; максимум – $139,7\%$). Достоверные различия между группами по уровню антитромбина III отмечались между основной группой и группой сравнения на 3-и и 7-е сутки ($p < 0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Показатели уровня антитромбина III у пациентов с инсультом (n 80-120%; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Вся выборка (n = 60)	p
Уровень антитромбина III на 1-е сутки	$92 \pm 3,7$; 90,8; 88,9/95,3	$93,1 \pm 4,1$; 93,6; 89,5/96,2	$92,5 \pm 3,8$; 92,8; 89,3/95,8	0,264
Уровень антитромбина III на 3-и сутки	$88,5 \pm 4,1$; 87,4; 86,1/90,3	$90,6 \pm 3,7$; 90,7; 87,8/93,7	$89,5 \pm 4$; 88,1; 86,7/92,9	0,020*
Уровень антитромбина III на 7-е сутки	$84,4 \pm 5,3$; 83,6; 80,1/86,8	$88,7 \pm 4,2$; 89; 85,2/93,2	$86,5 \pm 5,2$; 86,2; 82,4/90,4	0,001*

При таких достоверных различиях прослеживается динамика снижения среднего значения показателя в двух сравниваемых группах, однако уровни антитромбина III в разных точках исследования были сопоставимы между собой как в основной группе, так и группе сравнения (Рисунок 15).

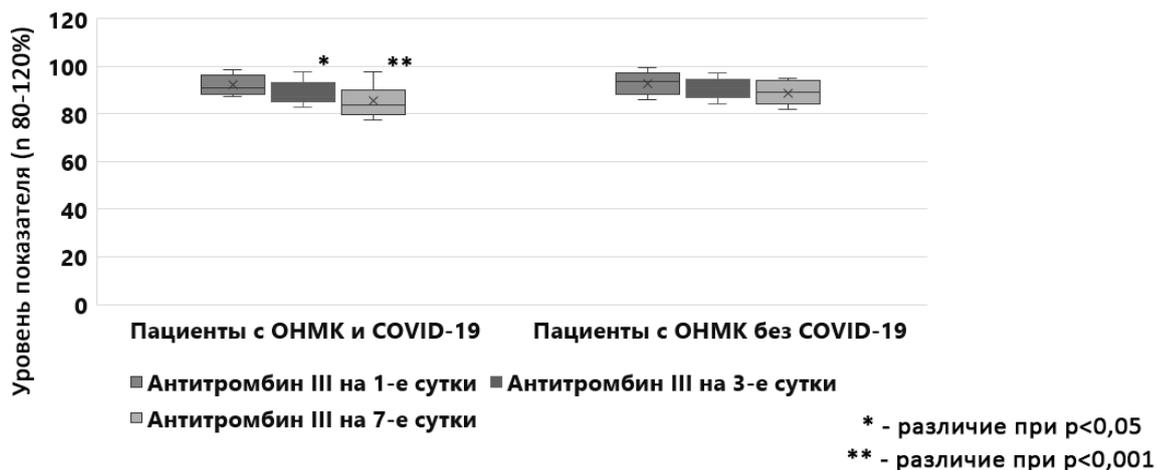


Рисунок 15 – Сравнительный анализ уровня антитромбина III у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19

Таким образом, уровень антитромбина III у пациентов основной группы и группы сравнения был в пределах нормы, однако была отмечена тенденция к снижению данного маркера у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. Антитромбин III является главным компонентом противосвертывающей системы крови. Тенденция к снижению данного показателя свидетельствует о явлениях истощения противосвертывающих компонентов крови под влиянием SARS-COV-2, что в свою очередь приводит к прогрессированию патологии гемостаза, развитию ДВС-синдрома и, как следствие, к неблагоприятному исходу. У умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 наблюдалось снижение показателя антитромбина III (от $92,1 \pm 3,9\%$ при поступлении, до $82,8 \pm 4,9\%$ на 7-е сутки) ($p < 0,001$). У умерших пациентов группы сравнения также отмечалось снижение антитромбина III, однако показатель оставался в пределах нормы (от $92 \pm 3,4\%$ при поступлении, до $86,2 \pm 3\%$ на 7-е сутки) ($p < 0,001$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатель антитромбина III у умерших и выживших пациентов с инсультом (80-120%; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30		Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30		p
	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	
Уровень антитромбина III на 1-е сутки	92,1 \pm 3,9; 91,2; 88/95,3	91,6 \pm 3,3; 90,1; 89,3/94,5	92 \pm 3,4; 92,4; 89/95	93,5 \pm 4,3; 95,1; 89,6/96,5	0,457
Уровень антитромбина III на 3-и сутки	87,8 \pm 4,2; 86,7; 84,5/89,7	89,6 \pm 3,8; 88; 87,1/91,3	88,8 \pm 2,9; 89,3; 86,8/91,3	91,2 \pm 3,7; 91,7; 87,8/94,3	0,006*
Уровень антитромбина III на 7-е сутки	82,8 \pm 4,9; 82; 79,8/86,1	87,2 \pm 5; 86,4; 84,1/89,1	86,2 \pm 3; 86; 84,9/88,1	89,6 \pm 4,2; 90,3; 85,4/93,5	0,001*

Таким образом, снижение показателя антитромбина III у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 может свидетельствовать о нарушениях в противосвертывающей системе крови, в результате чего у таких пациентов формируется гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома, что в свою очередь может стать причиной летального исхода.

Проводилась оценка лабораторных показателей у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). СПОН развился в 35% (n = 21) наблюдений. Среди основной группы наличие СПОН отмечалось в 90,5% (n = 19); среди группы сравнения – в 9,5% (n = 2) наблюдений. Все пациенты основной группы со СПОН умерли на госпитальном этапе.

Во всех точках исследования уровень тромбоцитов среди пациентов со СПОН и пациентов без СПОН оставался в пределах нормы. Однако среди пациентов, у которых развивалась полиорганная недостаточность, наблюдалась тенденция к снижению данного показателя (с $247,6 \pm 115,6 \times 10^9/\text{л}$ на первые сутки, до $241,8 \pm 126,7 \times 10^9/\text{л}$ на 7-е сутки). Среднее значение уровня тромбоцитов у пациентов без СПОН во все дни исследования составляло $235,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что пациенты со СПОН и без СПОН сопоставимы по содержанию уровня тромбоцитов. Наблюдается тенденция к снижению данного показателя у пациентов с полиорганной недостаточностью, которое не имеет статистической значимости ($p > 0,05$).

Были выявлены достоверные различия уровня D-димера у пациентов со СПОН и пациентов без СПОН во всех точках наблюдения ($p < 0,001$). Уровень D-димера у пациентов с полиорганной недостаточностью был выше уровня D-димера у пациентов без СПОН в 2,5 раза на 1-е сутки ($8,2 \pm 7,4 / 3,3 \pm 3,6$ мг/л); в 2,2 раза на 3-и сутки ($10,2 \pm 9,6 / 4,6 \pm 6,6$ мг/л) и в 2,3 раза на 7-е сутки ($11,2 \pm 8,7 / 4,8 \pm 6,4$ мг/л) ($p < 0,001$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатель уровня D-димера у пациентов со синдромом полиорганной недостаточности (n 0,00–0,55 мг/л; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Пациенты со СПОН (n = 21)	Пациенты без СПОН (n = 39)	p
Уровень D-димера на 1-е сутки	$8,2 \pm 7,4$; 6,7; 4/8,1	$3,3 \pm 3,6$; 2,6; 0,7/5,2	$< 0,001^*$
Уровень D-димера на 3-и сутки	$10,2 \pm 9,6$; 8,1; 6,3/9,6	$4,6 \pm 6,6$; 2,3; 1,1/6	$< 0,001^*$
Уровень D-димера на 7-е сутки	$11,2 \pm 8,7$; 9,2; 7,3/11,8	$4,8 \pm 6,4$; 2,3; 1,1/6	$< 0,001^*$

Прослеживается динамика увеличения среднего значения показателя D-димера среди пациентов с полиорганной недостаточностью. Так у пациентов со СПОН среднее значение показателя D-димера на 7-е сутки превышал данное значение на 1-е сутки в 1,4 раза ($11,2 \pm 8,7 / 8,2 \pm 7,4$ мг/л) ($p < 0,05$). При этом среди пациентов, у которых не наблюдалось развитие СПОН, также отмечалось увеличение уровня данного показателя: среднее значение D-димера на 7-е сутки было выше среднего значения данного показателя при поступлении в стационар в 1,5 раза ($4,8 \pm 6,4 / 3,3 \pm 3,6$ мг/л) ($p < 0,05$) (Рисунок 16).

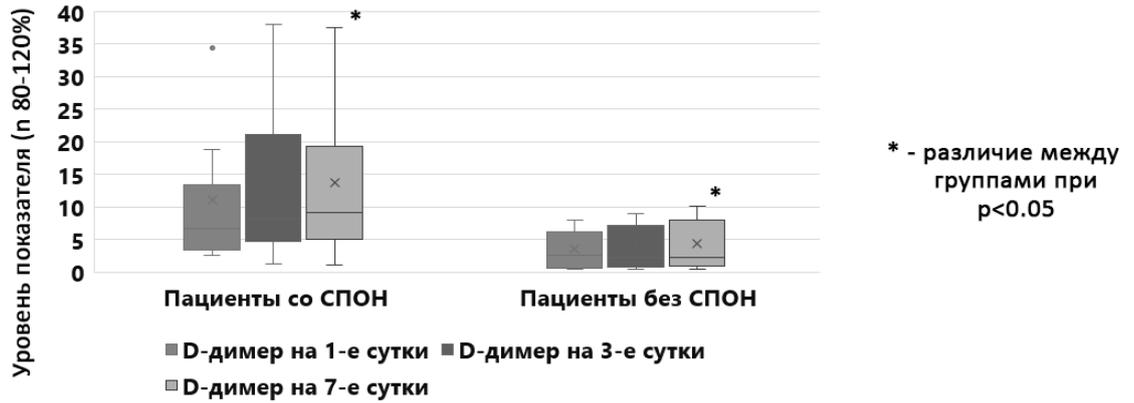


Рисунок 16 – Сравнительный анализ уровня D-димера у пациентов с инсультом, в зависимости от развития СПОН

Таким образом, у пациентов с полиорганной недостаточностью отмечался более высокий уровень D-димера, что может являться предиктором развития ДВС-синдрома с формированием полиорганной недостаточности.

Уровень антитромбина III у пациентов со СПОН и пациентов без СПОН оставался в пределах нормы в 1-е и 3-и сутки госпитализации ($p > 0,05$). Тенденция к снижению данного маркера отмечена у пациентов со СПОН на 7-е сутки наблюдения ($p < 0,05$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатель уровня антитромбина III у пациентов со синдромом полиорганной недостаточности (80–120%; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Пациенты со СПОН (n = 21)	Пациенты без СПОН (n = 39)	p
Уровень антитромбина III на 1-е сутки	92,7±4; 92,5; 88,8/96,2	92,4±3,8; 93,1; 89,3/96	0,727
Уровень антитромбина III на 3-и сутки	88,3±4,3; 82,7; 84,6/92,3	90,2±3,7; 90; 87,5/93,6	0,051
Уровень антитромбина III на 7-е сутки	83,8±5,5; 82,1; 80/86,4	88±4,4; 87,6; 84,8/91,2	0,002*

Пониженный уровень антитромбина III у пациентов с полиорганной недостаточностью является предиктором развития тромботических осложнений с высоким риском летального исхода.

Отмечены достоверные различия между группами исследования по уровню интерлейкина-6 (ИЛ-6) во всех точках наблюдения ($p < 0,001$). Значение ИЛ-6 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 выше, чем в группе пациентов с инсультом без COVID-19 в 37,8 раз на 1-е сутки ($411,5 \pm 188,4 / 10,9 \pm 4,5$ пг/мл), в 20,3 раза на 3-и сутки ($427,5 \pm 172,7 / 21,1 \pm 7,3$ пг/мл) и в 48,8 раз на 7-е сутки ($522,8 \pm 224,8 / 10,7 \pm 2,6$ пг/мл) ($p < 0,001$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели уровня интерлейкина-6 у пациентов с инсультом (n 0–7,0 пг/мл; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Вся выборка (n = 60)	p
Уровень ИЛ-6 на 1-и сутки	$411,5 \pm 188,4$; 378,2 299/563,4	$10,9 \pm 4,5$; 10,8 8,2/13,3	$211,2 \pm 241,4$; 48,4 10,7/380,2	$< 0,001^*$
Уровень ИЛ-6 на 3-и сутки	$427,5 \pm 172,7$; 445,4 336,1/528,1	$21,1 \pm 7,3$; 22,3 13,3/27,5	$224,3 \pm 238,1$; 33,9 22,2/449,8	$< 0,001^*$
Уровень ИЛ-6 на 7-е сутки	$522,8 \pm 224,8$; 609,2 413,5/711,1	$10,7 \pm 2,6$; 10,6 9,2/11,8	$266,8 \pm 302,5$; 22,2 10,5/609,2	$< 0,001^*$

Отмечалась динамика увеличения уровня ИЛ-6 в течение первой недели госпитализации в обеих группах. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 среднее значение ИЛ-6 на 3-и сутки не было значительно выше, чем на 1-е сутки ($p > 0,05$); значение данного показателя на 7-е сутки было выше значения показателя на 1-е сутки в 1,3 раза ($522,8 \pm 224,8 / 411,5 \pm 188,4$ пг/мл) ($p < 0,05$). Самый высокий уровень ИЛ-6 в группе сравнения отмечен на 3-и сутки ($21,1 \pm 7,3$ пг/мл), что выше в 1,9 раз,

чем на 1-е сутки ($10,9 \pm 4,5$ пг/мл) ($p < 0,001$) и в 1,9 раз выше, чем на 7-е сутки ($10,7 \pm 2,6$ пг/мл) ($p < 0,001$) (Рисунок 17).

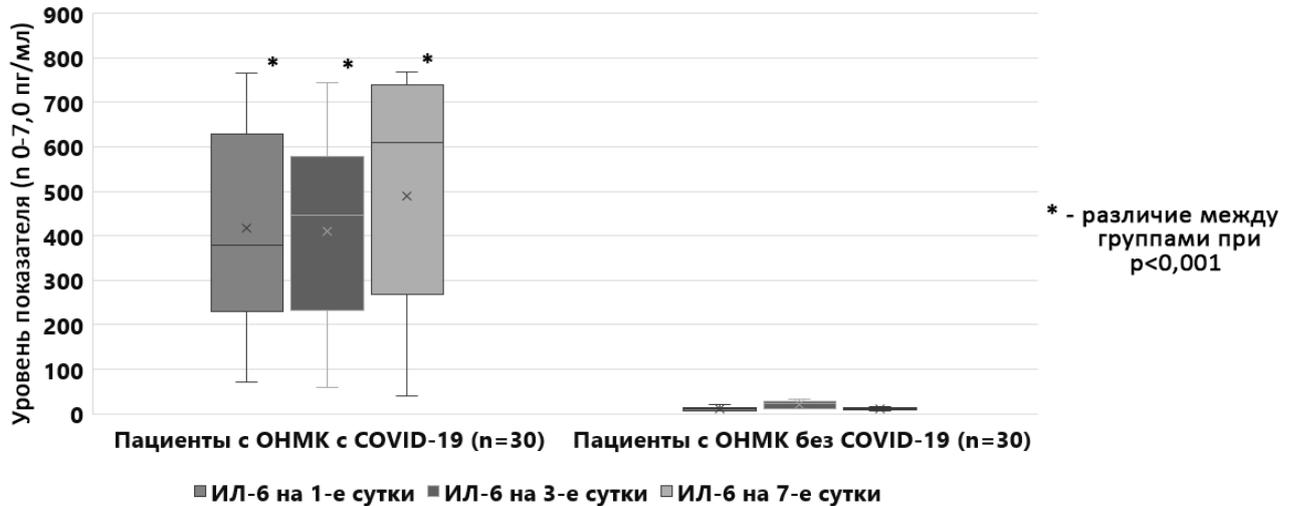


Рисунок 17 – Сравнительный анализ уровня показателя ИЛ-6 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19

В контрольной группе среднее значение ИЛ-6 составило $487,8 \pm 213,7$ пг/мл (Me – 427,6 пг/мл). В группе добровольцев уровень содержания ИЛ-6 в среднем составлял $1,6 \pm 0,9$ пг/мл (Me – 1,8 пг/мл).

Интерлейкин-6 служит маркером острых системных воспалительных реакций. Это многофункциональный провоспалительный цитокин, который является медиатором острой фазы воспаления. В норме продукция ИЛ-6 обеспечивает дифференцировку популяций В-лимфоцитов. При инфекционном или аутоиммунном воспалении повышается его продукция из активированных лимфоцитов и макрофагов. Повышение показателя ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 способствует запуску механизмов гиперкоагуляции, что, в свою очередь, при наличии хронических форм нарушения системы гемостаза и ряда предрасполагающих факторов приводит к дисбалансу системы гемостаза с развитием активных форм ДВС-синдрома с последующим повреждением тканей различных органов и систем. Данное заключение подтверждается результатами нашего исследования. Развитие полиорганной недостаточности у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечалось в 90,5% наблюдений, уровень показателя D-димера превышал норму в 17,8 раз (9,8 мг/л), а

также отмечалась тенденция снижения значения показателя антитромбина III у пациентов основной группы, что указывает на нарушение системы гемостаза.

Достоверные различия уровня интерлейкина-10 были выявлены у пациентов основной группы и группы сравнения во всех точках исследования ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-10 у пациентов основной группы был выше, чем у пациентов в группе сравнения: на 1-е сутки в 9,6 раз ($62,5 \pm 30 / 6,5 \pm 0,9$ пг/мл), на 3-и сутки в 5,6 раз ($62,4 \pm 35,1 / 11 \pm 2,9$ пг/мл) и в 5,1 раза на 7-е сутки ($67,6 \pm 40,6 / 13,1 \pm 5,7$ пг/мл) (Таблица 21).

Таблица 21 – Показатели уровня интерлейкина-10 у пациентов с инсультом
($n = 30$; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); $n = 30$	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); $n = 30$	Вся выборка ($n = 60$)	p
Уровень ИЛ-10 на 1-е сутки	$62,5 \pm 30$; 60,8 41/86,5	$6,5 \pm 0,9$; 6,5 5,8/7,2	$34,5 \pm 35,2$; 11,3 6,4/61,8	$< 0,001^*$
Уровень ИЛ-10 на 3-и сутки	$62,4 \pm 35,1$; 64,5 21,8/101	$11 \pm 2,9$; 10,8 10,1/11,8	$36,7 \pm 35,8$; 17,8 10,8/64,9	$< 0,001^*$
Уровень ИЛ-10 на 7-е сутки	$67,6 \pm 40,6$; 58,2 36,8/115,2	$13,1 \pm 5,7$; 12,9 9,3/16,2	$40,4 \pm 39,8$; 16,4 11,4/58,2	$< 0,001^*$

Отмечалась динамика увеличения показателя ИЛ-10 у пациентов основной группы в разные дни исследования. Уровень ИЛ-10 на 7-е сутки превышал в 1,1 раз значение данного показателя при госпитализации ($67,6 \pm 40,6 / 62,5 \pm 30$ пг/мл), однако без достоверной статистической значимости ($p > 0,05$). В группе сравнения также отмечалась динамика показателя: на 7-е сутки исследования уровень ИЛ-10 превышал уровень данного показателя в 2 раза ($13,1 \pm 5,7 / 6,5 \pm 0,9$ пг/мл) ($p < 0,001$) на 1-е сутки и в 1,2 раза на 3-и сутки ($13,1 \pm 5,7 / 11 \pm 2,9$ пг/мл) ($p < 0,05$). Однако средние значения ИЛ-10 оставались в пределах нормы во все точки исследования (Рисунок 18).

