



Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции

М.В. Прохорова¹, А.И. Яковлев¹, И.А. Вознюк^{1,2,3}, Е.М. Морозова¹, Е.А. Гоголева¹, Л.П. Пивоварова¹

¹ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Данные о частоте развития инсультов у пациентов с COVID-19, в том числе о случаях острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста, не имеющих облигатных факторов риска, а также о риске заражения SARS-CoV-2 пациентов в остром периоде инсульта противоречивы.

Цель исследования — оценить особенности течения инсульта в сочетании с COVID-19 и роль воспаления и эндотелиотоксичности в патогенезе церебрального поражения.

Материалы и методы. В исследование включены 1524 пациента, находившихся на стационарном лечении в сети сосудистых центров г. Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг., в том числе 1068 человек с подтверждённой COVID-19, 551 случаев с летальным исходом. Для анализа клиничко-лабораторных данных пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от тяжести течения заболевания.

Результаты. Выявлены выраженные изменения лабораторных показателей активации системы воспаления, гемостаза, фибринолиза, цитолиза, обмена железа, ишемии мозга, протеолиза, иммунной недостаточности (лимфоцитопения, моноцитопения, увеличение содержания в крови лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка, фибриногена, D-димера, креатинкиназы, ферритина, эластазы нейтрофильных гранулоцитов), которые достоверно отличались от таковых у пациентов без COVID-19. Наиболее информативной была динамика изменений маркеров воспаления в первые 24–72 ч. Многократное увеличение (эскалация) значений всегда коррелировало с ближайшим неблагоприятным исходом и, как правило, сопровождало последующему лабораторному подтверждению COVID-19 или появлению специфичных признаков вирусной пневмонии.

Заключение. COVID-19 следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, а вирус-индуцированный тромбоваскулярный процесс, проявляющийся эскалацией воспалительных факторов и продуктов повреждения эндотелия, должен расцениваться как патогенетическое звено, обуславливающее повреждение вещества головного мозга.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения; инсульт; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; лабораторные предикторы

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: airty@mail.ru. Прохорова М.В.

Для цитирования: Прохорова М.В., Яковлев А.И., Вознюк И.А., Морозова Е.М., Гоголева Е.А., Пивоварова Л.П. Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 15–24.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.2>

Поступила 10.06.2022 / Принята в печать 25.07.2022 / Опубликовано 30.09.2022

Inflammation and endothelial toxicity: pathogenetic aspects of central nervous system damage due to novel coronavirus disease

Maria V. Prokhorova¹, Aleksandr I. Yakovlev¹, Igor A. Voznyuk^{1,2,3}, Elena M. Morozova¹, Ekaterina A. Gogoleva¹, Lyudmila P. Pivovarova¹

¹St. Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. There are inconsistent data on the incidence of stroke in patients with COVID-19, including acute cerebrovascular accidents in younger people without obligate risk factors, as well as the risk of SARS-CoV-2 infection in patients with acute stroke.

The aim of the study was to evaluate the features of concomitant stroke and COVID-19, and the role of inflammation and endothelial toxicity in cerebral damage. **Materials and methods.** The study included 1,524 patients admitted to vascular clinics across St. Petersburg in 2020–2021, including 1,068 people with confirmed COVID-19 infection and 551 death cases. The patients were divided into four groups depending on disease severity, for clinical and laboratory data analysis.

Results. There were marked changes in the laboratory markers of inflammation, haemostasis, fibrinolysis, cytolysis, iron metabolism, cerebral ischaemia, proteolysis, immunodeficiency (lymphocytopenia, monocytopenia, elevated white blood cell count, elevated levels of C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, creatine kinase, ferritin and neutrophil elastase), with statistically significant differences when compared with patients without COVID-19. Changes in inflammatory markers in the first 24–72 hours provided the most information. A multifold increase (escalation) in the marker values was always correlated with an imminent adverse outcome and was usually accompanied by subsequent laboratory confirmation of COVID-19 infection or specific signs of viral pneumonia.

Conclusion. COVID-19 should be considered an independent risk factor for acute stroke, while the virus-induced thrombosis, manifesting in an escalation in inflammatory factors and products of endothelial damage, should be considered a pathogenetic link leading to cerebral tissue damage.

Keywords: acute cerebrovascular accident; stroke; novel coronavirus infection; COVID-19; laboratory predictors

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 192242, Russia, St. Petersburg, Budapeshtskaya str., 3, liter A. St. Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Care. E-mail: airtym@mail.ru. Prokhorova M.V.