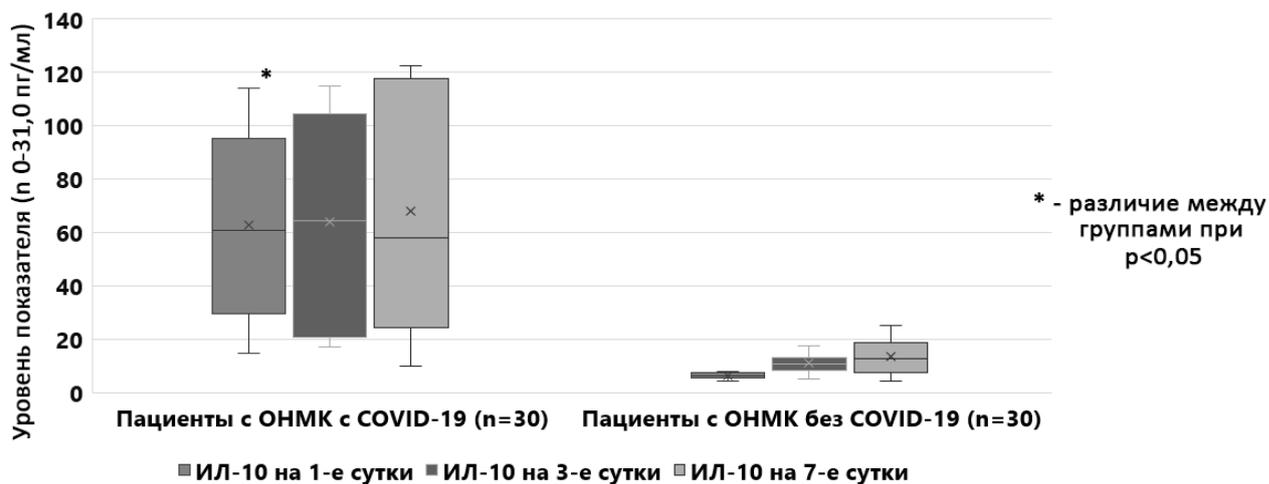


Рисунок 18 – Сравнительный анализ показателя ИЛ-10 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19

В контрольной группе показатель уровня ИЛ-10 в среднем составил $58 \pm 16,2$ пг/мл (Ме – 57,5 пг/мл). В группе добровольцев значение ИЛ-10 составляло $5,9 \pm 2,9$ пг/мл (Ме – 5,7 пг/мл).

Интерлейкин-10 обладает иммуносупрессорным действием, снижая продукцию провоспалительных цитокинов. Повышение ИЛ-10 в первые сутки госпитализации является маркером благоприятного исхода у пациентов с ОМНК. Данный показатель ингибирует воспалительную реакцию, уменьшая повреждение эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, тем самым играя защитную роль в прогрессировании инсульта. Однако на фоне новой коронавирусной инфекции резкое повышение ИЛ-10 наблюдается вместе с повышением других провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-6, ФНО, что является признаком гиперовоспалительной реакции и массивных органных повреждений.

Уровень ИЛ-6 у умерших пациентов основной группы был выше, чем у умерших пациентов группы сравнения: на 1-е сутки исследования в 28,6 раз ($431,9 \pm 207 / 15,1 \pm 4,9$ пг/мл); на 3-и сутки в 17,6 раз ($484,9 \pm 147,3 / 27,5 \pm 4,6$ пг/мл) и в 58,5 раз на 7-е сутки ($625,9 \pm 136,5 / 10,7 \pm 1,36$ пг/мл) ($p < 0,001$). Прослеживается динамика изменения среднего значения показателя ИЛ-6 среди умерших пациентов основной группы. На 7-е сутки уровень ИЛ-6 превышал в 1,5 раза уровень ИЛ-6 на 1-е сутки ($625,9 \pm 136,5 / 431,9 \pm 207$ пг/мл) ($p < 0,001$) и в 1,3 раза на 3-и сутки

(625,9±136,5/484,9±147,3 пг/мл) ($p < 0,001$). У умерших пациентов группы сравнения среднее значение ИЛ-6 на 3-и сутки превышало в 2,6 раза уровень показателя на 7-е сутки (27,5±4,6/10,7±1,36 пг/мл) ($p < 0,05$) и в 1,8 раза на 1-е сутки (27,5±4,6/15,1±4,9 пг/мл) ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-6 у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 превышал уровень показателя у выживших пациентов в 1,2 раза при поступлении (431,9±207/376,2±153,8 пг/мл) ($p > 0,05$); в 1,5 раза на 3-и сутки (484,9±147,3/328,6±174,4 пг/мл) ($p < 0,05$); в 1,8 раза на 7-е сутки (625,9±136,5/344,8±240,9 пг/мл) ($p < 0,05$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатель уровня ИЛ-6 у умерших и выживших пациентов с инсультом (n 0-7,0 пг/мл; M±m; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30		Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30		p
	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	
Уровень ИЛ-6 на 1-е сутки	431,9±207; 399,5; 227,8/577,8	376,2±153,8; 332,9; 300,2/554,9	15,1±4,9; 13,5; 13,2/14,9	9,4±2,6; 9,1; 7,9/11,6	< 0,001*
Уровень ИЛ-6 на 3-и сутки	484,9±147,3; 520,4; 349,7/577,2	328,6±174,4; 383; 119/477,2	27,5 ±4,6; 29,4; 22,3/31,2	18,8±6,8; 16,5; 12,9/26	< 0,001*
Уровень ИЛ-6 на 7-е сутки	625,9±136,5; 622,3; 544,1/711,4	344,8±240,9; 356,4; 123,2/520,1	10,7±1,36; 10,4; 9,5/11,6	10,8±2,9; 10,7; 8/12,1	< 0,001*

Таким образом, повышение уровня ИЛ-6 более чем в 50 раз выше нормы (411,5±188,4 пг/мл) в первые сутки может являться предиктором развития летального исхода у пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции на госпитальном этапе ($p < 0,001$). Результаты исследования продемонстрировали существенную разницу среднего значения данного маркера в основной, контрольной группах и группе сравнения. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечается увеличение показателя ИЛ-6 в 29 раз выше, чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции. Кроме того, развитие летальных исходов отмечалось в

группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19, а среди пациентов с коронавирусной инфекцией без инсульта не было отмечено случаев госпитальной смерти. Таким образом, пациенты основной группы имеют более тяжелый прогноз и высокую вероятность развития неблагоприятного исхода на госпитальном этапе ($p < 0,001$).

Уровень ИЛ-10 у умерших пациентов основной группы был выше чем у умерших пациентов группы сравнения в 10 раз на 1-е сутки ($63,2 \pm 29,9 / 6,3 \pm 0,9$ пг/мл); в 8 раз на 3-и сутки ($66,2 \pm 37,0 / 8,3 \pm 2,5$ пг/мл) и в 10,8 раз на 7-е сутки ($69,9 \pm 42,7 / 6,5 \pm 1,9$ пг/мл). Однако достоверно значимые различия были отмечены на первый день госпитализации ($p < 0,05$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Показатель уровня ИЛ-10 у умерших и выживших пациентов с инсультом (n 0-31,0 пг/мл; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30		Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30		p
	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	
Уровень ИЛ-10 на 1-е сутки	$63,2 \pm 29,9$; 62,8; 32,7/92,5	$61,4 \pm 31,6$; 54,1; 43,9/84,2	$6,3 \pm 0,9$; 6,4; 5,8/6,9	$6,6 \pm 0,9$; 6,6; 5,9/7,3	0,019*
Уровень ИЛ-10 на 3-и сутки	$66,2 \pm 37,0$; 63,8; 20,5/103,4	$56,1 \pm 32,2$; 65,2; 22,9/76,9	$8,3 \pm 2,5$; 8,3; 5,6/10,8	$12,0 \pm 2,4$; 11,4; 10,3/13	0,137
Уровень ИЛ-10 на 7-е сутки	$69,9 \pm 42,7$; 70,2; 32,8/115,1	$63,7 \pm 38,4$; 56,2; 38,1/115,5	$6,5 \pm 1,9$; 6,7; 5,4/7,2	$15,5 \pm 4,6$; 14,9; 11,5/17,5	0,766

Повышение уровня ИЛ-10 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 является маркером неблагоприятного исхода и сопровождается резким повышением уровня других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО, что ведет к тяжелому течению заболевания и развитию осложнений со стороны различных органов и систем.

Отмечены различия между группами исследования по уровню фактора некроза опухоли (ФНО) во все дни наблюдения ($p < 0,001$). Уровень данного маркера у пациентов с инсультом без COVID-19 оставался в пределах нормы во всех точках исследования. Значение ФНО у пациентов основной группы превышал уровень показателя у пациентов группы сравнения в 5,4 раза на 1-е сутки ($19,3 \pm 4,7 / 3,6 \pm 1,5$ пг/мл); в 5,4 раза на 3-и сутки ($19,9 \pm 4,3 / 3,7 \pm 1,5$ пг/мл) и в 5,8 раз на 7-е сутки ($21,9 \pm 4,5 / 3,8 \pm 1,6$ пг/мл). Среди пациентов основной группы отмечалась динамика повышения показателя ФНО. Так, на 7-е сутки наблюдения среднее значение ФНО было выше в 1,2 раза, чем в 1-е сутки ($21,9 \pm 4,5 / 19,3 \pm 4,7$ пг/мл) ($p < 0,05$) и в 1,11 раз, чем на 3-и сутки ($21,9 \pm 4,5 / 19,9 \pm 4,3$ пг/мл) ($p < 0,05$). У пациентов группы сравнения среднее значение ФНО оставалось в пределах нормы во всех точках исследования (Таблица 24).

Таблица 24 – Показатель уровня фактора некроза опухоли у пациентов с инсультом ($n = 5,9$ пг/мл; $M \pm m$; Me ; $Q25\%/75\%$)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); $n = 30$	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); $n = 30$	Вся выборка ($n = 60$)	P
Уровень ФНО на 1-е сутки	$19,3 \pm 4,7$; 20,8 14,9/22,2	$3,6 \pm 1,5$; 4,1 2,1/5	$11,5 \pm 8,7$; 8,9 4,1/21	$< 0,001^*$
Уровень ФНО на 3-и сутки	$19,9 \pm 4,3$; 20,5 16,1/23,2	$3,7 \pm 1,5$; 4,2 2,3/5	$11,8 \pm 8,8$; 8,7 4,1/20,7	$< 0,001^*$
Уровень ФНО на 7-е сутки	$21,9 \pm 4,5$; 22,0 19,8/25	$3,8 \pm 1,6$; 4,1 2,6/5,1	$12,9 \pm 9,8$; 9,3 4/22,2	$< 0,001^*$

Отмечалось достоверное различие в значении показателя фактора некроза опухоли (ФНО) у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и у умерших пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции во все дни исследования ($p < 0,001$). Уровень ФНО был выше у умерших пациентов основной группы в 4 раза на 1-е сутки ($20 \pm 4,6 / 5 \pm 0,7$ пг/мл); в 4 раза на 3-и сутки ($20,9 \pm 4,5 / 5,1 \pm 0,6$ пг/мл) и в 4,3 раза на 7-е сутки ($23,3 \pm 4,1 / 5,4 \pm 0,6$ пг/мл) (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели уровня фактора некроза опухоли у умерших и выживших пациентов с инсультом (n 0–5,9 пг/мл; M ± m; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30		Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30		p
	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	
Уровень ФНО на 1-е сутки	20±4,6; 20,3; 17,3/24,9	18,3±4,9; 21,2; 12,3/22	5±0,7; 5,1; 4,4/5,7	3,1±1,4; 3,1; 1,4/4,3	< 0,001*
Уровень ФНО на 3-и сутки	20,9±4,5; 21,2; 17,4/25,1	18,2±3,5; 17,5; 15,2/21,2	5,1±0,6; 5,1; 4,4/5,8	3,2±1,4; 5,2; 1,7/4,3	< 0,001*
Уровень ФНО на 7-е сутки	23,3±4,1; 24,7; 20,7/25,6	19,5±4,3; 20,1; 16,1/22,3	5,4±0,6; 5,2; 4,9/6	3,2±1,4; 3,1; 1,8/4,3	< 0,001*

Среди умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечалась динамика повышения уровня ФНО. Среднее значение показателя ФНО у умерших пациентов основной группы на 7-е сутки было выше в 1,2 раза по сравнению со средним значением данного показателя у выживших пациентов на 1-е сутки (23,3±4,1/20±4,6 пг/мл) и 3-и сутки (23,3±4,1/20,9±4,5 пг/мл) (p < 0,05). В группе сравнения среднее значение ФНО у умерших пациентов было выше в 1,6 раза на 1-е и 3-и сутки (p < 0,05) и в 1,7 раза выше на 7-е сутки (p < 0,05), чем у выживших пациентов. Однако значение данного маркера среди выживших и умерших пациентов группы сравнения оставались в пределах нормы во всех точках исследования.

Таким образом, у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечалось повышение уровня ФНО во всех точках исследования. Фактор некроза опухоли является многофункциональным провоспалительным цитокином, который активно вырабатывается на фоне COVID-19. В комплексе с остальными провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6, ИЛ-10 и др., ФНО усиливает воспалительный процесс в организме, инициируя системную гиперовоспалительную реакцию («цитокиновый шторм»), которая приводит к развитию системных жизнеугрожающих состояний и к летальным исходам.

Значения иммуноглобулина G (IgG) были в пределах нормы во всех группах исследования. Однако отмечена тенденция к увеличению данного показателя у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 (от $12,3 \pm 5,4$ ед/мл в день поступления, до $15 \pm 4,7$ ед/мл на 7-е сутки) ($p < 0,05$). В первые сутки уровень показателя IgG у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 был выше в 4,4 раза ($12,3 \pm 5,4 / 2,8 \pm 1,3$ ед/мл) ($p < 0,05$), чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции. Это говорит о том, что пациенты основной группы ранее переболели новой коронавирусной инфекцией (Таблица 26).

Таблица 26 – Показатели уровня IgG у пациентов исследования (n 5,52–16,31 ед/мл; M \pm m; Me; Q25%/75%)

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	Контрольная группа (пациенты с COVID-19, без инсульта); n = 20	p
Уровень IgG на 1-е сутки	$12,3 \pm 5,4$; 11,1 7,6/18	$2,8 \pm 1,3$; 2,5 1,5/4,1	$1,1 \pm 0,3$; 1,1 1/1,3	< 0,05*
Уровень IgG на 3-и сутки	$13,2 \pm 5,3$; 12,3 9,1/18	$2,8 \pm 1,2$; 2,5 1,6/4	$1,9 \pm 0,2$; 2 1,7/2,1	< 0,001*
Уровень IgG на 7-е сутки	$15 \pm 4,7$; 15,9 11,2/19,6	$2,8 \pm 1,3$; 2,7 1,8/3,9	$5,3 \pm 1,2$; 5,1 4,2/6,5	< 0,001*

Были выявлены достоверные различия содержания уровня ИЛ-6 у пациентов со СПОН и пациентов без СПОН во всех точках наблюдения ($p < 0,001$). Значение ИЛ-6 у пациентов со СПОН было выше, чем значение ИЛ-6 у пациентов без СПОН в 3,3 раза на 1-е сутки ($387,6 \pm 228,3 / 116,2 \pm 191,3$ пг/мл), в 3,4 раза на 3-и сутки ($413,7 \pm 198,7 / 122,4 \pm 191,7$ пг/мл) и в 4,3 раза на 7-е сутки ($533,2 \pm 247,3 / 123,3 \pm 223$ пг/мл) (Таблица 27).

Таблица 27 – Показатели уровня ИЛ-6 у пациентов со синдромом полиорганной недостаточности (n 0-7,0 пг/мл; M±m; Me; Q25%/75%)

Показатель	Пациенты со СПОН (n = 21)	Пациенты без СПОН (n = 39)	p
Уровень ИЛ-6 на 1-е сутки	387,6±228,3; 382,2 205,8/571,3	116,2±191,3; 12,2 9,1/295,2	< 0,001*
Уровень ИЛ-6 на 3-и сутки	413,7±198,7; 454,1 288,3/532	122,4±191,7; 27,3 15,1/81,6	< 0,001*
Уровень ИЛ-6 на 7-е сутки	533,2±247,3; 633,8 437,8/711,2	123,3±223; 11,7 9,9/123,2	< 0,001*

Отмечалась динамика повышения среднего значения показателя ИЛ-6 среди пациентов с полиорганной недостаточностью. Среднее значение ИЛ-6 на 7-е сутки превышало в 1,4 раза значение показателя на 1-е сутки (533,2±247,3 / 387,6±228,3 пг/мл) ($p < 0,05$) и в 1,3 раза на 3-и сутки (533,2±247,3 / 413,7±198,7 пг/мл) ($p < 0,05$). Среди пациентов, у которых не развился синдром полиорганной недостаточности, также отмечалась динамика повышения показателя ИЛ-6, однако без достоверной статистической значимости ($p > 0,05$) (Рисунок 19).

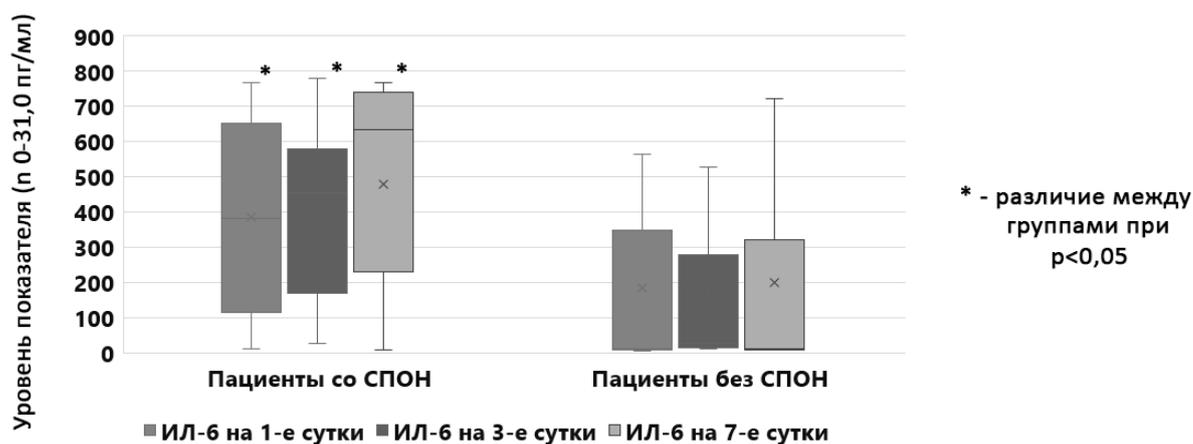


Рисунок 19 – Сравнительный анализ показателя ИЛ-6 у пациентов с инсультом, в зависимости от развития СПОН

Отмечалось достоверное различие показателя ИЛ-10 у пациентов со СПОН и без СПОН на 1-е, 3-и и 7-е сутки исследования ($p < 0,001$). У пациентов со СПОН уровень ИЛ-10 был выше в 3 раза на 1-е сутки (59,7±34,6/20,9±27,5 пг/мл); в 2,8 раз

на 3-и сутки ($63,3 \pm 38,3 / 22,4 \pm 24,9$ пг/мл); в 2,8 раз на 7-е сутки ($68,8 \pm 44,4 / 25 \pm 27$ пг/мл) (Таблица 28).

Таблица 28 – Показатели уровня ИЛ-10 у пациентов со синдромом полиорганной недостаточности (n 0–31,0 пг/мл; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Пациенты со СПОН (n = 21)	Пациенты без СПОН (n = 39)	p
Уровень ИЛ-10 на 1-е сутки	$59,7 \pm 34,6$; 58,7 29,1/92,5	$20,9 \pm 27,5$; 7 6,3/18	< 0,001*
Уровень ИЛ-10 на 3-и сутки	$63,3 \pm 38,3$; 63,8 20,3/103,4	$22,4 \pm 24,9$; 11,7 10,3/20,4	< 0,001*
Уровень ИЛ-10 на 7-е сутки	$68,8 \pm 44,4$; 70,2 24/115,3	25 ± 27 ; 15,1 10,7/24,1	< 0,001*

Отмечалось повышение среднего значения ИЛ-10 у пациентов с СПОН: на 7-е сутки уровень данного показателя в 1,2 раза был выше, чем в 1-е сутки ($68,8 \pm 44,4 / 59,7 \pm 34,6$ пг/мл) и в 1,1 раза выше, чем на 3-и сутки ($68,8 \pm 44,4 / 63,3 \pm 38,3$ пг/мл), однако без достоверной значимости ($p > 0,05$). Среди пациентов, у которых не наблюдалось развитие СПОН, также отмечалось повышение показателя ИЛ-10 на 7-е сутки в 1,2 раза выше, чем в 1-е сутки ($25 \pm 27 / 20,9 \pm 27,5$ пг/мл) ($p < 0,05$) (Рисунок 20).

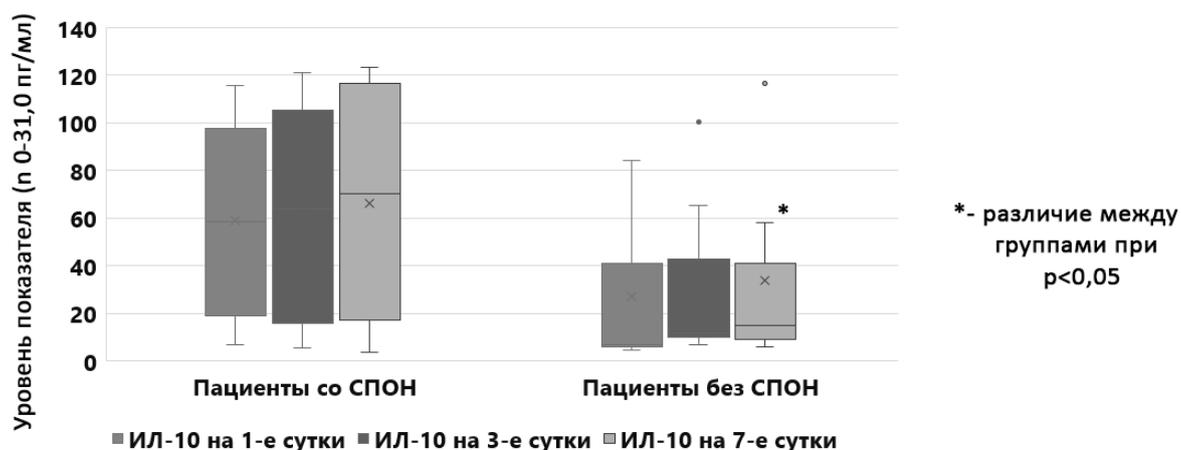


Рисунок 20 – Сравнительный анализ показателя ИЛ-10 у пациентов с инсультом, в зависимости от развития СПОН

Отмечена достоверная статистическая разница уровня ФНО у пациентов со СПОН и пациентов без СПОН во все дни исследования ($p < 0,001$). Уровень ФНО у пациентов со СПОН был выше, чем у пациентов без СПОН в 2,5 раз на 1-е сутки ($18,9 \pm 6,5 / 7,5 \pm 6,9$ пг/мл); в 2,5 раз на 3-и сутки ($19,3 \pm 6,5 / 7,8 \pm 7,1$ пг/мл); в 2,6 раз на 7-е сутки ($21,5 \pm 6,8 / 8,2 \pm 7,8$ пг/мл) (Таблица 29).

Таблица 29 – Показатели уровня ФНО у пациентов со СПОН ($n = 21$; $M \pm m$; Me; Q25%/75%)

Показатель	Пациенты со СПОН (n = 21)	Пациенты без СПОН (n = 39)	p
Уровень ФНО на 1-е сутки	$18,9 \pm 6,5$; 6,5 14,8/25	$7,5 \pm 6,9$; 4,7 3/12,2	$< 0,001^*$
Уровень ФНО на 3-и сутки	$19,3 \pm 6,5$; 21 15,7/24,6	$7,8 \pm 7,1$; 4,5 2,9/15,2	$< 0,001^*$
Уровень ФНО на 7-е сутки	$21,5 \pm 6,8$; 23,8 20/25,4	$8,2 \pm 7,8$; 5 3/13,1	$< 0,001^*$

Отмечалось увеличение среднего значения ФНО у пациентов со СПОН во все дни исследования: значение показателя на 7-е сутки превышало в 1,2 раза, чем на 1-е сутки ($21,5 \pm 6,8 / 18,9 \pm 6,5$ пг/мл) ($p < 0,05$) и в 1,11 раза на 3-и сутки ($21,5 \pm 6,8 / 19,3 \pm 6,5$ пг/мл) ($p < 0,05$). У пациентов без СПОН также наблюдалось повышение показателя ФНО на 7-е сутки в 1,11 раза по сравнению со средним значением данного показателя на 1-е и 3-и сутки ($p < 0,05$) (Рисунок 21).

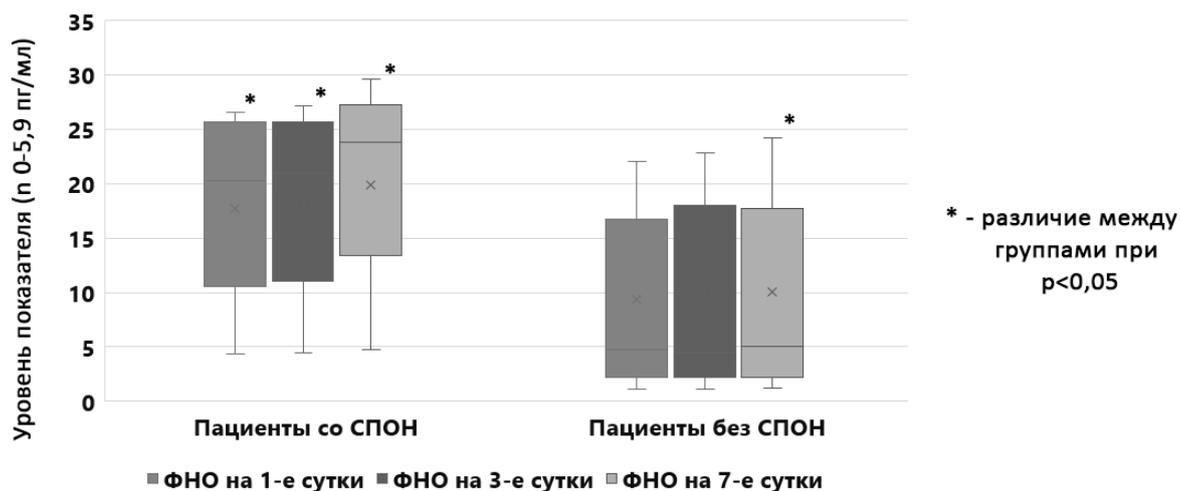


Рисунок 21 – Сравнительный анализ показателя ФНО у пациентов с инсультом, в зависимости от развития СПОН

В целом отмечалась разница среднего значения показателей провоспалительных цитокинов у пациентов со СПОН: значение ИЛ-6 было выше в 3,7 раза, чем у пациентов без СПОН, значение ИЛ-10 – в 2,8 раза выше, значение ФНО – в 2,6 раза выше ($p < 0,001$). Разница показателей ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО у пациентов со СПОН и без СПОН подтверждает тот факт, что повышение уровней провоспалительных цитокинов с развитием «цитокинового шторма» может приводить к полиорганной недостаточности у пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции.

При госпитализации среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 36,7% наблюдений была отмечена легкая степень тяжести инсульта по шкале NIHSS и в среднем составляла $3,3 \pm 0,6$ баллов. Средняя степень инсульта отмечена в 33,3% наблюдений и в среднем составляла $10,3 \pm 1,1$ баллов. Тяжелая степень инсульта была отмечена в 30% наблюдений и в среднем составляла $19,7 \pm 3,9$ баллов. В динамике развитие тяжелой степени инсульта по NIHSS отмечалось в 45,5% наблюдений среди пациентов, у которых при поступлении была средняя степень и в 54,5% пациентов, у которых была легкая степень. Не было отмечено случаев перехода тяжелой степени инсульта в легкую или среднюю.

На 5–7-е сутки средняя степень инсульта по NIHSS была отмечена в 20% наблюдений и составила в среднем $10,3 \pm 1,5$ баллов. Среди пациентов с тяжелым

неврологическим дефицитом отмечено 66,7% случаев, среднее значение составило $22 \pm 5,9$ баллов по NIHSS.

В группе сравнения легкая степень инсульта при поступлении была отмечена в 43,4% наблюдений и в среднем составляла $3,0 \pm 1,0$ баллов; средняя степень тяжести инсульта по NIHSS отмечена в 33,3% наблюдений и составила в среднем $11,1 \pm 0,7$ баллов. Тяжелая степень инсульта отмечалась в 23,3% наблюдений и составила в среднем $19,8 \pm 2,9$ баллов. В динамике развитие тяжелой степени инсульта отмечалось в 30% наблюдений среди пациентов с легкой степенью; в 15,4% – среди пациентов со средней степенью инсульта. В 14,3% случаев отмечалось изменение тяжелой степени инсульта по NIHSS в среднюю степень.

Отмечено, что в основной группе у пациентов со среднетяжелой степенью инсульта уровень D-димера был в 3,8 раз выше, чем у пациентов группы сравнения; уровень D-димера среди пациентов с тяжелой степенью инсульта в основной группе был в 3 раза выше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы со средней степенью тяжести инсульта по NIHSS при поступлении среднее значение D-димера составляло $8,4 \pm 6,8$ мг/л; у пациентов с тяжелой степенью показатель D-димера составлял $7,1 \pm 1,9$ мг/л. В 45,5% наблюдений среди пациентов основной группы со средней степенью тяжести по NIHSS наблюдалось ухудшение течения инсульта до тяжелой степени на 5–7-е сутки госпитализации. Среднее значение уровня D-димера у пациентов с тяжелой степенью инсульта превышало среднее значение показателя при поступлении в 2 раза и составило в среднем $13,5 \pm 10,2$ мг/л ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 по мере ухудшения течения инсульта наблюдалось увеличение уровня D-димера.

В группе сравнения у пациентов со средней степенью тяжести инсульта значение D-димера при поступлении составляло $1,9 \pm 1,6$ мг/л; у пациентов с тяжелой степенью по NIHSS – $3,5 \pm 1,5$ мг/л. В динамике на 5–7-е сутки в 15,4% наблюдений среди пациентов со средней степенью тяжести инсульта наблюдалось развитие тяжелой степени. Среднее значение D-димера у пациентов с тяжелой степенью инсульта превышало значение показателя при поступлении в 1,7 раза и составляло

3,6±1,7 мг/л ($p < 0,05$). У пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции также наблюдалось увеличение показателя D-димера по мере ухудшения течения инсульта. Однако у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 среднее значение D-димера было выше в 3 раза, а также чаще наблюдалось развитие тяжелого неврологического дефицита.

При инсульте средней степени тяжести у пациентов основной группы (10,3 баллов по NIHSS) уровень ИЛ-6 был в 37 раз выше, чем у пациентов группы сравнения (11,1 баллов по NIHSS) ($p < 0,001$). При тяжелой степени инсульта у пациентов основной группы (в среднем 20,9 баллов по NIHSS) уровень ИЛ-6 был выше в 40 раз, чем у пациентов группы сравнения (22,5 баллов по NIHSS) ($p < 0,001$).

При поступлении уровень ИЛ-6 у пациентов основной группы со средней степенью тяжести инсульта по NIHSS составлял в среднем 358±208,4 пг/мл; у пациентов с тяжелой степенью тяжести – 423,8±195 пг/мл. На 5–7-е сутки значение уровня ИЛ-6 составило 417±250,5 пг/мл у пациентов со среднетяжелым инсультом и 592,7±188,8 пг/мл – у пациентов с тяжелой степенью инсульта.

В группе сравнения у пациентов со средней степенью тяжести по NIHSS показатель ИЛ-6 составлял 10,2±2,8 пг/мл; у пациентов с тяжелым инсультом – 14,2±5,8 пг/мл. На 5–7-е сутки показатель ИЛ-6 у пациентов с инсультом средней степени тяжести составил 10,7±2,3 пг/мл; у пациентов с тяжелой степенью инсульта – 11,2±2,3 пг/мл.

Показатель ИЛ-10 у пациентов основной группы со средней степенью тяжести инсульта по NIHSS был выше в 6,5 раз, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Значение данного показателя у пациентов основной группы с тяжелой степенью был выше в 9 раз, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$).

При поступлении уровень ИЛ-10 в основной группе у пациентов со средней степенью тяжести по NIHSS составлял 56,2±28,6 пг/мл. Среди пациентов с тяжелой степенью инсульта уровень ИЛ-10 составил 71,8±35 пг/мл. На 5–7-е сутки показатель ИЛ-10 у пациентов со средней степенью тяжести составил 65,4±34,3 пг/мл; у пациентов с тяжелой степенью инсульта – 65,4±43,5 пг/мл.

В группе сравнения значение уровня ИЛ-10 во всех точках исследования оставался в пределах допустимой нормы. При поступлении показатель ИЛ-10 у пациентов со средней степенью тяжести инсульта составлял $6,7 \pm 1,2$ пг/мл; у пациентов с тяжелой степенью – $6,1 \pm 1,1$ пг/мл. На 5–7-е сутки у пациентов со средней степенью тяжести инсульта уровень ИЛ-10 составил $12,1 \pm 2,9$ пг/мл; у пациентов с тяжелой степенью инсульта – $9,3 \pm 2,8$ пг/мл.

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 со средней степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS значение уровня ФНО было выше в 2,4 раза, чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции ($p < 0,05$). У пациентов основной группы с тяжелой степенью инсульта значение уровня ФНО в 4,7 раз выше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

В основной группе у пациентов со средней степенью тяжести инсульта по NIHSS уровень ФНО при поступлении составлял $18,1 \pm 3,7$ пг/мл; у пациентов с тяжелой степенью инсульта – $20,5 \pm 6,2$ пг/мл. На 5–7-е сутки значение показателя ФНО у пациентов со средней степенью инсульта составило $18,6 \pm 4,8$ пг/мл; у пациентов с тяжелой степенью инсульта – $23,3 \pm 3,7$ пг/мл. В группе сравнения показатель уровня ФНО оставался в пределах нормы.

Таким образом, у пациентов исследования при одинаковой тяжести инсульта уровень провоспалительных цитокинов был выше у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. При нарастании тяжести инсульта отмечалось повышение уровня цитокинов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к повреждению эндотелия вследствие прогрессирования иммунно-воспалительных реакций с развитием органических повреждений и высокой частотой летальных исходов. Высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 может являться маркером тяжелого течения данной патологии.

Размер очага инсульта более 50 см^3 отмечался в 26,7% наблюдений у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и в 16,7% наблюдений среди пациентов с инсультом без новой коронавирусной инфекции.

Отмечено, что у пациентов с обширным поражением паренхимы (более 50 см^3) с инсультом на фоне COVID-19 среднее значение D-димера было выше в 2,7

раза, чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции ($p < 0,05$). У пациентов основной группы средний показатель D-димера при поступлении составлял $6,3 \pm 2,3$ мг/л; в динамике отмечалось увеличение значения данного показателя в 1,3 раза ($8,1 \pm 3,7$ мг/л). Среди пациентов с обширными очагами инсульта летальный исход отмечался в 75% наблюдений. При поступлении средний показатель D-димера у умерших пациентов составлял $6,9 \pm 2,2$ мг/л, в динамике показатель уровня D-димера составил $9,1 \pm 3,5$ мг/л.

У пациентов группы сравнения с обширными очагами инсульта уровень D-димера при поступлении составлял $1,7 \pm 1,3$ мг/л, в динамике значение данного показателя составило $3,7 \pm 3,7$ мг/л.

Повышение уровня D-димера в среднем до 8 мг/л у пациентов с обширными очагами повреждения головного мозга (более 50 см^3) на фоне COVID-19 является предиктором развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности с неблагоприятным исходом.

У пациентов основной группы с обширными очагами инсульта уровень ИЛ-6 был выше в 33 раза, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). У пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекцией с объемом поражения паренхимы более 50 см^3 уровень ИЛ-6 при поступлении составлял $360 \pm 197,1$ пг/мл. В динамике отмечалось увеличение значения данного показателя в 1,4 раза и составило в среднем $486,1 \pm 264,8$ пг/мл. У умерших пациентов с обширными очагами поражения паренхимы средний уровень ИЛ-6 при поступлении составлял $358,1 \pm 232,2$ пг/мл; на 5–7-е сутки уровень данного показателя составил $623,1 \pm 85$ пг/мл.

В группе сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19) у пациентов с обширными очагами инсульта значение уровня ИЛ-6 при поступлении составляло $14 \pm 7,6$ пг/мл; в динамике уровень ИЛ-6 составил $11,9 \pm 2,8$ пг/мл.

У пациентов основной группы с обширными очагами инсульта более 50 см^3 значение показателя ИЛ-10 было выше в 7,3 раза, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). У пациентов основной группы значение уровня ИЛ-10 при поступлении составляло $57,8 \pm 35,8$ пг/мл, на 5–7-е сутки значение данного показателя

было выше в 1,4 раза и составило $81,5 \pm 46,2$ пг/мл. При этом среди умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 у которых отмечались обширные очаги поражения головного мозга, среднее значение уровня ИЛ-10 при поступлении составляло 56 ± 29 пг/мл; в динамике составило $76,4 \pm 51,9$ пг/мл.

У пациентов группы сравнения с обширными очагами поражения паренхимы показатель ИЛ-10 при поступлении составлял $6,4 \pm 1,2$ пг/мл, в динамике на 5–7-е сутки значение данного показателя составило $12,5 \pm 8,4$ пг/мл.

У пациентов основной группы с обширным инсультом значение уровня ФНО было выше в 5,1 раз, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Показатель ФНО у пациентов основной группы при поступлении составлял $19 \pm 5,2$ пг/мл, на 5–7-е сутки значение данного показателя составило $20,3 \pm 6,1$ пг/мл. В основной группе у умерших пациентов с очагами поражения головного мозга более 50 см^3 средний уровень ФНО при поступлении составлял $19,5 \pm 5,3$ пг/мл; в динамике среднее значение уровня ФНО составило $21,8 \pm 6$ пг/мл.

У пациентов группы сравнения с обширным поражением паренхимы уровень ФНО при поступлении составлял $3,7 \pm 2,3$ пг/мл, в динамике составил $4 \pm 2,3$ пг/мл.

Таким образом, у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с обширными очагами ишемии головного мозга высокий уровень провоспалительных цитокинов (повышение уровня ИЛ-6 в среднем до $490,6$ пг/мл; повышение уровня ИЛ-10 до $66,2$ пг/мл; повышение уровня ФНО в среднем до $20,7$ пг/мл) может являться предиктором неблагоприятных исходов (Таблица 30).

Таблица 30 – Клинико-лабораторные показатели у пациентов с обширными очагами инсульта

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом на фоне COVID-19); n = 30	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19); n = 30	p
D-димер при поступлении	6,3±2,3	1,7±1,3	< 0,05
D-димер на 5–7-е сутки	8,1±3,7	3,7±3,7	< 0,05
ИЛ-6 при поступлении	360±197,1	14±7,6	< 0,001
ИЛ-6 на 5–7-е утки	486,1±264,8	11,9±2,8	< 0,001
ИЛ-10 при поступлении	57,8±35,8	6,4±1,2	< 0,001
ИЛ-10 на 5–7-е сутки	81,5±46,2	12,5±8,4	< 0,001
ФНО при поступлении	19±5,2	3,7±2,3	< 0,001
ФНО на 5–7-е сутки	20,3±6,1	4±2,3	< 0,001

Пациентам с инсультом на фоне COVID-19 с различной степенью тяжести пневмонии по МСКТ легких проводилось исследование значений уровня D-димера. Отмечалась тенденция к увеличению показателя D-димера у пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$). У пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-1 при поступлении уровень D-димера составлял $5,6 \pm 2,8$ мг/л; у пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-2 – $6,7 \pm 4,8$ мг/л; у пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-3 – $15,6 \pm 13,1$ мг/л; у пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-4 – $6,1 \pm 1,7$ мг/л. В динамике значение D-димера составило: у пациентов с картиной КТ-1 – $8 \pm 2,9$ мг/л; у пациентов с картиной КТ-2 – $11,6 \pm 9,8$ мг/л; у пациентов с картиной КТ-3 – $19,4 \pm 13,1$ мг/л; у пациентов с картиной КТ-4 – $6,9 \pm 3,8$ мг/л. Прогрессирование вирусной пневмонии до поражения легких соответствующей картине КТ-4 отмечалось в 7,7% наблюдений среди пациентов с картиной КТ-1 и в 22,2% наблюдений среди пациентов с картиной КТ-2.

У пациентов с КТ-1 среди которых отмечалось прогрессирование пневмонии до картины КТ-4 среднее значение уровня D-димера составляло 7,8 мг/л. Среди пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-2 у которых отмечалось прогрессирование пневмонии до картины КТ-4, среднее значение уровня D-димера составило 5,6 мг/л.

Было выявлено, что у пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-3 отмечался более высокий уровень D-димера, который составил в среднем 17,5 мг/л. Высокий уровень D-димера является признаком нарушений в системе гемостаза и обширной воспалительной реакции с развитием ДВС-синдрома и СПОН. Этим объясняется быстрое развитие эндотелиальной дисфункции в капиллярах легких с повышением сосудистой проницаемости. В результате формируется отек легких с дальнейшей деструкцией альвеоцитов и с последующим развитием дыхательной недостаточности. При этом у пациентов с картиной поражения легких соответствующей КТ-4 среднее значение уровня D-димера ниже в 2,7 раза, чем у пациентов с картиной КТ-3. У таких пациентов наблюдается истощение компенсаторных механизмов на фоне тяжелого течения COVID-19 и развитием выраженной дыхательной недостаточности.

Таким образом, у пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, среднее значение уровня D-димера выше 17,5 мг/л может являться предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов. Так все пациенты исследования с инсультом на фоне COVID-19 у которых степень тяжести пневмонии соответствовала картине КТ-3, умерли на госпитальном этапе. Кроме того, у таких пациентов в 60% наблюдений развилась ТЭЛА; в 20% – повторное ОНМК.