For citation: Prokhorova M.V., Yakovlev A.I., Voznyuk I.A., Morozova E.M., Gogoleva E.A., Pivovarova L.P. Inflammation and endothelial toxicity: pathogenetic aspects of central nervous system damage due to novel coronavirus disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 15–24. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.2>

Received 10.06.2022 / Accepted 25.07.2022 / Published 30.09.2022

Введение

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии инфекции COVID-19. Первые сообщения из Китая указывали на то, что неврологические симптомы наблюдаются примерно у 36% госпитализированных пациентов с COVID-19 [1].

Уже в ранних публикациях ряд исследователей высказали предположение, что у пациентов с COVID-19 может быть выше риск ишемического инсульта, аналогично тому, как он повышается при другой инфекции дыхательных путей [2]. По некоторым данным, риск инсульта увеличивается на 3,20–7,82% в течение трех первых дней после других инфекций [3, 4]. В настоящее время опубликованы противоречивые данные о частоте инсульта у пациентов с COVID-19, в том числе о случаях развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц молодого возраста и риске заражения SARS-CoV-2 среди пациентов с инсультом в анамнезе. По результатам крупного мета-анализа, частота встречаемости инсульта среди пациентов с COVID-19 колеблется от 0,9% до 2,7% [5].

К настоящему времени описаны четыре потенциальных механизма, способные приводить к повреждению нервной системы пациента с COVID-19 как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом:

1) прямое вирусное повреждение нервной ткани, схожее с воздействием на центральную нервную систему (ЦНС) вируса простого герпеса, т.е. нейроинвазия. Коронавирус, проникая через эпителий горизонтальной части решётчатой кости, попадает в ЦНС у через нейрорецепторный аппарат обонятельного нерва и путём вирусной репликации индуцирует повреждение клеток ЦНС (нейротропизм);

2) иммуно-обусловленное повреждение, заключающееся в том, что внедрение вируса в клетки-мишени структур ЦНС (нейроглия, макрофаги, эндотелиоциты в составе гематоэнцефалического барьера) активирует неспецифические механизмы противовирусной защиты в виде продукции интерферонов и воспалительных клеточных медиаторов (цитокинов и хемокинов) с развитием иммунного ответа на антигены вируса в виде синтеза антител IgM и IgG. Вследствие чрезмерной клеточной активации в виде

«цитокинового шторма» (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, CCL2, CCL3, CCL5, CXCL10 и др.) цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер и приводить к острой некротической энцефалопатии;

3) аутоиммунное повреждение структур нервной системы после перенесённой острой инфекции (острое воспалительное демиелинизирующее заболевание);

4) трансэндотелиальное поражение, которое заключается в развитии системных воспалительных реакций, приводящих к поражению нервной ткани опосредованно, вследствие расстройств макро- и микроциркуляции.

Патогенез воспаления сопряжён с активацией свёртывания крови, т.к. моноциты, макрофаги и фибробласты одновременно являются источниками как медиаторов воспаления, так и факторов свёртывания, а эндотелиоциты служат активной платформой для этих процессов. Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой нарушения микроциркуляции, приводящей к вазоконстрикции, ишемии, воспалению, прокоагулянтному состоянию, периваскулярному отёку и отёку тканей.

В центре актуальной дискуссии — несколько главных вопросов:

- является ли ОНМК дебютом или осложнением COVID-19?
- есть ли диагностические маркеры, отражающие влияние COVID-19 в острой стадии ОНМК на исход заболевания?
- можно ли считать COVID-19 самостоятельным фактором риска развития инсульта?

Одним из новых признаков тяжёлого COVID-19 является коагулопатия, которая была названа сепсис-индуцированной коагулопатией с высоким уровнем D-димера и повышенным уровнем фибриногена [6]. Сепсис-индуцированная коагулопатия ассоциируется с уменьшением протромбинового времени, увеличением содержания D-димера и тромбocyтopenией, но без гипофибриногенемии. Это связано с инфекционно-индуцированной системной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом с органной недостаточностью, но без кровоизлияния [7].

В исследовании P. Velani и соавт. сделана попытка оценить COVID-19 как независимый фактор риска сосудистых событий [8]. Исследование подтвердило статистически значимое увеличение частоты инсульта у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой пациентов без инфекции, но имеющих такой же уровень риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, есть данные, что ишемический инсульт может являться дебютом COVID-19 [9]. Выводы сделаны на основании 4 случаев возникновения инсульта у пациентов без ранее установленного диагноза COVID-19, у которых ПЦР-анализ был взят в первый день госпитализации по поводу ОНМК.