Уровень ИЛ-6 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 уже при поступлении превышал значения нормы в 62,3 раза. Была отмечена тенденция к увеличению данного показателя среди пациентов с различным поражением легочной ткани, однако без статистической значимости ($p > 0,05$). Высокий показатель провоспалительных цитокинов указывает на развитие системной воспалительной ре-

акции на фоне коронавирусной инфекции. У пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-1 при поступлении уровень ИЛ-6 составлял в среднем $374,8 \pm 121,6$ пг/мл; у пациентов с поражением легких соответствующей картине КТ-2 – $357,1 \pm 187,6$ пг/мл; у пациентов с картиной поражения легких КТ-3 – $489,7 \pm 257,7$ пг/мл; у пациентов с картиной поражения легких КТ-4 – $522,8 \pm 183,5$ пг/мл. В динамике значение ИЛ-6 у пациентов с поражением легочной ткани соответствующей картине КТ-1 составило $488,1 \pm 218,5$ пг/мл; у пациентов с картиной поражения легких КТ-2 – $492,2 \pm 239,5$ пг/мл; у пациентов с картиной КТ-3 – $685,6 \pm 130,6$ пг/мл; у пациентов с картиной КТ-4 – $489,1 \pm 261,4$ пг/мл.

В группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19 причинами летальных исходов отмечались: повторное ОНМК – в 36,7% наблюдений; ОИМ – в 6,7%; ТЭЛА – в 20%. В группе пациентов с инсультом без COVID-19 причинами летальных исходов отмечались: повторное ОНМК – в 16,7% наблюдений; ОИМ – в 10% (Таблица 31).

Таблица 31 – Клинико-лабораторные показатели у пациентов инсультом и вирусной пневмонией

Показатель	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4	p
Д-димер при поступлении	$5,6 \pm 2,8$	$6,7 \pm 4,8$	$15,6 \pm 13,1$	$6,1 \pm 1,7$	$< 0,05$
Д-димер на 5–7-е сутки	$8 \pm 2,9$	$11,6 \pm 9,8$	$19,4 \pm 13,1$	$6,9 \pm 3,8$	$< 0,05$
ИЛ-6 при поступлении	$374,8 \pm 121,6$	$357,1 \pm 187,6$	$489,7 \pm 257,7$	$522,8 \pm 183,5$	$> 0,05$
ИЛ-6 на 5–7-е сутки	$488,1 \pm 218,5$	$492,2 \pm 239,5$	$685,6 \pm 130,6$	$489,1 \pm 261,4$	$> 0,05$

Проводилась оценка лабораторных показателей гемостаза (D-димер) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО) среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 у которых отмечалось развитие ТЭЛА. В целом на госпитальном этапе не определялись статистически значимые изменения показателей D-димера, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО у пациентов с ТЭЛА и у пациентов без ТЭЛА ($p > 0,05$). Однако

у пациентов с ТЭЛА отмечалась тенденция к увеличению значений данных показателей (Таблица 32).

Таблица 32 – Лабораторные показатели у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Показатель	Пациенты с ТЭЛА	Пациенты без ТЭЛА	p
D-димер	10,4±12,6	7,1±4,8	> 0,05
ИЛ-6	501,7±193,7	389±184,3	> 0,05
ИЛ-10	68,2±29	61,1±30,7	> 0,05
ФНО	18,8±2,8	19,5±5,1	> 0,05

У пациентов с ТЭЛА при поступлении уровень D-димера в среднем составлял 10,4±12,6 мг/л. В динамике на 5–7-е сутки среднее значение данного показателя увеличилось в 1,8 раз и составило 19±13,4 мг/л ($p < 0,05$). У пациентов у которых не наблюдалось развитие ТЭЛА значение D-димера в первые сутки составляло 7,1±4,8 мг/л; на 5–7-е сутки уровень данного показателя увеличился в 1,6 раза и составил 11,2±9,7 мг/л ($p < 0,05$). При этом среднее значение показателя D-димера у пациентов с ТЭЛА было выше в 1,6 раза, чем у пациентов, у которых не наблюдалось развитие ТЭЛА.

У пациентов основной группы, среди которых развилась ТЭЛА, уровень ИЛ-6 в первые сутки составлял 501,7±193,7 пг/мл; на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,5 раза и составило 738,7±53 пг/мл. У пациентов без ТЭЛА значение ИЛ-6 при поступлении составляло 389±184,3 пг/мл; на 5–7-е сутки уровень данного показателя был выше в 1,5 раза и составил – 565,5±268,6 пг/мл. Тем не менее, разница показателей между значениями уровня ИЛ-6 у пациентов с ТЭЛА и пациентов без ТЭЛА не имела статистической достоверности ($p > 0,05$). Среднее значение уровня ИЛ-6 у пациентов, среди которых отмечалось развитие ТЭЛА, было в 1,3 раза выше, чем у пациентов без ТЭЛА.

У пациентов с ТЭЛА уровень ИЛ-10 при поступлении составлял $68,2 \pm 29$ пг/мл; на 5–7-е сутки значение этого маркера было выше в 1,2 раза и составило $82,8 \pm 47,6$ пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов без ТЭЛА значение ИЛ-10 на первые сутки составляло $61,1 \pm 30,7$ пг/мл; в динамике на 5–7-е сутки – $63,8 \pm 38,8$ пг/мл. Среднее значение уровня ИЛ-10 у пациентов с ТЭЛА было выше в 1,2 раза, чем среднее значение данного показателя у пациентов без ТЭЛА.

У пациентов основной группы, среди которых наблюдалось развитие ТЭЛА, значение ФНО в первые сутки составляло $18,8 \pm 2,8$ пг/мл; на 5–7-е сутки среднее значение ФНО было выше в 1,4 раза и составило $26,3 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов без ТЭЛА в первые сутки госпитализации уровень ФНО составлял $19,5 \pm 5,1$ пг/мл. На 5–7-е сутки среднее значение ФНО было выше в 1,2 раза и составило $22,4 \pm 4,7$ пг/мл ($p < 0,05$). Среднее значение уровня ФНО у пациентов с ТЭЛА было выше в 1,1 раз, чем у с пациентов без развития ТЭЛА.

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19, среди которых развился ОИМ, значение D-димера при поступлении составляло $13,9 \pm 9,1$ мг/л, на 5–7-е сутки значение данного маркера было выше в 1,7 раз и составило $23,8 \pm 20,8$ пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов без ОИМ уровень D-димера при поступлении составлял $7,3 \pm 6,7$ мг/л; на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,4 раза и составило $10,3 \pm 7,7$ мг/л ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов, среди которых отмечалось развитие ОИМ, показатель D-димера выше в 2,1 раза, чем уровень данного маркера у пациентов без развития ОИМ ($p < 0,05$). Однако не была выявлена статистическая значимость изменения уровня провоспалительных цитокинов среди пациентов с ОИМ в сравнении с пациентами без ОИМ ($p > 0,05$). У пациентов с ОИМ и пациентов без ОИМ отмечалось увеличение уровня провоспалительных цитокинов на первые сутки (Таблица 33).

Таблица 33 – Лабораторные показатели у пациентов с острым инфарктом миокарда

Показатель	Пациенты с ОИМ	Пациенты без ОИМ	p
D-димер	13,9±9,1	7,3±6,7	< 0,05*
ИЛ-6	428±386,2	655,2±157,1	> 0,05
ИЛ-10	74,2±14,6	61,7±30,8	> 0,05
ФНО	17,7±0,1	19,5±4,9	> 0,05

У пациентов с ОИМ уровень ИЛ-6 при поступлении составлял в среднем 428±386,2 пг/мл; в динамике на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,5 раза и составило в среднем 655,2±157,1 пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов, у которых не наблюдалось развития ОИМ, уровень ИЛ-6 при поступлении составлял 410,4±180,5 пг/мл; на 5–7-е сутки среднее значение данного показателя было выше в 1,3 раза и составило 513,4±228 пг/мл ($p < 0,05$). Среднее значение уровня ИЛ-6 среди пациентов у которых развился ОИМ был выше в 1,2 раза, чем у пациентов без ОИМ.

У пациентов с ОИМ уровень ИЛ-10 при поступлении составлял 74,2±14,6 пг/мл; на 5–7-е сутки отмечалось снижение уровня ИЛ-10 в 3,3 раза до 22,5±14,6 пг/мл, однако эта разница не имеет статистической значимости ($p > 0,05$). У пациентов, у которых не наблюдалось развитие ОИМ, значение ИЛ-10 при поступлении составляло 61,7±30,8 пг/мл; на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,1 раза и составило 70,8±40 пг/мл. В целом среднее значение показателя ИЛ-10 у пациентов без ОИМ было выше в 1,4 раза по сравнению с пациентами с ОИМ.

У пациентов с ОИМ значение ФНО при поступлении составляло 17,7±0,1 пг/мл; на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,2 раза и составило 21,6±1,2 пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов без ОИМ уровень ФНО при поступлении составлял 19,5±4,9 пг/мл; на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,12 раза – 21,9±4,7 пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов без ОИМ среднее значение ФНО было выше в 1,1 раз, чем у пациентов с ОИМ.

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с повторным ОНМК значение D-димера при поступлении и динамике на 5–7-е сутки было выше в 1,6 раз, чем у пациентов, у которых не развилось повторное ОНМК ($p < 0,05$). У пациентов основной группы с развитием повторного ОНМК и у пациентов без повторного ОНМК уже при поступлении отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов таких, как ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО. Тем не менее, не была отмечена статистическая достоверность разницы данных показателей ($p > 0,05$) (Таблица 34).

Таблица 34 – Лабораторные показатели у пациентов с повторным ОНМК

Показатель	Пациенты с повторным ОНМК	Пациенты без повторного ОНМК	p
D-димер	6,7±4,5	4,4±6,1	< 0,05*
ИЛ-6	394,7±197,6	421,3±187,7	> 0,05
ИЛ-10	58,4±33,4	64,9±28,6	> 0,05
ФНО	21±5,6	18,4±4	> 0,05

У пациентов основной группы с повторным ОНМК уровень D-димера при поступлении составлял 6,7±4,5 мг/л; в динамике на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,4 раза и составило 9,6±5,5 мг/л ($p < 0,05$). У пациентов, у которых не развивался повторный ОНМК, уровень D-димера при поступлении составлял 4,4±6,1 пг/мл; на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,4 раза и составило 6,1±8,4 мг/л ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы, у которых отмечалось развитие повторного ОНМК, значение ИЛ-6 при поступлении составляло 394,7±197,6 пг/мл; на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,5 раза и составило 599,6±144,4 пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов, у которых не наблюдалось развитие повторного ОНМК, значение ИЛ-6 при поступлении составляло 421,3±187,7 пг/мл; на 5–7-е сутки среднее значение данного показателя было незначительно выше – в 1,1 раз и составило 478,3±253,3 пг/мл ($p > 0,05$). Среднее значение уровня ИЛ-6 среди пациентов с развитием повторного ОНМК было выше в 1,12 раза, чем среднее значение данного показателя среди пациентов без повторного ОНМК.

У пациентов с повторным ОНМК уровень ИЛ-10 при поступлении составлял $58,4 \pm 33,4$ пг/мл; в динамике на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,2 раза и составило $71,4 \pm 39,6$ пг/мл ($p > 0,05$). У пациентов, у которых не наблюдалось развитие повторного ОНМК, уровень ИЛ-10 при поступлении составлял $64,9 \pm 28,6$ пг/мл; на 5–7-е сутки значение уровня ИЛ-10 было выше в 1,1 раз и составило $65,4 \pm 42$ пг/мл ($p > 0,05$). Разница между средним значением показателя ИЛ-10 среди пациентов с повторным ОНМК и пациентами без ОНМК была незначительной. Таким образом, не представляется возможным рассматривать показатель ИЛ-10 как предиктор развития повторного ОНМК среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19.

Значение ФНО среди пациентов, у которых наблюдалось развитие повторного ОНМК, при поступлении составляло $21 \pm 5,6$ пг/мл; на 5–7-е сутки среднее значение ФНО было выше в 1,12 раза и составило $23,6 \pm 5,2$ пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов, у которых не наблюдалось развитие повторного ОНМК, уровень ФНО при поступлении составлял $18,4 \pm 4$ пг/мл; в динамике на 5–7-е сутки значение данного показателя было выше в 1,14 раза и составило $21 \pm 3,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Среднее значение показателя ФНО у пациентов с развитием повторного ОНМК было выше в 1,13 раза, чем у пациентов без повторного ОНМК.

В настоящем исследовании были получены достоверные различия между группами пациентов по показателям системы гемостаза (D-димер, антитромбин III, тромбоциты) и уровням провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО, ИЛ-10). Достоверные различия определены по значениям показателей D-димера, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО в зависимости от общего исхода заболевания. Выявлено, что при летальных исходах у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечается повышение уровня данных показателей уже в первые сутки госпитализации.

Высокий уровень D-димера у пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции (выше 9,8 мг/л, более чем в 17 раз выше нормы) является предиктором неблагоприятных исходов. В 95% случаев среди пациентов с повышенным уровнем D-димера впоследствии был диагностирован СПОН, в 63% случаев отмечен летальный исход.

Изменение значений показателей антитромбина III ($92 \pm 3,7\%$) и уровня тромбоцитов ($229 \pm 95,8 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в первые сутки госпитализации свидетельствует о начальных проявлениях патологии системы гемостаза и является предиктором синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода.

Изменения провоспалительных цитокинов максимально выражены в группе пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции. У таких пациентов уровень ИЛ-6 был выше в 32 раза ($p < 0,001$), чем у пациентов с инсультом без COVID-19; уровень ФНО в 5,5 раз ($p < 0,001$); уровень ИЛ-10 в 6,3 раз ($p < 0,05$).

Изменение значений провоспалительных цитокинов к исходу первых суток госпитализации, таких как повышение уровня ИЛ-6 более чем в 50 раз выше нормы ($411,5 \pm 188,4$ пг/мл) и повышение уровня ФНО более чем в 5 раз выше нормы ($19,3 \pm 4,7$ пг/мл) у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 является ранним предиктором неблагоприятного исхода (в 100% наблюдений среди пациентов с летальным исходом отмечалось превышение норм значений данных показателей: ИЛ-6 в 1,5 раза выше, чем у выживших; ФНО в 1,2 раза выше, чем у выживших [$p < 0,05$]).

В 63% наблюдений у пациентов отмечены тромботические осложнения: ОИМ – в 6,7%, ТЭЛА – в 20%, повторное ОНМК – в 36,7%. Повторные острые сосудистые катастрофы у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 развиваются в 2,5 раза чаще, чем у пациентов с инсультом без COVID-19 ($p < 0,001$).

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с развитием тромботических осложнений к исходу первых суток госпитализации определяются следующие изменения клиничко-лабораторных показателей: повышение уровня D-димера ($7,8 \pm 7$ пг/мл, более чем в 14 раз выше нормы); повышение уровня ИЛ-6 ($411,5 \pm 188,4$ пг/мл, более 50 раз выше нормы); повышение уровня ФНО ($19,3 \pm 4,7$ пг/мл, выше нормы в 3 раза); повышение уровня ИЛ-10 ($62,5 \pm 30$ пг/мл, в 2 раза выше нормы); обширный объем очага инсульта более 50 см^3 (в 26,7% наблюдений); поражение легочной ткани 50% и более (в 33,3% наблюдений). Повышение значений этих показателей у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 может являться ранним предиктором развития тромботических осложнений.

3.3 Исследование постгоспитального периода у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19

В постгоспитальном периоде от 3 месяцев до 1,5 лет с момента выписки из стационара удалось провести телефонное интервьюирование 33 пациентам. Из них 11 пациентов основной группы (с инсультом на фоне COVID-19) и 22 пациента группы сравнения (с инсультом без COVID-19). Пациентам проводилось анкетирование на основании которого оценивалось общее самочувствие, наличие жалоб, обострение хронических заболеваний, изменение цифр артериального давления, уровень активности пациента, способность к самообслуживанию (Приложение А, Таблица А4). Оценивался риск развития тромботических осложнений с учетом факторов риска, а также эмоциональный статус с использованием шкалы депрессии Гамильтона и шкалы тревоги Спилбергера – Ханина. Бланки опросников передавались пациентам или их родственникам. Был осуществлён анализ полученных данных с целью выявления тревожно-депрессивных расстройств.

В период от 3 месяцев до 1,5 лет летальный исход отмечался в 27,3% наблюдений. Динамика летальности оценивалась в три временных периода: в первые 3 месяца; от 3 до 6 месяцев; от 6 месяцев до 1,5 лет. Среди пациентов основной группы и группы сравнения наибольшая частота летальных исходов отмечалась в первые 3 месяца после выписки (44,4%), что в 2 раза чаще, чем в период от 3 до 6 месяцев и в период от 6 месяцев до 1,5 лет.

Таким образом, постгоспитальная смертность в первые 3 месяца в 2 раза выше по сравнению с остальными периодами. Число умерших пациентов основной группы, превышающее в 2 раза число умерших пациентов в группе сравнения ($p < 0,05$) говорит о раннем формировании тромботических осложнений с развитием сосудистых катастроф с летальным исходом.

В постгоспитальном периоде летальные исходы среди пациентов отмечены в 27,3% ($n=9$) наблюдений. Из них в 66,7% ($n=6$) составили пациенты основной группы и в 33,3% ($n=3$) - пациенты группы сравнения (Таблица 35).

Таблица 35 – Анализ летальных исходов на постгоспитальном этапе

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19) (n=11)	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19) (n=22)	Пациенты обеих групп (n=33)	p
Выжившие абс (%)	5 (22,7)	19 (86,3)	24 (72,7)	> 0,05
Умершие абс (%)	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (27,3)	< 0,05*

В основной группе в первые 3 месяца летальные исходы отмечались в 66,7% наблюдений, в группе сравнения – в 33,3%. В период от 3 до 6 месяцев в группе сравнения умерло два человека; летальных исходов в основной группе не выявлено. В период от полугода до 1,5 лет летальный исход отмечался в основной группе в 33,3% наблюдений; в группе сравнения за этот период летальных исходов не отмечено.

Проведенное анкетирование позволило оценить прогноз выживаемости пациентов в постгоспитальном периоде. Среди всех пациентов неблагоприятный прогноз отмечался в 27,3% случаев. Относительно благоприятный прогноз отмечался в 60,6% случаев. Благоприятный прогноз отмечался в 12,1% случаев. В период от 3 месяцев до 1,5 лет у всех пациентов с неблагоприятным прогнозом отмечался летальный исход. Из них в 55,6% случаев – в первые 3 месяца; в 22,2% – в период от 3 до 6 месяцев и в 22,2% – в период от 6 месяцев до 1,5 лет.

При изучении катамнеза выявлено, что в 36,4% случаев пациенты были повторно госпитализированы в стационары разной направленности. Из них в 33,3% случаев закончились летальным исходом. В 63,6% наблюдений среди выживших пациентов повторные госпитализации не отмечались, однако в 23,8% наблюдений среди этих пациентов отмечался летальный исход.

При телефонном интервьюировании родственников умерших были установлены причины смерти пациентов. Сложность данной оценки была связана с ранней смертностью (до 3 месяцев после выписки), когда опрошенные затруднялись указать точную причину – смерть родственников для них казалась внезапной. В 77,8% случаев, по словам опрошенных, отмечалась одышка, тяжесть в грудной области и

потеря сознания. По представленным заключениям аутопсий, в 50% случаев по- смертным диагнозом были ОИМ, ОНМК, ТЭЛА. Учитывая наличие коморбидной патологии у таких пациентов, неблагоприятный прогноз выживаемости по данным анкетирования, а также полученные при выписке показатели лабораторных дан- ных, таких как уровень D-димера ($7,9 \pm 9,3$ мг/л; Me – 6,7), антитромбина III ($84,1 \pm 6,7\%$; Me – 83,7), ИЛ-6 ($307,7 \pm 343,3$ пг/мл; Me – 36,5), ИЛ-10 ($61,1 \pm 99,0$ пг/мл; Me – 20,7), можно предположить, что у данных пациентов был повышенный риск развития повторных сердечно-сосудистых катастроф.

Таким образом, по данным, собранных при телефонном интервьюировании, структура причин летальных исходов в катамнезе выглядит следующим образом. Летальные исходы в катамнестическом периоде от развития тромбоэмболии легоч- ной артерии отмечались в 44,5% наблюдений, от развития острого инфаркта мио- карда – в 33,3% наблюдений, от развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения – в 22,2% наблюдений. Среди умерших пациентов основной группы смерть от тромбоэмболии легочной артерии отмечалась в 50% наблюдений. Летальный исход от острого инфаркта миокарда отмечался в 33,3% наблюдений. Смерть от повторного ОНМК отмечалась в 16,7% наблюдений. Среди умерших па- циентов группы сравнения летальный исход от тромбоэмболии легочной артерии, острого инфаркта миокарда и повторного острого нарушения мозгового кровооб- ращения отмечался в 33,3% наблюдений соответственно. Причинами летальных исходов среди пациентов основной группы в первые 3 месяца являлись: повторное ОНМК – в 25% случаев; ОИМ – в 50%, ТЭЛА – в 25%. В период времени от 6 месяцев до 1,5 лет причиной смерти отмечалось развитие ТЭЛА.