Данные о возникновении ишемического инсульта в бассейне крупных церебральных артерий у пациентов молодого возраста (в исследовании — до 50 лет) также подтверждают значение COVID-19 в развитии острых цереброваскулярных событий [10]. При сравнении пациентов с инсультом в сочетании с COVID-19 и без неё в первой группе выявлено преобладание лиц с инсультом, обусловленным поражени-

ем крупного сосуда [11]. Однако точные патофизиологические механизмы, стоящие за этим, ещё предстоит определить. Большинство исследователей объясняют данные закономерности тромбообразования с точки зрения связи инфекционного (воспалительного) процесса и изменения систем гемостаза, а именно: развития протромботического состояния, изменения липидного обмена, агрегации тромбоцитов, изменения в эндотелиальной функции и нестабильности и разрыва бляшки [12]. По последним данным, связывание SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2, потенциально приводящее к «цитокиновому шторму», обусловленному повышенным уровнем ИЛ-6, является причиной гиперкоагуляционного состояния у пациентов с COVID-19. Влияние цитокинов на систему гемостаза было доказано на мышах, заражённых вирусом гриппа, у которых после селективного блокирования цитокинов уменьшался объём инфаркта и улучшались показатели выживаемости [13].

Широко обсуждается потенциальная возможность вируса SARS-CoV-2 повышать риск спонтанного внутримозгового кровоизлияния в сочетании с микротромбозом мелких проникающих артерий [14]. К повышенному риску геморрагического инсульта ведут системные реакции, ассоциированные с SARS-CoV-2: коагулопатия потребления, метаболический ацидоз или синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [15].

Учитывая все вышесказанное, можно выделить несколько лабораторных параметров, способных указать на наличие вероятной «инфекционной причины» инсульта: уровень ИЛ-6, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня C-реактивного белка (СРБ), эритроцитов, фибриногена, D-димера [16].

Воспаление, связанное с COVID-19 и последующей активацией коагуляции, является вероятной причиной повышенного уровня D-димера. В ряде исследований доказано, что увеличение данного параметра связано со многими состояниями, отличными от тромбоза [17]. Повышенные уровни D-димера при госпитализации или увеличении D-димера с течением времени связаны с повышенной смертностью при COVID-19 [18].

Как показали N. Tang и соавт., уровень фибриногена у всех пациентов был повышен при поступлении [19]. M. Ranucci и соавт. сообщили о 16 пациентах с COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, которым требовалась искусственная вентиляция лёгких и у которых были измерены уровни фибриногена, D-димера и ИЛ-6. Важный вывод из этого отчёта — повышенный уровень ИЛ-6 коррелировал с повышенным уровнем фибриногена, демонстрируя и подтверждая связь между воспалением и прокоагулянтными изменениями [16].

Таким образом, помимо стандартного диагностического поиска, включающего визуализацию мозга, внутримозговую и внекраниальную визуализацию сосудов, эхокардиографию, суточный мониторинг ЭКГ, дополнительную актуальную информацию может дать оценка маркеров коагуляции (D-димер, уровень фибриногена) и маркеров воспаления (СРБ и уровень ИЛ-6). Особенно это касается пациентов молодого возраста с криптогенным подтипом инсульта, не имеющих облигатных факторов риска развития инсульта. Рассматриваемые параметры помогут

выявить пациентов, имеющих в качестве основного патогенетического фактора протромботический или воспалительный факторы, что в дальнейшем может быть использовано при определении тактики лечения ОНМК.

Цель исследования — оценить особенности течения инсульта в сочетании с COVID-19 и роль воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе церебрального поражения.

Материалы и методы

В исследование включены 1524 пациента, находившиеся на стационарном лечении в сети сосудистых центров г. Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг. Проанализированы случаи как в стационарах, перепрофилированных для оказания помощи пациентам с COVID-19, так и в стационарах «чистой» зоны.

У 1068 пациентов подтверждена COVID-19. Зафиксирован 551 летальный исход. Для анализа клиничко-лабораторных данных пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от тяжести течения заболевания.

Оценка состояния пациентов включала неврологический осмотр с применением шкалы Национального института здоровья США (The National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS). Для оценки уровня сознания применяли Шкалу комы Глазго, для оценки коморбидной патологии — индекс Чарлсона.