В целом не было выявлено статистической значимости между смертностью на постгоспитальном этапе среди пациентов основной группы и группы сравнения. Однако если оценивать показатели смертности за весь период исследования, ста- новится очевидным, что среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 уровень летальных исходов значительно выше ($p < 0,05$) (Рисунок 22).

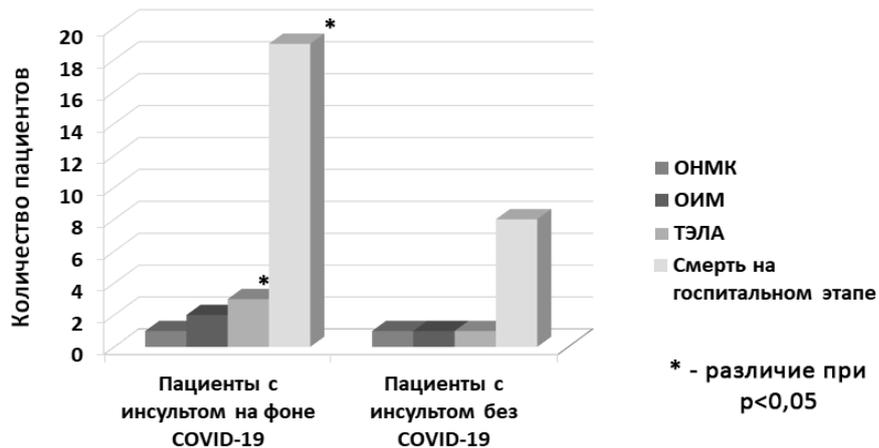


Рисунок 22 – Характеристика летальных исходов у пациентов с инсультом

В постгоспитальном периоде у пациентов с церебральным инсультом на фоне COVID-19 степень поражения легочной ткани, соответствующей легкой форме пневмонии (КТ-1) отмечена в 54,5% наблюдений. Степень поражения легочной ткани, соответствующая умеренной пневмонии (КТ-2) – в 36,4% наблюдений. Степень поражения легочной ткани, соответствующая тяжелой форме пневмонии (КТ-4) была отмечена в 9,1% наблюдений. Летальные исходы отмечались в 45,5% наблюдений, из них пациенты со степенью поражения легких, соответствующей КТ-1 и КТ-2 – в 40% наблюдений соответственно.

При этом в первые 3 месяца летальный исход отмечался в 80% наблюдений. Это пациенты со степенью поражения легочной ткани, соответствующей КТ-1 – в 50% наблюдений, КТ-2 – в 25% наблюдений и КТ-4 – в 25% наблюдений. В катамнестический период пациенты со среднетяжелой формой пневмонии (КТ-3) не были выявлены.

На постгоспитальном этапе наличие коморбидной патологии отмечалась в 72,7% наблюдений. При этом среди пациентов с коморбидной патологией в первые 3 месяца летальный исход отмечался в 60% случаев; в период от 3 до 6 месяцев – в 40% случаев. В период от 6 месяцев до 1,5 лет случаи летальных исходов не отмечались. Гипертоническая болезнь была отмечена в 90,9% наблюдений. На постгоспитальном этапе среди пациентов с гипертонической болезнью летальный исход отмечался в 30% случаев. Из них в первые 3 месяца – в 55,6% наблюдений;

в период времени от 3 до 6 месяцев – в 22,2% наблюдений; в период от 6 месяцев до 1,5 лет – в 22,2% наблюдений. Мерцательная аритмия отмечалась в 21,2% наблюдений. Летальные исходы среди пациентов с мерцательной аритмией в первые 3 месяца отмечены в 66,7% случаев; в период времени от 3 до 6 месяцев – в 33,3% случаев; в период от 6 месяцев до 1,5 лет не было выявлено случаев летальных исходов. ПИКС отмечался в 27,3% наблюдений. В 11,1% случаев среди таких пациентов отмечался летальный исход. Сахарный диабет отмечался в 21,2% наблюдений на постгоспитальном этапе. Летальные исходы отмечались в 14,3% случаев (Таблица 36).

Таблица 36 – Влияние коморбидной патологии на исход инсульта у пациентов на постгоспитальном этапе

Показатель	Выжившие (%)	Умершие (%)	Вся выборка (%)	p
Коморбидность	79,2	20,8	72,7	> 0,05
ГБ	70	30	90,9	> 0,05
МА	57,1	42,9	21,2	> 0,05
ПИКС	88,9	11,1	27,3	> 0,05
СД	85,7	14,3	21,2	> 0,05

В основной группе пациентов гипертоническая болезнь была выявлена в 33,3% наблюдений. Из них в 40% наблюдений – выжившие пациенты и в 60% наблюдений – умершие пациенты. В группе сравнения гипертоническая болезнь отмечена в 66,7% наблюдений, из них выживших пациентов – в 85% наблюдений; умерших пациентов – в 15% наблюдений. Мерцательная аритмия отмечена в 42,8% наблюдений, из них выживших – в 33,3%; умерших – в 66,7%. В группе сравнения мерцательная аритмия встречалась в 57,1% наблюдений, из них выживших – в 75%; умерших – в 25%. В группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19 ПИКС встречался в 22,2% наблюдений. Из них в 50% – выжившие пациенты и в 50% – умершие пациенты. В группе пациентов с инсультом без COVID-19 ПИКС встречался в

77,8% наблюдений. Среди таких пациентов не наблюдался летальный исход. Сахарный диабет отмечался в 42,9% наблюдений в основной группе, из них выживших – в 66,7%; умерших – в 33,3%. В группе сравнения сахарный диабет выявлен в 57,1% наблюдений. Среди пациентов группы сравнения с сахарным диабетом не выявлены случаи летальных исходов. Таким образом, статистическая значимость разницы исследуемых показателей среди пациентов обеих групп не отмечалась ($p > 0,05$).

Среди умерших пациентов основной группы с гипертонической болезнью в первые 3 месяца летальный исход был зафиксирован в 66,7% наблюдений; в период от 6 месяцев до 1,5 лет – в 33,3% наблюдений. Среди умерших пациентов группы сравнения с гипертонической болезнью в период первых 3 месяцев летальный исход отмечен в 33,3% наблюдений и в 66,7% наблюдений – в период от 3 до 6 месяцев.

При изучении катамнеза до 1,5 лет в зависимости от функционального статуса по индексу Бартел при выписке было установлено, что в 87,5% случаев среди умерших пациентов был отмечен неудовлетворительный функциональный исход. На долю выживших при неудовлетворительном значении индекса Бартел приходилось 12,5% случаев, умерших – 87,5% случаев. В постгоспитальном периоде среди пациентов с удовлетворительным функциональным исходом доля выживших составляла 90% случаев, умерших – 10% случаев. Хороший функциональный исход, оцененный по индексу Бартел, отмечался в 15,2% наблюдений. При этом среди таких пациентов не были зафиксированы случаи летальных исходов (Таблица 37).

Таблица 37 – Оценка функционального статуса по индексу Бартел

Индекс Бартел	Выжившие (%)	Умершие (%)	Вся выборка (%)	p
Неудовлетворительный (< 45 баллов)	12,5	87,5	24,2	< 0,05
Удовлетворительный (46–75 баллов)	90	10	60,6	< 0,05
Хороший (> 75 баллов)	100	0	15,2	< 0,05

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 неудовлетворительный функциональный исход по Бартел отмечался в 36,4% наблюдений. Летальный исход отмечен в 75% случаев. Удовлетворительный функциональный исход отмечался в 63,6% наблюдений среди пациентов основной группы, из них умерших – в 42,9%.

У пациентов с инсультом без COVID-19 неудовлетворительный функциональный исход был в 18,2% наблюдений, из них с летальным исходом – в 75%. В группе сравнения удовлетворительный функциональный исход отмечался в 59,1% наблюдений. У пациентов с удовлетворительным функциональным исходом случаи летальности не отмечались.

При этом в основной группе среди пациентов с неудовлетворительным функциональным статусом в первые 3 месяца летальные исходы отмечены в 33,3% случаев; в период от 6 месяцев до 1,5 лет – в 16,7% случаев. В группе сравнения в первые 3 месяца летальные исходы отмечены в 16,7% случаев.

Таким образом, неудовлетворительный функциональный исход, оцененный по индексу Бартел может являться предиктором развития летального исхода у пациентов с церебральным инсультом в постгоспитальном периоде ($p < 0,05$).

Проводилась оценка тревожно-депрессивных расстройств с использованием шкалы депрессии Гамильтона и шкалы тревоги Спилбергера – Ханина (Рисунок 23).

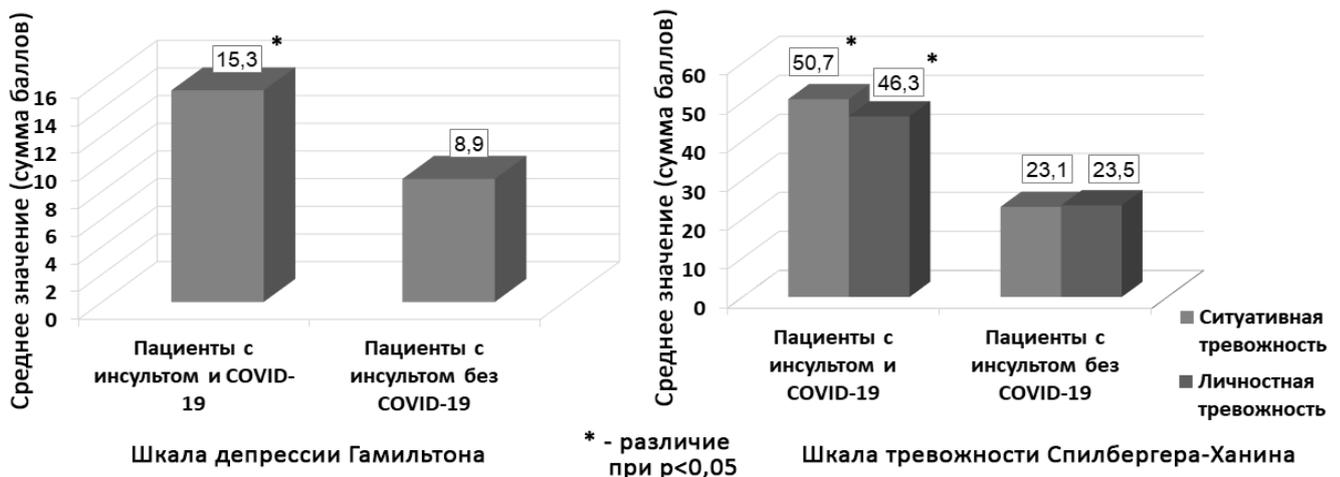


Рисунок 23 – Характеристика тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в восстановительном периоде

В ранний восстановительный период среди пациентов исследования среднее значение по шкале Гамильтона составило $11,0 \pm 6,4$ баллов. В основной группе среднее значение составило $15,3 \pm 6,6$ баллов, что соответствует депрессивному расстройству средней степени; в группе сравнения – $8,9 \pm 5,2$ баллов, что соответствует депрессивному расстройству легкой степени. По шкале тревожности Спилбергера – Ханина среднее значение ситуативной тревожности составило $32,3 \pm 20,3$ баллов; личностной тревожности – $31,1 \pm 18,5$ баллов. Среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 значение ситуативной тревожности составило $50,7 \pm 16,4$ баллов, значение личностной тревожности – $46,3 \pm 14,1$ баллов (высокая тревожность). У пациентов с инсультом без COVID-19 значение ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина составило $23,1 \pm 15,2$ баллов и $23,5 \pm 15,7$ баллов соответственно (низкая тревожность) (Таблица 38).

Таблица 38 – Оценка психоэмоционального статуса

Показатель	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19)	Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19)	Всего	p
Шкала депрессии Гамильтона	$15,3 \pm 6,6$	$8,9 \pm 5,2$	$11,0 \pm 6,4$	$< 0,05$
Шкала тревожности Спилбергера – Ханина (ситуативная/личност- ная)	$50,7 \pm 16,4$ / $46,3 \pm 14,1$	$23,1 \pm 15,2$ / $23,5 \pm 15,7$	$32,3 \pm 20,3$ / $31,1 \pm 18,5$	$< 0,05$

Таким образом, выраженность тревожно-депрессивных расстройств была значительно выше среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 ($p < 0,05$). Однако не выявлено достоверного влияния тревожно-депрессивных расстройств на вероятность развития неблагоприятного исхода.

При проведении анализа выживаемости пациентов на постгоспитальном этапе оценивалась клиническая вероятность развития ТЭЛА с использованием

шкалы тромбоза Wells. Установлено, что высокая вероятность развития ТЭЛА выявлена в 44,4% наблюдений среди пациентов умерших в постгоспитальный период. Средняя вероятность развития ТЭЛА была выявлена в 33,3% наблюдений среди умерших пациентов. Летальные исходы отмечены в 66,7% наблюдений среди пациентов основной группы в первые 3 месяца; среди пациентов группы сравнения летальные исходы отмечены в 33,3% наблюдений в период от 3 до 6 месяцев.

Из этого следует, что в раннем восстановительном периоде в первые 3 месяца с момента выписки из стационара у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 имеется более высокий риск развития тромбоэмболии, чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекцией ($p < 0,05$).

Проводилась оценка выживаемости по возрастным группам среди пациентов, перенесших инсульт. В 6,1% наблюдений пациенты относились к средней возрастной группе (45-59 лет); в 66,7% – к пожилой возрастной группе (60-74 лет); в 27,3% – к старческой возрастной группе (75-90 лет). Отмечено, что все пациенты среднего возраста умерли в постгоспитальный период. Среди пожилых пациентов летальный исход был отмечен в 22,7% случаев; среди пациентов старческого возраста – в 22,2% случаев.

В основной группе в 9,1% наблюдений составили пациенты средней возрастной группы; в 81,8% – пациенты пожилой возрастной группы; в 9,1% – пациенты старческой возрастной группы. Летальные исходы среди пациентов средней возрастной группы были отмечены в 9,1% случаев. Среди пациентов пожилой возрастной группы летальные исходы были отмечены в 44,4% случаев. При этом у пациентов старческого возраста основной группы не отмечались случаи летальных исходов. В группе сравнения в 4,5% наблюдений составили пациенты среднего возраста; в 59,1% наблюдений – пациенты пожилого возраста; в 36,4% наблюдений – пациенты старческого возраста. Среди умерших пациентов с инсультом без COVID-19 в 4,5% случаев были пациенты из средней возрастной группы, в 7,7% случаев – пациенты из пожилой возрастной группы; в 25% – пациенты старческого возраста (Таблица 39).

Таблица 39 – Характеристика исходов инсульта среди пациентов разных возрастных групп

Возраст пациентов (ВОЗ)	Основная группа (пациенты с инсультом и COVID-19)			Группа сравнения (пациенты с инсультом без COVID-19)		
	Выжившие, %	Умершие, %	Всего, %	Выжившие, %	Умершие, %	Всего, %
Средний (45–59 лет)	0	100	9,1	0	100	4,5
Пожилой (60–74 лет)	55,6	44,4	81,8	92,3	7,7	59,1
Старческий (75–90 лет)	100	0	9,1	75	25	36,4

Корреляционный анализ показал, что летальность в постгоспитальном периоде коррелирует: со степенью неврологического дефицита ($r = -0,463$; $p < 0,01$), значением по шкале NIHSS на 7-е сутки ($r = 0,742$; $p < 0,01$), значением индекса Бартел ($r = -0,891$; $p < 0,01$), объемом очага церебрального инсульта ($r = 0,314$; $p < 0,05$), уровнем сознания на 7-е сутки ($r = 0,818$; $p < 0,01$), значением по шкале Рэнкина ($r = 0,331$; $p < 0,01$), наличием геморрагической трансформации ($r = -0,380$; $p < 0,01$), уровнем систолического ($r = -0,813$; $p < 0,01$) и диастолического АД ($r = -0,682$; $p < 0,01$) на 7-е сутки, уровнем ЧСС на 5-й день ($r = 0,575$; $p < 0,01$) и 7-й день ($r = 0,739$; $p < 0,01$), уровнем сатурации ($r = -0,475$; $p < 0,01$), уровнем антитромбина III на 3-и сутки ($r = -0,400$; $p < 0,01$) и 7-е сутки ($r = -0,568$; $p < 0,01$), уровнем D-димера на первые сутки ($r = 0,417$; $p < 0,01$), 3-и сутки ($r = 0,480$; $p < 0,01$), 7-е сутки ($r = 0,559$; $p < 0,01$), уровнем ИЛ-6 на первые ($r = 0,420$; $p < 0,01$), 3-и ($r = 0,480$; $p < 0,01$), 7-е ($r = 0,545$; $p < 0,01$) сутки, уровнем ИЛ-10 на первые ($r = 0,353$; $p < 0,01$), 3-и сутки ($r = 0,300$; $p < 0,05$), и 7-е сутки ($r = 0,282$; $p < 0,05$). Сила корреляций позволила установить значимость прогностических маркеров. Основные маркеры ($r > 0,31$), при наличии которых высока вероятность летального исхода в постгоспитальном периоде особенно в первые 3 месяца после выписки (в порядке значимости):

- 1) значение по шкале NIHSS на 7-е сутки ($r = 0,742$; $p < 0,01$);
- 2) объем очага церебрального инсульта на МСКТ головного мозга ($r = 0,314$; $p < 0,05$);
- 3) уровень сознания на 7-е сутки ($r = 0,818$; $p < 0,01$);
- 4) значение по шкале Рэнкина ($r = 0,331$; $p < 0,01$);
- 5) уровень ЧСС на 5-й день ($r = 0,575$; $p < 0,01$) и 7 день ($r = 0,739$; $p < 0,01$);
- 6) уровень D-димера на первые сутки ($r = 0,417$; $p < 0,01$), 3-и сутки ($r = 0,480$; $p < 0,01$), 7-е сутки ($r = 0,559$; $p < 0,01$);
- 7) уровень ИЛ-6 на первые ($r = 0,420$; $p < 0,01$), 3-и ($r = 0,480$; $p < 0,01$), 7-е ($r = 0,545$; $p < 0,01$) сутки;
- 8) уровень ИЛ-10 на первые ($r = 0,353$; $p < 0,01$), 3-и ($r = 0,300$; $p < 0,05$), и 7-е сутки ($r = 0,282$; $p < 0,05$).

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов на пост-госпитальном этапе представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Динамика показателей лабораторных исследований

Показатель	Сутки	Умершие в катамнезе	Выжившие в катамнезе	p
1	2	3	4	5
Уровень ИЛ-6 (0-5,9 пг/мл)	1	278,9±227,6 310,7 11,5/463,1	76,4±153,3 9,9 8,1/13,7	0,014*
	3	183,5±211,7 81,6 20,4/430,1	84,7±153,8 21,2 13,1/30,3	0,106
	7	266,5±292,5 123,2 11,4/585,7	68,0±140,8 11,3 9,0/17,0	0,032*

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4	5
Уровень ИЛ-10 (0-9,1 пг/мл)	1	44,5±38,5 43,9 5,7/82,3	17,5±25,8 7,1 6,4/8,1	0,258
	3	35,1±27,8 22,9 11,6/68,4	23,6±27,7 11,9 10,4/18,5	0,093
	7	46,6±41,9 38,1 14,2/82,9	25,9±25,8 15,7 12,6/23,5	0,189
D-димер (0,00–0,55 мг/л FEU)	1	4,8±2,1 5,2 3,0/6,7	2,4±2,3 1,5 0,6/3,4	0,007*
	3	4,5±3,1 4,0 1,1/7,7	2,4±2,4 1,1 1,0/4,4	0,080
	7	5,5±3,3 6,5 2,2/8,7	2,2±2,2 1,1 1,0/2,9	0,002*
Антитромбин III (80–120%)	1	92,7±3,9 93,1 89,7/95,9	92,9±4,2 94,5 88,8/96,1	0,856
	3	88,5±2,9 87,6 87,0/89,0	91,5±3,8 91,7 88,0/95,0	0,021*
	7	3,6±1,3 3,6 83,4/86,8	4,6±1,2 4,5 86,5/93,6	0,008*

Таким образом, у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19 в первые три месяца постгоспитального периода отмечается риск развития острых сердечно-сосудистых катастроф с высокой частотой летальных исходов. Это подтверждается проведенным анализом клинико-лабораторных показателей у умерших пациентов в постгоспитальном периоде, такие как: значение уровня D-димера, ИЛ-6 и ИЛ-10, степень тяжести инсульта по шкале NIHSS, объем очага инсульта на МСКТ.

Резюме. Полученные результаты настоящего исследования дают представление о клиничко-неврологических особенностях, а также о состоянии системы гемостаза и уровне провоспалительных цитокинов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. Выявлено, что повышение значений показателей ИЛ-6, ФНО, ИЛ-10 и D-димера у пациентов в первые сутки госпитализации может являться предиктором развития полиорганной недостаточности с неблагоприятным исходом. При изучении клиничко-неврологических особенностей было выявлено, что при инсульте на фоне COVID-19 развивается тяжелый неврологический дефицит, а также формируются обширные очаги поражения паренхимы головного мозга. В постгоспитальный период в первые 1,5 лет сохраняется риск развития повторных острых сосудистых катастроф.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции входят в группу повышенного риска тяжелого течения заболевания, с высокой частотой полиорганных осложнений и летальных исходов. По данным отечественных и иностранных литературных источников, частота развития церебрального инсульта на фоне COVID-19 в среднем составляет 8–12% (Вознюк И. А. с соавт., 2020; Divani A.A. et al., 2020). Следует отметить, что частота развития ишемических инсультов преобладает над частотой развития геморрагических инсультов (Shchukin I. A. et al., 2022; Lisda A., 2023). По данным проведенных исследований, на долю ишемического инсульта приходится около 80% всех случаев ОНМК, развивающихся на фоне COVID-19 (Eljilany I., Elzouki A.N., 2020; Tan Y.K. et al., 2020; Lisda A., 2023). При этом более чем у трети пациентов наблюдается летальный исход, что превышает уровень смертности от инсульта без COVID-19 в три раза (Collantes M.E.V. et al., 2021; Nannoni S. et al., 2021). В основе развития COVID-ассоциированного инсульта лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, а также нарушения в системе гемостаза (Siermann T. et al., 2021). Кроме того, у таких пациентов имеются хронические сосудистые заболевания с кардиоваскулярными факторами риска, включающие пожилой возраст, гипертоническую болезнь, сахарный диабет и ожирение. Важно отметить, что пациенты с коморбидной патологией имеют нарушения в системе гемостаза, а также эндотелиальную дисфункцию до развития острого инсульта (Wang J. et al., 2020; Padroni M. et al., 2022; Nguyen T. N. et al., 2023).

Согласно литературным источникам, у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 высокий риск развития синдрома полиорганной недостаточности, при котором частота госпитальной смертности достигает 86% (Loganathan S. et al., 2021). На фоне полиорганной недостаточности возникают предпосылки к формированию церебральной и сосудистой патологии. Это происходит вследствие развития общей и органной гипоксии, гиперпродукции провоспалительных цитокинов и гиперкоагуляции.

Кроме того, пациенты, перенесшие инсульт на фоне COVID-19, имеют низкий реабилитационный потенциал, неблагоприятный функциональный исход, а также высокий риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений, такие как повторные острые нарушения мозгового кровообращения, острый коронарный синдром и тромбоэмболия легочной артерии (Tsivgoulis G. et al., 2020). Таким образом, диагностика и лечение инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции представляет достаточно сложную задачу для клиницистов.

В связи с этим целью настоящего исследования является улучшение диагностики церебрального инсульта на фоне COVID-19, путем изучения клинико-диагностических и патофизиологических особенностей у пациентов на госпитальном и постгоспитальном этапах.

В настоящее исследование включено 100 пациентов. Среди них 60 пациентов с подтвержденным инсультом по данным МСКТ головного мозга. Средний возраст составил $68,4 \pm 7,1$ лет. В исследование включено 25 мужчин (45,1%) и 35 женщин (54,9%), госпитализированных в отделение сосудистой реанимации для больных с ОНМК ГКБ им В.В. Виноградова ДЗ города Москвы в период 2020–2023 гг. включительно. Также в исследование было включено 20 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 без церебрального инсульта и 20 участников добровольцев без COVID-19 и ОНМК. Пациенты исследования были разделены на группы. Пациенты с церебральным инсультом на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции COVID-19 (наличие характерных изменений по данным МСКТ легких: уплотнение легочной ткани по типу матового стекла, наличие консолидаций и ретикулярных изменений, положительные результаты ПЦР диагностики) составили основную группу ($n = 30$). Пациенты с церебральным инсультом без COVID-19 (отрицательные результаты ПЦР диагностики и отсутствие характерных изменений на МСКТ легких) составили группу сравнения ($n = 30$). Пациенты без инсульта с подтвержденным COVID-19 составили контрольную группу ($n = 20$). Группу добровольцев составили лица без церебрального инсульта и COVID-19 ($n = 20$). Всем пациентам исследования был проведен комплексный мониторинг в динамике с оценкой общего и неврологического статуса; исследованием общего и биохимического

анализа, показателей системы гемостаза, с определением уровня D-димера; уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО. Динамика лабораторных показателей оценивалась в течение всего периода стационарного лечения на первые, третьи, седьмые сутки. Для сравнительного анализа пациентам с подтвержденной коронавирусной инфекцией проводилось МСКТ легких. Был произведен сбор катмнеза выживших пациентов. Изучение катмнеза до 1,5 лет осуществлялось методом телефонного интервьюирования с оценкой общего самочувствия и сбором жалоб. Отмечалось наличие или отсутствие обострения хронических заболеваний, изменения цифр артериального давления, оценивалась активность пациента и его способность к самообслуживанию. Проводилась оценка эмоционального статуса с использованием шкалы депрессии Гамильтона и шкалы тревоги Спилбергера – Ханина. Бланки опросников передавались пациентам или их родственникам. Был осуществлен анализ полученных данных с целью выявления тревожно-депрессивных расстройств. В исследование включались пациенты с тяжелой и средней степенью церебрального инсульта, имеющие при госпитализации различную степень сознания и выраженность неврологической симптоматики, оцененной по шкале NIHSS.

В литературе имеются сведения, что частота неврологических и сердечно-сосудистых осложнений закономерно возрастает с увеличением тяжести течения коронавирусной инфекции среди пациентов с сосудистой коморбидностью (Zuin M. et al., 2023). В настоящем исследовании отмечено, что пациенты с наличием более 3-х сердечно-сосудистых заболеваний умирали в 3 раза чаще, что еще раз подтверждает доказанный факт о влиянии коморбидности на исход заболевания. При этом частота летальных исходов среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 2 раза выше, чем среди пациентов с инсультом без COVID-19 ($p < 0,05$). Это согласуется с утверждением, что наличие высокой коморбидности является одним из факторов неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 (Вознюк И. А. с соавт., 2020; Олимова Ф. З. с соавт., 2021; Кабаева Е. Н. с соавт., 2022; Remmelink M. et al., 2020).

Пациенты с инсультом на фоне COVID-19 с коморбидной патологией входят в группу повышенного риска развития острых сосудистых катастроф с неблагоприятным исходом (Amraei R., Rahimi N., 2020; Soy M. et al., 2020; Pezzini A., Ludhiadch A. et al., 2023). На фоне коронавирусной инфекции происходит декомпенсация всех форм хронической патологии, в результате чего развивается синдром полиорганной недостаточности (СПОН) (Iwasaki M. et al., 2021; Sojka M. et al., 2022). Согласно литературным данным, синдром полиорганной недостаточности развивается более чем у трети пациентов с тяжелым церебральным инсультом на фоне COVID-19. При этом наиболее частыми формами являются венозные тромбоэмболические осложнения, острый коронарный синдром, острые нарушения мозгового кровообращения и желудочно-кишечные кровотечения (Кузнецов С. И. с соавт., 2020; Goyal N. et al., 2021). Это связано с особенностью патогенетических механизмов инфекции COVID-19, в основе которых лежит развитие воспалительной коагулопатии и васкулопатии (Asakura H., Ogawa H., 2021).

В настоящем исследовании подтверждается влияние патогенетических особенностей коронавирусной инфекции на развитие полиорганной недостаточности у пациентов с инсультом. Так синдром полиорганной недостаточности развился в 35% наблюдений. Из них в 90,5% – это пациенты с инсультом на фоне COVID-19 и в 9,5% – пациенты с инсультом без коронавирусной инфекции. Структура СПОН выглядела следующим образом: повторный ОНМК – в 36,7%, ОИМ – в 6,7% и ТЭЛА в 20% наблюдений. Таким образом, частота развития СПОН у пациентов основной группы в 9,5 раз выше, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$).

В проведенных зарубежных исследованиях указывалось, что инсульт на фоне COVID-19 имеет более тяжелое течение, по сравнению с инсультом без коронавирусной инфекции (Katz J. M. et al., 2020; Cappellari M. et al., 2020). Несмотря на проведение современных методов лечения с применением тромболитической терапии и тромбэктомии, у пациентов наблюдается высокий процент летальных исходов (Ferrone S. R. et al., 2023). В ряде литературных источников описаны результаты нейровизуализации и исходы церебрального инсульта на фоне коронавирусной ин-

фекции, включающие предрасположенность к окклюзии крупных сосудов, поражение нескольких сосудистых бассейнов, а также наличие тромбоза глубоких вен и более тяжелого неврологического дефицита (Pal R. et al., 2020; Shchukin I.A. et al., 2022).

В настоящем исследовании среднее значение степени тяжести инсульта по шкале NIHSS у всех пациентов при госпитализации составила $11,3 \pm 6,7$ баллов, что соответствует средней степени инсульта. У пациентов основной группы среднее значение NIHSS составляла $11,3 \pm 6,4$ баллов, в группе сравнения – $11,3 \pm 7,1$ баллов. Таким образом, группы были сопоставимы по тяжести неврологической симптоматики. Тем не менее, при повторной оценке тяжести неврологической симптоматики выяснилось, что у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечалась тяжелая степень инсульта ($17,4 \pm 8,4$ баллов). Так при исследовании на пятые сутки стационарного лечения тяжесть инсульта была выше в 2 раза ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты с инсультом на фоне COVID-19 имеют более тяжелый неврологический дефицит.

В процессе исследования было установлено, что частота развития неблагоприятного исхода у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с размером очага ишемии более 50 см^3 в 2 раза выше, чем у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции ($p < 0,05$). Это говорит о том, что обширный объем поражения паренхимы головного мозга может являться предиктором развития летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с инсультом на фоне COVID-19.

По данным некоторых зарубежных литературных источников, существует несколько звеньев патогенетических особенностей формирования церебральных нарушений на фоне инфекции COVID-19, особенно важными из которых является развитие патологии системы гемостаза и гиперпродукция провоспалительных цитокинов (Nannoni S. et al., 2021; Richter D. et al., 2022; Lisda A., 2023). Гиперкоагуляция приводит формированию острого инсульта с развитием тромбоэмболии и парадоксальной эмболии, приводящей к окклюзии крупных сосудов. Это утверждение говорит о возможности возникновения инсульта на фоне коронавирусной инфекции в контексте системного протромбического состояния (Beugouti R., 2020).

D-димер является не только неспецифичным маркером активации свертывания и фибринообразования, но и активации фибринолиза (Кабаева Е. Н. с соавт., 2023; Montalvan V. et al., 2020). Повышенный уровень D-димера определяется при прогрессирующих органических повреждениях сердечно-сосудистой системы, в частности с развитием ишемического инсульта. Значительное превышение уровня данного показателя свидетельствует о явлениях дисбаланса в системе гемостаза и, как следствие, формировании явлений ДВС-синдрома с развитием органических повреждений (СПОН) (Young M. J. et al., 2020; Xiong Q. et al., 2021).

В настоящем исследовании при оценке лабораторных показателей было выявлено, что к исходу первых суток госпитализации у пациентов отмечается высокий уровень D-димера: у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 – в 14,1 раза выше нормы; у пациентов с инсультом без COVID-19 – в 4,1 раза выше нормы ($p < 0,001$). Достоверные различия во всех точках наблюдения получены при анализе уровня D-димера в основной группе и группе сравнения. Значение этого показателя на 1-е, 3-и и 7-е сутки у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 было в 3 раза выше, чем у пациентов с инсультом без COVID-19 ($p < 0,001$). В основной группе развитие СПОН отмечалось в 94,7% наблюдений.

Антитромбин III является главным компонентом противосвертывающей системы крови (Yang B. et al., 2020; Stein L. K., 2021). Тенденция к снижению данного показателя свидетельствует о явлениях истощения противосвертывающих компонентов крови под влиянием SARS-COV-2, что в свою очередь приводит к формированию гиперкоагуляции с развитием ДВС-синдрома и летальных исходов (Khan M. M. A. et al., 2020; Requena M. et al., 2020; Koge J. et al., 2021).

В проведенном настоящем исследовании значение антитромбина III у пациентов с инсультом было в пределах нормы, однако была выявлена тенденция к снижению данного маркера среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19. Среди умерших пациентов с момента госпитализации и до седьмых суток пребывания в стационаре отмечалось снижение уровня антитромбина III ($p < 0,001$). Следует от-

метить, что среди пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции также отмечалась тенденция к снижению уровня антитромбина III, однако значение данного показателя оставалось в пределах нормы за весь период наблюдения.

Гиперпродукция воспалительных цитокинов является важным патогенетическим аспектом с развитием острого инсульта на фоне инфекции COVID-19 (Agbuduwe C., Basu S., 2020; Berkman S. A., Song S. S., 2021; Zhang S. et al., 2021). Формирующаяся неконтролируемая воспалительная реакция вызывает нарушение свертывающей и противосвертывающей систем (Zhang S. et al., 2021). По данным литературных источников, на фоне «цитокинового шторма» формируется эндотелиальная дисфункция с развитием острого васкулита и повышенной продукцией тромбина с ингибированием фибринолиза (Driggin E. et al., 2020; Hess D. C. et al., 2020; Ssentongo P. et al., 2020). Высокий уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, приводит к развитию гиперкоагуляции с формированием артериальных и венозных тромбозов. Вследствие чего происходит поражение систем органов, в том числе ЦНС с развитием церебрального инсульта (Ноздрюхина Н. В. с соавт., 2021; Fatima N. et al., 2020). ИЛ-6 служит маркером острых системных воспалительных реакций (Berkman S. A., Song S. S., 2021; Zhang S. et al., 2021). Повышение уровня данного показателя у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 ведет к усугублению нарушений в системе гемостаза, что приводит к развитию активных форм ДВС-синдрома, с последующим формированием синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода (Путилина М. В. с соавт., 2020; Tsivgoulis G. et al., 2020; Nannoni S. et al., 2021).

В проведенном настоящем исследовании изменение уровня ИЛ-6 максимально выражено у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. Значение данного показателя в среднем было выше в 32 раза, относительно группы пациентов с инсультом без COVID-19 ($p < 0,001$). При этом, значение показателя ИЛ-6 у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 превышало значение данного маркера у умерших пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции в 29 раз ($p < 0,001$).

По данным других исследований, в комплексе с остальными провоспалительными цитокинами ФНО усиливает воспалительный процесс в организме, тем самым инициируя системную гиперовоспалительную реакцию («цитокиновый шторм»), которая приводит к развитию системных жизнеугрожающих состояний с неблагоприятным исходом (Terpos E. et al., 2020; Siepmann T., 2021).

В настоящем исследовании отмечалось достоверное различие содержания уровня ФНО у пациентов во все дни наблюдения ($p < 0,001$). Следует отметить, что уровень данного маркера у пациентов с инсультом без COVID-19 оставался в пределах нормы во всех точках исследования. Значение ФНО у пациентов основной группы было выше в 5,5 раз, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалось различие содержания показателя ФНО у пациентов с летальным исходом в обеих группах: уровень ФНО был выше у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 4 раза ($p < 0,001$).

Согласно литературным источникам, повышение ИЛ-10 в первые сутки госпитализации служит маркером благоприятного исхода у пациентов с инсультом (Ayoubkhani D. et al., 2021; Siepmann T., 2021). Данный показатель снижает воспалительную реакцию, тем самым уменьшая повреждение эндотелиальных клеток сосудов головного мозга и, таким образом, ингибируя прогрессирование инсульта (Saba L. et al., 2020; Tsivgoulis G. et al., 2020). Однако на фоне COVID-19 резкое повышение ИЛ-10 наблюдается вместе с повышением других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО, что является признаком гиперовоспалительной реакции и развития полиорганных повреждений (Simani L. et al., 2021).

В настоящем исследовании была отмечена разница среднего значения показателя ИЛ-10. Уровень ИЛ-10 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 превышал значение данного показателя у пациентов с инсультом без COVID-19 в 6,3 раза ($p < 0,05$). У пациентов настоящего исследования повышение маркеров провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО, ИЛ-10), а также уровня D-димера соответствует утверждению о формировании полиорганных нарушений с высоким уровнем летальности при инсульте на фоне COVID-19. Также в настоящем исследовании была

подтверждена существенная разница среднего значения показателей провоспалительных цитокинов у пациентов с полиорганной недостаточностью в сравнении с пациентами без СПОН. Среднее значение уровня ИЛ-6 было выше в 3,7 раза ($p < 0,001$), среднее значение уровня ИЛ-10 было выше в 2,8 раза ($p < 0,001$), среднее значение ФНО – в 2,6 раза ($p < 0,001$). Таким образом, можно полагать, что повышение уровня провоспалительных цитокинов с развитием «цитокинового шторма» приводит к формированию синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с инсультом на фоне COVID-19.

Согласно литературным источникам, основные патогенетические механизмы развития церебрального инсульта на фоне COVID-19, включающие нарушения в системе гемостаза и иммунной системе, сохраняются на протяжении первого года после выписки из стационара. Пациенты жалуются на повышенную утомляемость, головные боли, а также на появление тревожно-депрессивных расстройств (Rothstein A. et al., 2020; Caricchio R. et al., 2021). Помимо этого, у таких пациентов развивается декомпенсация хронических заболеваний, что может приводить к развитию повторных сосудистых катастроф на постгоспитальном этапе.

У пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19, наблюдается высокая частота развития тревожно-депрессивных расстройств. В ряде литературных источников, посвященных изучению постинсультных нарушений и особенностям постковидного синдрома, отмечается, что риск развития тревожно-депрессивных расстройств значительно выше у пациентов с коморбидной патологией (Hess D. C. et al., 2020; Dennis A. et al., 2021; Tsampasian V. et al., 2023). Вследствие дисбаланса работы серотонинергической системы на фоне тревожно-депрессивного синдрома, формируются нарушения в системе гемостаза с развитием тромбообразования. Таким образом, у пациентов с перенесенным инсультом на фоне COVID-19 и развитием тревожно-депрессивных расстройств повышается риск повторных сосудистых катастроф (McAlpine L. S. et al., 2021; Shchukin I. A. et al., 2022).

В проведенном нами исследовании при изучении катамнеза до 1,5 лет было выявлено, что среди выживших пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-

19 в первые 3 месяца после выписки из стационара, уровень летальности составил 66,7%. В большинстве случаев причинами летальных исходов у таких пациентов стали: развитие тромбоэмболии легочной артерии (в 50%), острого коронарного синдрома (в 33,3%), а также повторного инсульта (в 16,7%). При этом отмечено, что в основной группе исследуемых пациентов число умерших было в 2 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Это может указывать на возможность формирования тромботических осложнений с последующим развитием острых сосудистых катастроф.

Пациентам настоящего исследования в ранний восстановительный период проводилось анкетирование для оценки тревожно-депрессивных расстройств с использованием шкалы депрессии Гамильтона и шкалы тревоги Спилбергера – Ханина. В результате исследования среди опрошенных пациентов отмечалось депрессивное расстройство средней степени по шкале депрессии Гамильтона ($15,3 \pm 6,6$ баллов) и высокий уровень ситуативной ($50,7 \pm 16,4$ баллов) и личностной тревожности ($46,3 \pm 14,1$ баллов) по шкале тревоги Спилбергера – Ханина. Исходя из этого, можно сделать вывод, что у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19, отмечается значительная выраженность тревожно-депрессивного расстройства ($p < 0,05$).

В сочетании с декомпенсацией хронических сосудистых заболеваний, а также нарушениями в системе гемостаза у пациентов, перенесших инсульт на фоне коронавирусной инфекции, повышается риск развития острых сосудистых катастроф в раннем и позднем восстановительном периоде.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить особенности течения церебрального инсульта на фоне COVID-19 с определением маркеров неблагоприятного исхода. Были изучены типы тромботических осложнений и частота их формирования на госпитальном и постгоспитальном этапах, а также были выявлены факторы риска развития полиорганной недостаточности. Определен высокий уровень показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО и ИЛ-10 в первые сутки госпитализации у пациентов с летальным исходом,

что является важным прогностическим критерием исхода заболевания. Определены риски неблагоприятного исхода на госпитальном и постгоспитальном этапах среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19. В настоящем исследовании было отмечено раннее развитие повторных острых сердечно-сосудистых катастроф среди выживших пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19 на постгоспитальном этапе. Полученные результаты указывают на необходимость проведения ранних диагностических методов, с исследованием показателей провоспалительных цитокинов и системы гемостаза, с целью снизить риски развития острого церебрального инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также для улучшения прогноза исхода заболевания и выживаемости.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 наблюдается более тяжелое течение инсульта, по сравнению с пациентами с инсультом без COVID-19: синдром полиорганной недостаточности среди таких пациентов развивается в 9,5 раз чаще (90,5% и 9,5% соответственно, $p < 0,001$); тяжелый неврологический дефицит по NIHSS наблюдается в 1,6 раз чаще на 5-е и на 7-е сутки ($p < 0,05$); частота обширных очагов инсульта чаще в 1,6 раз (в 26,7% и в 16,7% соответственно, $p < 0,05$).

2. Ранним предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 являются изменения значений показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов: повышение уровня D-димера в первые сутки ($7,8 \pm 7$ мг/л, $p < 0,001$); повышение уровня ИЛ-6 в первые сутки ($411,5 \pm 188,4$ пг/мл, $p < 0,001$); повышение уровня ФНО в первые сутки ($19,3 \pm 4,7$ пг/мл, $p < 0,001$); повышение уровня ИЛ-10 в первые сутки ($62,5 \pm 30$ пг/мл, $p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 с размером очага инсульта более 50 см^3 летальный исход наблюдается в 2 раза чаще, чем у пациентов без COVID-19 ($p < 0,05$). Частота летальных исходов среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с тяжелым неврологическим дефицитом по шкале NIHSS выше в 2,7 раза ($p < 0,05$). Тяжелые формы коронавирусной пневмонии в 8 раз повышают вероятность летального исхода у пациентов с инсультом ($p < 0,001$).

3. Инсульт на фоне COVID-19 является предиктором острых сосудистых катастроф с летальным исходом на раннем госпитальном этапе. Частота развития повторного инсульта с летальным исходом была в 2 раза выше у пациентов с коронавирусной инфекцией, чем у пациентов без COVID-19 ($p < 0,05$). Частота развития острого инфаркта миокарда была сопоставима в обеих группах исследования. Развитие ТЭЛА среди пациентов основной группы отмечалось в 20% наблюдений, а среди пациентов группы сравнения не были отмечены случаи развития ТЭЛА. Повторные острые сосудистые катастрофы у пациентов с инсультом на фоне COVID-

19 развиваются в 9,5 раза чаще ($p < 0,001$), что подтверждает влияние патогенетических особенностей коронавирусной инфекции на развитие полиорганной недостаточности.

4. У пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19, в постгоспитальном периоде сохраняется риск развития повторных сердечно-сосудистых катастроф. Причинами летальных исходов в первые три месяца (66,7%) отмечается: в 50% – ТЭЛА; в 33,3% – ОИМ; в 16,7% – ОНМК. Изменения показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов при выписке (повышенный уровень D-димера – $7,9 \pm 9,3$ мг/л, $p < 0,001$; повышенный уровень ИЛ-6 – $307,7 \pm 343,3$ пг/мл, $p < 0,001$; повышенный уровень ИЛ-10 – $61,1 \pm 99,0$ пг/мл, $p < 0,05$), неудовлетворительный функциональный исход, оцененный по индексу Бартел, в сочетании с декомпенсацией хронических сосудистых заболеваний могут являться предикторами неблагоприятного исхода в постгоспитальном периоде в течение 1,5 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На госпитальном этапе пациентам с инсультом на фоне COVID-19 необходимо проводить динамический скрининг лабораторных показателей, включающий исследование показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов с определением уровней D-димера, ИЛ-6 и ФНО с первых суток госпитализации, с целью предупреждения развития острых сосудистых катастроф.

2. Необходимо осуществлять мониторинг пациентов, перенесших тяжелый инсульт на фоне COVID-19 на постгоспитальном этапе. В связи с высокой частотой развития тромботических осложнений, таких как ТЭЛА, острый инфаркт миокарда и повторный инсульт, целесообразно проводить на амбулаторном этапе дополнительное обследование с применением методов нейровизуализации, электро- и эхокардиографии, а также ультразвукового исследования вен нижних конечностей не реже одного раза в полугодие.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Острый церебральный инсульт является одним из тяжелых осложнений на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. По этой причине необходимо дальнейшее изучение структуры заболевания, особенностей иммунологических нарушений и патологии системы гемостаза с целью повышения эффективности методов обследования, лечения и профилактики пациентов с инсультом на фоне COVID-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИ – геморрагический инсульт

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИИ – ишемический инсульт

МА – мерцательная аритмия

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФНО – фактор некроза опухоли

ЧСС – частота сердечных сокращений

AUC – площадь под кривой

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года

Me – медиана

NIHSS – шкала тяжести инсульта национального института здоровья

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 ассоциированный инсульт. Грамотный выбор препаратов патогенетической терапии – взгляд специалиста из «красной зоны» / В. В. Ковальчук, М. С. Дроздова, Ю. А. Чепель [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 43. – С. 54–64.
2. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Резолюция Совета экспертов / Г. Е. Иванова, Е. В. Мельникова, О. С. Левин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020. – № 8 (120). – С. 81–87.
3. Вознюк, И. А. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19 / И. А. Вознюк, О. М. Ильина, С. В. Коломенцев // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 4, № 90. – С. 90-98.
4. Ключева, Е. Г. Особенности клинического течения и диагностики церебрального тромбоза вен и синусов на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста / Е. Г. Ключева, В. В. Голдобин, Ф. З. Олимова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, №. 2. – С. 34–40.
5. Ковальчук, В. В. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны» / В. В. Ковальчук // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, №. 1. – С. 57–66.
6. Кузнецов, С. И. Коагулопатия при инфекции COVID-19 / С. И. Кузнецов, Е. А. Шестаков, Е. Б. Жибурт // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 4. – С. 31–34.
7. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, А.Н.

Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, №6. – С. 7–16.

8. Особенности механизма развития и течения острого инсульта у пациентов с COVID-19 / Е. Н. Кабаева, А. В. Ершов, П. Ф. Литвицкий [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 10–17.

9. Особенности течения острого инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Н. В. Ноздрихина, Е. Н. Кабаева, Е. В. Кирилук [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 7. – С. 496–503.

10. Острые нарушения мозгового кровообращения при COVID-19 / С. Г. Щербак, Д. А. Вологжанин, Т. А. Камилова [и др.] // Университетский терапевтический вестник. – 2023. – Т. 5, № 1. – С. 5–35.

11. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2(COVID-19) / М. В. Путилина, В. И. Вечорко, Д. В. Гришин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – № 12 (120). – С. 109–117.

12. Острый инсульт на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. Н. Кабаева, П. Ф. Литвицкий, О. П. Артюков [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 4. – С 41–53.

13. Острый инсульт у пациентов с COVID-19 / Е. Н. Кабаева, К. А. Тушова, Н. В. Ноздрихина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – № 1. – С 110–116.

14. Цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции молодого и среднего возраста / Ф. З. Олимова, Е. Г. Ключева, В. В. Голдобин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 14, – С. 21–25.

15. A full year of the COVID-19 pandemic with two infection waves and its impact on ischemic stroke patient care in Germany / D. Richter, J. Eyding, R. Weber [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2022. – Vol. 1 (29). – P. 105–113.

16. A Guide to COVID-19: A global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 / C. L. Atzrodt, I. Maknojia, R. D. P. McCarthy [et al.] // FEBS J. – 2020. – Vol. 17 (287), № 3633. – P. 50.

17. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 4 (18). – P. 844–847.

18. Acute Cerebral Stroke with Multiple Infarctions and COVID-19, France, 2020 / S. Zayet, T. Klopfenstein, R. Kovács [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 9 (26). – P. 22558–22560.

19. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study / Y. Li, M. Li, M. Wang [et al.] // *Stroke Vasc. Neurol.* – 2020. – Vol. 3 (5). – P. 279–284.

20. Acute cerebrovascular events in hospitalized COVID-19 patients / A. Rothstein, O. Oldridge, H. Schwennesen [et al.] // *Stroke.* – 2020. – Vol. 51. – P. 219–e222.

21. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients / A. I. Qureshi, W. I. Baskett, W. Huang [et al.] // *Stroke.* – 2021. – Vol. 3 (52). – P. 905–912.

22. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection / A. Viguiet, L. Delamarre, J. Duplantier [et al.] // *J. Neuroradiol.* – 2020. – 47(5). – P. 393-394.

23. Acute ischemic stroke outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. R. Ferrone, M. X. Sanmartin, J. Ohara [et al.] // *Journal of NeuroInterventional Surgery.* – 2024. - 16(4). – P. 333-341.

24. Agbuduwe, C. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy / C. Agbuduwe, S. Basu // *Eur. J. Haematol.* – 2020. – Vol. 5 (105). – P. 540–546.

25. Ahmed, S. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad / S. Ahmed, O. Zimba, A. Y. Gasparyan // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 9 (39). – P. 2529–2543.

26. Amraei, R. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction / R. Amraei, N. Rahimi // *Cells.* – 2020. – Vol. 7 (9). – P. 1652.

27. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / A. R. Bourgonje, A. E. Abdulle, W. Timens [et al.] // *J. Pathol.* – 2020. – Vol. 3 (251). – P. 228–248.

28. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes / S. Loganathan, M. Kuppusamy, W. Wankhar [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2021. – Vol. 283, № 103548.

29. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome / M. O. Borghi, A. Beltagy, E. Garrafa [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11 (584241).

30. Ari, B. C. Acute Ischemic Stroke Associated with COVID-19 / B. C. Ari // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2021. – Vol. 7 (31). – P. 132–134.

31. Asadi-Pooya, A. A. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review / A. A. Asadi-Pooya, L. Simani // *J. Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 413. – 116832.

32. Asakura, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / H. Asakura, H. Ogawa // *Int. J. Hematol.* – 2021. – Vol. 1 (113). – P. 45–57.

33. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / T. Tan, B. Khoo, E. G. Mills [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8 (8). – P. 659–660.

34. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, A. E. Ssentongo, E. S. Heilbrunn [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 8 (15), № 0238215.

35. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales / R. Knight, V. Walker, S. Ip [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 12 (146). – P. 892–906.

36. Benny, R. Characteristics and outcomes of 100 consecutive patients with acute stroke and COVID-19 / R. Benny // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2021. – Vol. 423.

37. Berkman, S. A. Ischemic Stroke in the Young / S. A. Berkman, S. S. Song. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2021. – Vol. 27. – Article ID 10760296211002274.

38. Berlińska, A. Old Problem, New Concerns: Hypercortisolemia in the Time of COVID-19 / A. Berlińska, R. Świątkowska-Stodulska, K. Sworczak // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12 (711612).

39. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin, M. V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 18 (75). – P. 2352–2371.

40. Castro, R. A. Thrombotic complications of COVID-19 infection: A review / R. A. Castro, W. H. Frishman // *Cardiol. Rev.* – 2021. – Vol. 1 (29). – P. 43–47.

41. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi, C. Bryce, Z. Grimes [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 7 (92). – P. 699–702.

42. Characteristics of ischemic stroke associated with COVID-19 / R. Beyrouiti, M. E. Adams, L. Benjamin [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91. – P. 889–891.

43. Cleret de Langavant, L. Clinical description of the broad range of neurological presentations of COVID-19: A retrospective case series / L. Cleret de Langavant, A. Petit, Q. T. R. Nguyen [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2021. – Vol. 3 (177). – P. 275–282.

44. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 5 (130). – P. 2620–2629.

45. Clinical Characteristics of Inpatients with Coronavirus Disease 2019 and Acute Ischemic Stroke: From Epidemiology to Outcomes / S. Chen, C. Pan, P. Zhang [et al.] // *Curr. Neurovasc. Res.* – 2020. – Vol. 5 (17). – P. 760–764.

46. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054–1062.

47. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497–506.

48. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study / Q. Xiong, M. Xu, J. Li [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 1 (27). – P. 89–95.

49. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – № 19. – P. 148–150.

50. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights / A. A. Divani, S. Andalib, M. Di Napoli [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 8 (29), № 104941.

51. COVID-19 and cardiovascular disease / K. J. Clerkin, J. A. Fried, J. Raikhelkar [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 20 (141). – P. 55.

52. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview / G. Tsvigoulis, L. Palaiodimou, R. Zand [et al.] // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2020. – P. 13.

53. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature / Y. K. Tan, C. Goh, A. S. T. Leow [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 3 (50). – P. 587–595.

54. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) / S. Zhang, J. Zhang, C. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2021. – Vol. 3 (47). – P. 21.

55. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center / M. Requena, M. Olivé-Gadea, M. Muchada [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 11 (29), № 105225.

56. COVID-19 and the cardiovascular system: A comprehensive review / R. B. Azevedo, B. G. Botelho [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2020. – Vol. 1 (35). – P. 4–11.

57. COVID-19 induced ischemic stroke and mechanisms of viral entry in brain and clot formation: a systematic review and current update / A. Ludhiadch, S. R. Paul, R. Khan [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2023. – Vol. 133, № 10. – P. 1153–1166.

58. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception-A Systematic Review / T. Wijeratne, S. Gillard Crewther, C. Sales [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 11 (607221).

59. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons / S. H. Nile, A. Nile, J. Qiu [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – № 53. – P. 66–70.

60. COVID-19-Associated Stroke / I. A. Shchukin, M. S. Fidler, I. A. Koltsov [et al.] // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2022. – Vol. 5 (52). – P. 1–8.

61. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic / P. Kaushik, M. Kaushik, S. Parveen [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2020. – Vol. 12 (57). – P. 4921–4928.

62. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment / M. Soy, G. Keser, P. Atagündüz [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 7 (39). – P. 2085–2094.

63. Dennis, A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study / A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 3 (11), № e048391.

64. Descriptive analysis of Acute Ischemic stroke in COVID-19 patients through the course of the COVID-19 pandemic / J. L. Liu, K. Shah, A. Marji [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2022. – № 96. – P. 221–226.

65. Do Elevated Levels of Inflammatory Biomarkers Predict the Risk of Occurrence of Ischemic Stroke in SARS-CoV2?: An Observational Study / N. Goyal, A. K. Sodani, R. Jain [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 11 (30). – P. 106063.

66. Dong, M. Letter to the editor: Headline stress disorder caused by Netnews during the outbreak of COVID-19 / M. Dong, J. Zheng // *Health Expect.* – 2020. – Vol. 2 (23). – P. 259–260.

67. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / M. M. A. Khan, M. N. Khan, M. G. Mustagir [et al.] // *J. Glob. Health.* – 2020. – Vol. 2 (10), № 020503.

68. Eljilany, I. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review / I. Eljilany, A. N. Elzouki // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2020. – № 16. – P. 455–462.

69. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations / N. K. Jha, S. Ojha, S. K. Jha [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2021. – Vol. 11 (71). – P. 2192–2209.

70. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms / A. M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali [et al.] // *ACS Chem. Neurosci.* – 2020. – Vol. 7 (11). – P. 995–998.

71. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10224). – P. 565–574.

72. Global impact of COVID-19 on stroke care / R. G. Nogueira, M. Abdalkader, M. Qureshi [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2021. – № 16. – P. 573–584.

73. Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Stroke Volumes and Cerebrovascular Events: A 1-Year Follow-up / T. N. Nguyen, M. M. Qureshi, P. Klein [et al.] // *Neurology.* – 2023. – Vol. 100, № 4. – P. 408–421.

74. Harapan, B. N. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) / B. N. Harapan, H. J. Yoo // *J. Neurol.* – 2021. – Vol. 9 (268). – P. 3059–3071.

75. Hematological findings and complications of COVID-19 / E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2020. – Vol. 7 (95). – P. 834–847.

76. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis – a systematic review and meta-analysis / S. Syahrul, H. A. Maliga, M. Ilmawan [et al.] // *F1000Res.* – 2021. – № 10. – P. 34.

77. Hess, D.C. COVID-19-related stroke / D. C. Hess, W. Eldahshan, E. Rutkowski // *Transl. Stroke. Res.* – 2020. – № 11. – P. 322–325.

78. Higher Mortality of Ischaemic Stroke Patients Hospitalized with COVID-19 Compared to Historical Controls / S. L. Harrison, F. E. Eynullayeva, D. A. Lane [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 3 (50). – P. 326–331.

79. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series / B. T. Bradley, H. Maioli, R. Johnston [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396 (10247). – P. 320–332.

80. Hosoki, K. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective / K. Hosoki, A. Chakraborty, S. Sur // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 2 (146). – P. 285–299.

81. Impact of COVID-19 on neurological manifestations: an overview of stroke presentation in pandemic / N. Fatima, M. Saqur, F. Qamar [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 10 (41). – P. 2675–2679.

82. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care / L. A. Rinkel [et al.] // *Journal of Neurology.* – 2021. – Vol. 2 (268). – P. 403–408.

83. Impact of the COVID-19 pandemic on the process and outcome of thrombectomy for acute ischemic stroke / B. Yang, T. Wang, J. Chen [et al.] // *J. Neurointerv. Surg.* – 2020. – Vol. 7 (12). – P. 664–668.

84. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T. F. van Haaps [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 8 (18). – P. 1995–2002.

85. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis / T. Siepmann [et al.] // *European Journal of Neurology.* – 2021. – Vol. 1 (28). – P. 238–247.

86. Infection with SARS-CoV-2 causes abnormal laboratory results of multiple organs in patients / A. P. Yang, H. M. Li, W. Q. Tao [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 11 (12). – P. 10059–10069.

87. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications / M. Iwasaki, J. Saito, H. Zhao [et al.] // *Inflammation.* – 2021. – Vol. 1 (44). – P. 13–34.

88. Intraluminal carotid thrombosis and acute ischemic stroke associated with COVID-19 / D. Hamouda, D. V. Jillella, N. Bhatt [et al.] // *J. Neurol.* – 2021. – Vol. 12 (268). – P. 4443–4447.

89. Ischemic and Hemorrhagic Cerebrovascular Events Related to COVID-19 Coagulopathy and Hypoxemia / M. Sojka, A. Drelich-Zbroja, M. Kuczyńska [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 18 (19). – P. 11823.

90. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / W. Luo, X. Liu, K. Bao [et al.] // *J. Neurol.* – 2022. – Vol. 4 (269). – P. 1731–1740.

91. Ischemic stroke epidemiology during the COVID-19 pandemic: navigating uncharted waters with changing tides / G. Tsivgoulis, A. H. Katsanos, R. Ornello [et al.] // *Stroke.* – 2020. – № 51. – P. 1924–1926.

92. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist / A. Zakeri, A. P. Jadhav, B. A. Sullenger [et al.] // *J. Neurointerv. Surg.* – 2021. – Vol. 3 (13). – P. 202–206.

93. Ischemic Stroke, Inflammation, and Endotheliopathy in COVID-19 Patients / L. S. McAlpine, A. S. Zubair, I. Maran [et al.] // *Stroke.* – 2021. – Vol. 6 (52). – P. 233–238.

94. July, J. Impact of the coronavirus disease pandemic on the number of strokes and mechanical thrombectomies: a systematic review and meta-analysis / J. July, R. Pranata // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 29 (105185).

95. Kiss, P. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review / P. Kiss, C. Carcel, C. Hockham, S. A. E. Peters // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* – 2021. – № 7. – P. 18–27.

96. Koge, J. Acute Stroke Care in the With-COVID-19 Era: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Japan / J. Koge, M. Shiozawa, K. Toyoda // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 11 (611504).

97. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young / T. J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 20 (382). – P. 60.

98. Li, H. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months / H. Li, Z. Liu, J. Ge // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 12 (24). – P. 6558–6570.

99. Li, Y. C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y. C. Li, W. Z. Bai, T. Hashikawa // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 6 (92). – P. 552–555.

100. Lisda, A. Characteristic of Acute Ischemic Stroke Patients Based on TOAST Classification During COVID-19 Pandemic Era: A Single Centre Study / A. Lisda // *International Journal of General Medicine.* – 2023. – № 16. – P. 581–588.

101. Logroscino, G. Stroke epidemiology and COVID-19 pandemic / G. Logroscino, E. Beghi // *Curr. Opin. Neurol.* – 2021. – № 34. – P. 3–10.

102. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu [et al.] // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 55 (102763).

103. Mahammedi, A. Imaging in Neurological Disease of Hospitalized COVID-19 Patients: an Italian Multicenter Retrospective Observational Study / A. Mahammedi, L. Saba, A. Vagal // *Radiology.* – 2020. – Vol. 2 (297). – P. 270–273.

104. Markus, H. S. COVID-19 and stroke – a global World Stroke Organization perspective / H. S. Markus, M. Brainin // *Int. J. Stroke.* – 2020. – № 15. – P. 361–364.

105. Mechanical Thrombectomy in the Era of the COVID-19 Pandemic: Emergency Preparedness for Neuroscience Teams: A Guidance Statement From the Society of Vascular and Interventional Neurology / T. N. Nguyen, M. Abdalkader, T. G. Jovin [et al.] // *Stroke.* – 2020. – Vol. 6 (51). – P. 1896–1901.

106. Miesbach, W. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation / W. Miesbach, M. Makris // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2020. – Vol. 26. – № 1076029620938149.

107. Molecular Mechanisms of Neuroimmune Crosstalk in the Pathogenesis of Stroke / Y. H. Choi, C. Laaker, M. Hsu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 17 (22). – 9486.

108. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review / L. Saba, C. Gerosa, D. Fanni [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 23 (24). – P. 12609–12622.

109. Neurologic complications of coronavirus and other respiratory viral infections / F. Cavallieri, J. Sellner, M. Zedde [et al.] // *Handb. Clin. Neurol.* – 2022. – Vol. 189. – P. 331–358.

110. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry / E. Meppiel, N. Peiffer-Smadja, A. Maury [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 3 (27). – P. 458–466.

111. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 10 (15).

112. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic / D. Roy, R. Ghosh, S. Dubey [et al.] // *Can J. Neurol. Sci.* – 2021. – Vol. 1 (48). – P. 9–24.

113. Neurological Implications of COVID-19 Infections / E. J. Needham, S. H. Chou, A. J. Coles [et al.] // *Neurocrit. Care.* – 2020. – Vol. 3 (32). – P. 667–671.

114. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review / G. Aghagoli, B. Gallo Marin, N. J. Katchur [et al.] // *Neurocrit. Care.* – 2021. – № 3 (34). – P. 1062–1071.

115. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians / A. Maury, A. Lyoubi, N. Peiffer-Smadja [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2021. – Vol. 1–2 (177). – P. 51–64.

116. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. E. V. Collantes, A. I. Espiritu, M. C. C. Sy [et al.] // *Can J. Neurol. Sci.* – 2021. – Vol. 1 (48). – P. 66–76.

117. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review / V. Montalvan, J. Lee, T. Bueso [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 194 (105921).

118. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms / A. Johansson, M. S. Mohamed, T. C. Moulin [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2021. – Vol. 358 (577658).

119. Neurological Sequelae of COVID-19 / S. J. Ahmad, C. M. Feigen, J. P. Vazquez [et al.] // *J. Integr. Neurosci.* – 2022. – Vol. 3 (21). – P. 77.

120. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of Coronavirus Disease 2019: a review / A. S. Zubair, L. S. McAlpine, T. Gardin [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – № 77. – P. 1018–1027.

121. Neuropathological Features of Covid-19 / I. H. Solomon, E. Normandin, S. Bhattacharyya [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 10 (383). – P. 989–992.

122. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 / Y. Zuo, M. Zuo, S. Yalavarthi [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 2 (51). – P. 446–453.

123. Pal, R. Cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / R. Pal, M. Banerjee, S. K. Bhadada // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8 (10). – P. 809.

124. Pathophysiologic mechanisms of cerebral endotheliopathy and stroke due to Sars-CoV-2 / V. Kakarla, N. Kaneko, M. Nour [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2021. – Vol. 6 (41). – P. 1179–1192.

125. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study / G. Grasselli, T. Tonetti, A. Protti [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8 (12). – P. 1201–1208.

126. Pezzini, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 / A. Pezzini, A. Padovani // *Nat. Rev. Neurol.* – 2020. – Vol. 11 (16). – P. 636–644.

127. Plasma D-dimer level is associated with clinical outcomes in patients with atrial fibrillation related acute ischemic stroke after pneumonia / X. Yang, T. Lu, Z. Qu [et al.] // *BMC Neurol.* – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 137.

128. Pollard, C. A. The COVID-19 pandemic: A global health crisis / C. A. Pollard, M. P. Morran, A. L. Nestor-Kalinoski // *Physiological Genomics.* – 2020. – Vol. 11 (52). – P. 549–557.

129. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372 (693).

130. Predictors of fatal neurological complications among admitted COVID-19 patients with their implication in outcome: A Case Control study / J. Aslam, S. Luqman, S. Nazly [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 9 (17). – e0274485.

131. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm / R. Caricchio, M. Gallucci, C. Dass [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2021. – Vol. 1 (80). – P. 88–95.

132. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19 / L. Simani, M. Ramezani, I.A. Darazam [et al.] // *J. Neurovirol*. – 2021. – Vol. 1 (27). – P. 154–159.

133. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / J. P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2020. – Vol. 7 (7). – P. 611–627.

134. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia / F. Bompard, H. Monnier, I. Saab [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2020. – Vol. 1 (56). – P. 2001365.

135. Relationship between the history of cerebrovascular disease and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / W. A. Florez-Perdomo, S. A. Serrato-Vargas, P. Bosque-Varela [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg*. – 2020. – Vol. 197, № 106183.

136. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.] // *JAMA Intern. Med*. – 2023. – Vol. 183, № 6. – P. 566–580.

137. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China / R. Chen, W. Liang, M. Jiang [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 1 (158). – P. 97–105.

138. Risk of ischemic stroke in patients recovered from COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / M. Zuin, M. Mazzitelli, G. Rigatelli [et al.] // *Eur. Stroke J*. – 2023. – Vol. 8, № 4. – P. 915–922.

139. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / Y. Cui, B. Zhao, T. Li [et al.] // *Brain. Res. Bull.* – 2022. – № 180. – P. 31–37.

140. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy / A. Caillon, A. Trimaille, J. Favre [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2021.

141. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system / S. Yaghi, K. Ishida, J. Torres [et al.] // *Stroke.* – 2020. - 51(7). – P. 2002-2011.

142. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors / R. Méndez, V. Balanzá-Martínez, S. C. Luperdi [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 3 (290). – P. 621–631.

143. Shulman, J. G. Infectious Etiologies of Stroke / J. G. Shulman, A. M. Cervantes-Arslanian // *Semin. Neurol.* – 2019. – Vol. 4 (39). – P. 482–494.

144. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19 / K. Nalleballe, S. Reddy Onteddu, R. Sharma [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – № 88. – P. 71–74.

145. Stroke admissions during the COVID-19 pandemic: a single-center retrospective analysis / M. Padroni, M. Laudisi, C. Azzini [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2022. – Vol. 9 (43). – P. 5169–5174.

146. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry / M. E. Ramos-Araque, J. E. Siegler, M. Ribo [et al.] // *BMC Neurol.* – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 43.

147. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Nannoni, R. de Groot, S. Bell [et al.] // *Int. J. Stroke.* 2021. – Vol. 2 (16). – P. 137–149.

148. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics / A. Vogrig, G. L. Gigli, C. Bnà [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2021. – Vol. 743 (135564).

149. Stroke Mechanism in COVID-19 Infection: A Prospective Case-Control Study / M. A. Topcuoglu, M. Y. Pektezel, D. D. Oge [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2021. – Vol. 8 (30). – P. 105919.

150. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / W. Alhazzani, M. H. Møller, Y. M. Arabi [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 2020. – Vol. 6 (48). – P. 440–469.

151. Tang, X. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms / X. Tang, F. Zheng // *Neurol. Sci.* – 2021. – P. 1–13.

152. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes, J. M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 6 (217). – e20200652.

153. The emerging association between COVID-19 and acute stroke / L. K. Stein [et al.] // *Trends in Neurosciences.* – 2021. – Vol. 7 (44). – P. 527–537.

154. The impact of COVID-19 on acute ischemic stroke admissions: Analysis from a community-based tertiary care center / J. Wang, S. A. Chaudhry, P. Tahsili-Fahadan [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 12 (29). – P. 105344.

155. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease / T. Lui, J. Zhang, Y. Yang [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2020. – Vol. 7 (12). – P. e12421.

156. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / Y. Lu, J. J. Zhao, M. F. Ye [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2021. – Vol. 7 (42). – P. 2645–2651.

157. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba, J. H. Levy, J. M. Connors [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 1 (24). – P. 360.

158. Troyer, E. A. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms / E. A. Troyer, J. N. Kohn, S. Hong // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – № 87. – P. 34–39.

159. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms / Z. Zhou, H. Kang, S. Li [et al.] // *J. Neurol.* – 2020. – Vol. 8 (267). – P. 2179–2184.

160. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients / M. Remmelink, R. De Mendonça, N. D'Haene [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 1 (24). – P. 495.

161. Vascular Manifestations of COVID-19 - Thromboembolism and Microvascular Dysfunction / K. A. Roberts, L. Colley, T. A. Agbaedeng [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7 (598400).

162. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care / N. Kipshidze, G. Dargas, C. J. White [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2020. – Vol. 26. – № 1076029620936776.

163. Yong, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments / S. J. Yong // *Infect Dis. (Lond).* – 2021. – Vol. 10 (53). – P. 737–754.

164. Young, M. J. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2 / M. J. Young, C. D. Clyne, K. E. Chapman // *J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 2 (247). – P. 45–62.

165. Yuki, K. COVID-19 pathophysiology: A review / K. Yuki, M. Fujiogi, S. Koutsogiannaki // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 215 (108427).

166. Zhou, L. Inflammation and Coronary Heart Disease Risk in Patients with Depression in China Mainland: A Cross-Sectional Study / L. Zhou, X. Ma, W. Wang // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2020. – № 16. – P. 81–86.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Шкала инсульта NIHSS

Подраздел	Оценивание
1	2
Уровень сознания (0–3 балла):	<ul style="list-style-type: none"> – Ясное, живо реагирует; – Оглушение и/или сомноленция; можно добиться ответов и выполнения инструкций при минимальной стимуляции; – Глубокое оглушение или сопор, реагирует только на сильные и болевые раздражители, но движения не стереотипны. – Атония, арефлексия и ареактивность или ответы на раздражители состоят из рефлекторных нецеленаправленных движений и/или вегетативных реакций
Ответы на вопросы (0–2 балла)	<ul style="list-style-type: none"> – Правильные ответы на оба вопроса; – Правильный ответ на один вопрос; – Не ответил на оба вопроса
Выполнение команд (0–2 балла):	<ul style="list-style-type: none"> – Выполнил обе команды; – Выполнил одну команду; – Не выполнил ни одной из команд
Движение глазных яблок (0–2 балла):	<ul style="list-style-type: none"> – В полном объеме; – Частичный парез взора; нарушены движения одного или обоих глаз, но нет тонической девиации глазных яблок и полного паралича взора. – Тоническая девиация глазных яблок или полный паралич взора, который сохраняется при проверке окулоцефалических рефлексов
Поля зрения (0–3 балла)	<ul style="list-style-type: none"> – Не нарушены; – Частичная гемианопсия; – Полная гемианопсия; – Слепота (включая корковая)
Парез мимической мускулатуры (0–3 балла):	<ul style="list-style-type: none"> – Нормальные симметричные движения мимических мышц; – Легкий парез мимических мышц; – Умеренный прозопарез; – Паралич одной или обеих половин лица
Двигательные функции верхней конечности (0–4 балла):	<ul style="list-style-type: none"> – Рука не опускается в течение 10 с. – Рука начинает опускаться до истечения 10 с, но не касается кровати или другой поверхности. – Рука удерживается какое-то время, но в течение 10 с, касается горизонтальной поверхности. – Рука сразу падает, но в ней есть движения. – Движения в руке отсутствуют; – Исследовать невозможно
Двигательные функции нижней конечности (0–4 балла):	<ul style="list-style-type: none"> – Нога не опускается в течение 5 с. – Нога начинает опускаться до истечения 5 с, но не касается кровати. – Нога удерживается какое-то время, но в течение 5 с, касается горизонтальной поверхности. – Нога сразу падает, но в ней есть движения. – Движения в ноге отсутствуют; – Исследовать невозможно

1	2
Атаксия в конечностях (0–2 баллов):	– Атаксии нет; – Атаксия в одной конечности; – Атаксия в двух конечностях; – Исследовать невозможно
Чувствительность (0–2 баллов):	– Не нарушено; – Легкая или умеренная гемигипестезия; – Тяжелая гемигипестезия или гемианестезия
Речь (0–3 балла):	– Не нарушена; – Легкая или умеренная афазия; – Тяжелая афазия; – Тотальная афазия (мутизм)
Дизартрия (0–2 балла):	– Дизартрии нет; – Легкая или умеренная дизартрия; – Грубая дизартрия; – Исследовать невозможно
Неглект (0–2 балла):	– Нет нарушений; – Выявлены признаки гемиигнорирования одного вида раздражителей (зрительных, сенсорных, слуховых); – Выявлены признаки гемиигнорирования более чем одного вида раздражителей; не узнает свою руку или воспринимает лишь половину пространства

Таблица А.2 – Модифицированная шкала Рэнкина

Нет симптомов	0
Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности	1
Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи	2
Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи	3
Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи	4
Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала	5

Таблица А. 3 – Шкала SOFA

Функция	Показатель	Баллы				
		0	1	2	3	4
ЦНС	Оценка по ШКГ, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	≥ 400	< 400	< 300	< 200*	< 100*
Гемодинамика	Среднее АД, мм рт. ст. или дозы катехоламинов, мкг/кг в мин	≥ 70	< 70	Доф < 5 или Доб (любая доза)	Доф 5,1–15 или Эпи (Нор) ≤ 0,1	Доф > 15 или Эпи (Нор) > 0,1
Гемостаз	Тромбоциты, ×10 ⁹ /мкл	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Почки	Креатинин, моль/л	< 100	110–170	171–299	300–440	> 440
	Диурез, мл/сут				< 500	< 200

Примечание – * – на фоне респираторной поддержки; обозначения: Доф – дофамин, Доб – добу-тамин, Эпи – эпинефрин (адреналин), Нор – норэпинефрин (норадреналин)

Таблица А. 4 – Анкета для оценки состояния пациентов, перенесших церебральный инсульт

№	Вопрос	Ответ
1.	Испытываете ли Вы слабость и/или чувство неловкости в конечностях? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
2.	Беспокоят ли Вас частые головные боли и/или головокружение? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
3.	Замечали Вы ухудшение памяти за последний месяц? 1 б – да; 0 б – нет	
4.	Часто ли Вас беспокоит чувство тревоги и/или пониженного настроения? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
5.	Беспокоит ли Вас тяжесть в грудной области и/или затруднение дыхания? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
6.	Беспокоит ли Вас боли в грудной области? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
7.	Замечали Вы за собой нарушение речи/ неспособность подбирать слова за последний месяц? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
8.	Беспокоит ли Вас шаткость и неустойчивость при ходьбе? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
9.	Способны ли Вы выполнять обычные повседневные обязанности без посторонней помощи? 0 б – да; 1 б – нет	
10.	Испытываете ли Вы затруднения при длительной ходьбе? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	
11.	Замечали ли Вы изменения цифр артериального давления и/или то, что лекарства от давления перестали помогать? 2 б – часто; 1 б – иногда; 0 б – никогда	

12.	Замечали ли Вы обострение имеющихся хронических заболеваний после перенесенного инсульта? 1 б – да; 0 б – нет	
	Итого:	

Интерпретация:

- 1) 13–21 баллов – неблагоприятный прогноз;
- 2) 7–12 баллов – относительно благоприятный прогноз;
- 3) 0–6 баллов – благоприятный прогноз.

Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б	Год	№ п/п	ФИО	№ и/б	Год
1	А-ва А.Г.	37935	2020	36	К-ия С.М.	38622	2020
2	А-ва Л.А.	35921	2020	37	К-ов Н.Б.	36442	2021
3	А-на Л.Д.	15633	2020	38	Л-ва О.Е.	44455	2020
4	А-ов А.С.	3496	2020	39	Л-ев А.В.	78036	2020
5	Б-ва Л.	15534	2020	40	Л-ин Г.В.	42159	2020
6	Б-ва Н.И.	25368	2020	41	Л-ко В.Т.	41423	2020
7	Б-ев П.В.	37447	2020	42	Л-ко Л.Н.	39406	2020
8	Б-ин И.А.	31338	2020	43	Л-на Л.П.	43798	2020
9	Б-ов А.П.	38944	2020	44	П-ва В.А.	40861	2020
10	Б-ый А.Г.	32926	2020	45	П-ев А.М.	36696	2020
11	Б-ых Б.Н.	29005	2020	46	П-к Р.Н.	40509	2020
12	В-ва М.Н.	25495	2020	47	П-ко Е.А.	38898	2021
13	В-ин В.И.	9123	2020	48	П-на Р.А.	47001	2020
14	В-ко Т.Ф.	26266	2020	49	П-на Т.А.	42635	2020
15	Г-аг Я.	78024	2020	50	П-ов А.А.	42854	2020
16	Г-ва Д.В.	1012	2020	51	П-ов Е.П.	33617	2020
17	Г-ва А.А.	10526	2020	52	С-ва Е.П.	38713	2021
18	Г-ва В.Н.	10948	2020	53	Т-н Е.Г.	40333	2020
19	Г-ва Н.А.	26237	2021	54	Т-ов А.И.	43749	2020
20	Г-ва Т.В.	24786	2021	55	Т-юк Г.В.	47033	2020
21	Г-ев И.Н.	36908	2021	56	Х-ва Т.К.	47072	2020
22	Г-ин В.Д.	41263	2020	57	Ш-ва С.В.	42227	2020
23	Г-ин Н.В.	27553	2020	58	Ш-ин В.М.	43371	2020
24	Г-ко А.А.	15148	2021	59	Ш-на Н.И.	43594	2020
25	Е-ва В.М.	44317	2020	60	Ш-ов А.В.	41770	2020
26	Е-на Н.А.	38963	2020	61	А-ва Р.Е.	15602	2021
27	Ж-ов И.Н.	40812	2020	62	А-на Р.В.	21272	2021
28	И-ва К.И.	39178	2021	63	Б-ва З.Я.	11635	2021
29	К-ва В.Н.	37848	2021	64	Б-ва Р.С.	27623	2020
30	К-ва Г.Г.	38249	2020	65	Б-ий Г.И.	30357	2021
31	К-ва К.В.	36263	2021	66	Б-на А.А.	4199	2021
32	К-ва Н.Ф.	40100	2020	67	Б-ов В.В.	41699	2020
33	К-ва Т.А.	41932	2020	68	Г-ин Л.П.	44588	2020
34	К-ва Т.В.	35256	2020	69	Д-ва Т.Б.	45083	2020
35	К-ий В.Н.	45712	2020	70	К-ев И.В.	39447	2020
71	К-ин А.И.	36932	2020				
72	К-ич И.Ю.	40517	2020				
73	К-ко Л.А.	43472	2020				
74	П-ва М.С.	43408	2021				
75	С-ов М.К.	38342	2021				

76	Т-ев В.Д.	36425	2021				
77	Ф-ев В.Р.	38334	2021				
78	Ф-ов Е.Н.	41609	2020				
79	Х-ва Т.М.	45215	2020				
80	Х-ов Ш.Н.	40649	2020				

УТВЕРЖДАЮ

И.О. Главного врача
ФГБУЗ «КБ им. В. В. Виноградова»
д.м.н., профессор Шаратова Ольга Викторовна



Акт внедрения

результатов диссертационного исследования Тушовой Кристины Андреевны «Клинико-диагностические особенности церебрального инсульта на фоне коронавирусной инфекции COVID-19» в практическую работу неврологического отделения ФГБУЗ «КБ им. В. В. Виноградова»

Результаты диссертационного исследования «Клинико-диагностические особенности церебрального инсульта на фоне коронавирусной инфекции COVID-19» К.А. Тушовой внедрены в практическую работу неврологического отделения ФГБУЗ «КБ им. В. В. Виноградова».

Заместитель главного врача
по клинико-экспертной работе

А.В. Шипилов

УТВЕРЖДАЮ
Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН



А.А.Костин

Акт внедрения

в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» результатов диссертационного исследования Тушовой Кристины Андреевны «Клинико-диагностические особенности церебрального инсульта на фоне коронавирусной инфекции COVID-19»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председатель – заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова д.м.н. профессор Г.Е. Чмутин, к.м.н. доцент Н.И. Гарабова, удостоверяем, что результаты диссертации «Клинико-диагностические особенности церебрального инсульта на фоне коронавирусной инфекции COVID-19» К.А. Тушовой ассистента кафедры нервных болезней и нейрохирургии МИ РУДН внедрены в практические занятия по темам: «Сосудистые заболевания головного и спинного мозга»; «Инфекционные заболевания нервной системы».

Заведующий кафедрой нервных болезней
и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова
доктор медицинских наук, профессор

Г.Е. Чмутин

Доцент кафедры нервных болезней
И нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова
кандидат медицинских наук

Н.И. Гарабова