Лабораторная диагностика включала общеклинические анализы крови (в том числе определение уровня эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов на анализаторе «Sysmex XT4000») и мочи («Urisys 2400»), биохимический анализ крови («Cobas c501»), коагулограмму (международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время; «Sta Compact»), исследование уровня D-димера, маркеров воспалительной реакции (СРБ, ИЛ-6, ферритина), определение антител IgG и IgM к SARS-CoV-2 (иммуноферментный анализ, «ELx800»), ПЦР-диагностику РНК SARS-CoV-2, у ряда пациентов — уровня эластазы нейтрофильных гранулоцитов, антител IgG к NR2-субъединицам NMDA-рецепторов, прокальцитонина («Architect i2000»).

В инструментальную часть обследования входило выполнение ЭКГ для исключения нарушений сердечного ритма, у части больных — эхокардиография («Siemens AcusonS 2000»). Наряду с мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) головного мозга (на аппарате «General Electric Lightspeed-32» с толщиной среза 0,5 мм) применялась магнитно-резонансная томография головного мозга («Toshiba»). Помимо стандартной рентгенографии органов грудной клетки, части пациентов проводили МСКТ грудной клетки.

Статистический анализ данных проводили в программном пакете «Statistica v.10.0» («StatSoft») с использованием критерия Стьюдента для расчёта P-value, ROC-анализа, теста Колмогорова–Смирнова, коэффициента ранговой корреляции τ Кэнделла. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за $p < 0,05$ (за исключением интерпретации коэффициента ранговой корреляции τ Кэнделла, где значение 0,35 считали высокой корреляцией, 0,21 — средней). Для получения информации о важности различных клинических параметров с большим количеством данных была построена модель машинного

обучения искусственного интеллекта на базе программного обеспечения Python: Pandas, Matplotlib, Sklearn, Numpy, Statistics, Shap.

Этическая экспертиза. Работа одобрена локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (протокол № 8 от 03.11.2020).

Результаты

В группе анализа из 1068 человек с подтверждённой COVID-19 зарегистрирован 551 летальный исход. Для получения информации о важности различных клинических параметров, с учётом большого объёма данных, была построена модель машинного обучения искусственного интеллекта для решения задачи классификации методом градиентного бустинга на цель. Для модели, обученной на наборе данных общей исследуемой группы из 1524 человек с инсультом, у части из которых во время госпитализации обнаружена COVID-19, были проведены расчёты коэффициента SHAP-value, с помощью которого описывается влияние всех выбранных нами клинических параметров на прогноз выявления COVID-19 у пациентов с ОНМК (рис. 1).

Наиболее значимыми оказались следующие показатели: возраст, тяжесть инсульта по NIHSS, уровень СРБ, лейкоцитов, фибриногена, креатинина при поступлении. Таким образом, выявление COVID-19 наиболее ожидаемо у пациента с тяжёлым неврологическим дефицитом, старшей возрастной группы, с соответствующими повышенными лабораторными показателями.

Сформированы 4 группы в соответствии с тяжестью состояния пациентов при поступлении в центр по лечению ОНМК и характером течения заболевания, наличием подтверждённой COVID-19 с помощью ПЦР-исследования материала, полученного со слизистой оболочки ротоглотки и носа или тканевых биоптатов, и определения антител классов М и G (IgM и IgG) в сыворотке крови, лучевой диагностики характерной вирусной пневмонии (табл. 1).

Первую группу составили 457 человек (29,9%) без осложнений ОНМК, без отрицательной динамики по неврологическому дефициту, без подтверждённой новой коронавирусной инфекции; с небольшим преобладанием мужчин (237 против 220). Средний возраст 68 (28–97) лет. Средний балл по NIHSS при поступлении — 4, при выписке — 2. Данная группа расценивалась как группа контроля.

Во 2-ю группу вошли пациенты с территориальным инфарктом головного мозга, но также без отрицательной динамики за время госпитализации по неврологическому дефициту, всего 279 человек (155 мужчин и 124 женщины). Средний возраст, как и в 1-й группе, составил 68 (31–96) лет. Средний балл по NIHSS при поступлении — 14, при выписке — 12. COVID-19 диагностирована у 175 пациентов, из них 140 были переведены в профильный стационар. Летальный исход был у 24,3% больных, при этом большую часть составили пациенты, потребовавшие межстационарного перевода. У пациентов с диагностированной COVID-19 наблюдалась тенденция к увеличению тяжести неврологических проявлений по NIHSS, повышению содержания в крови D-димера и СРБ. При поступлении в стационар выявлены достоверные изменения относительно

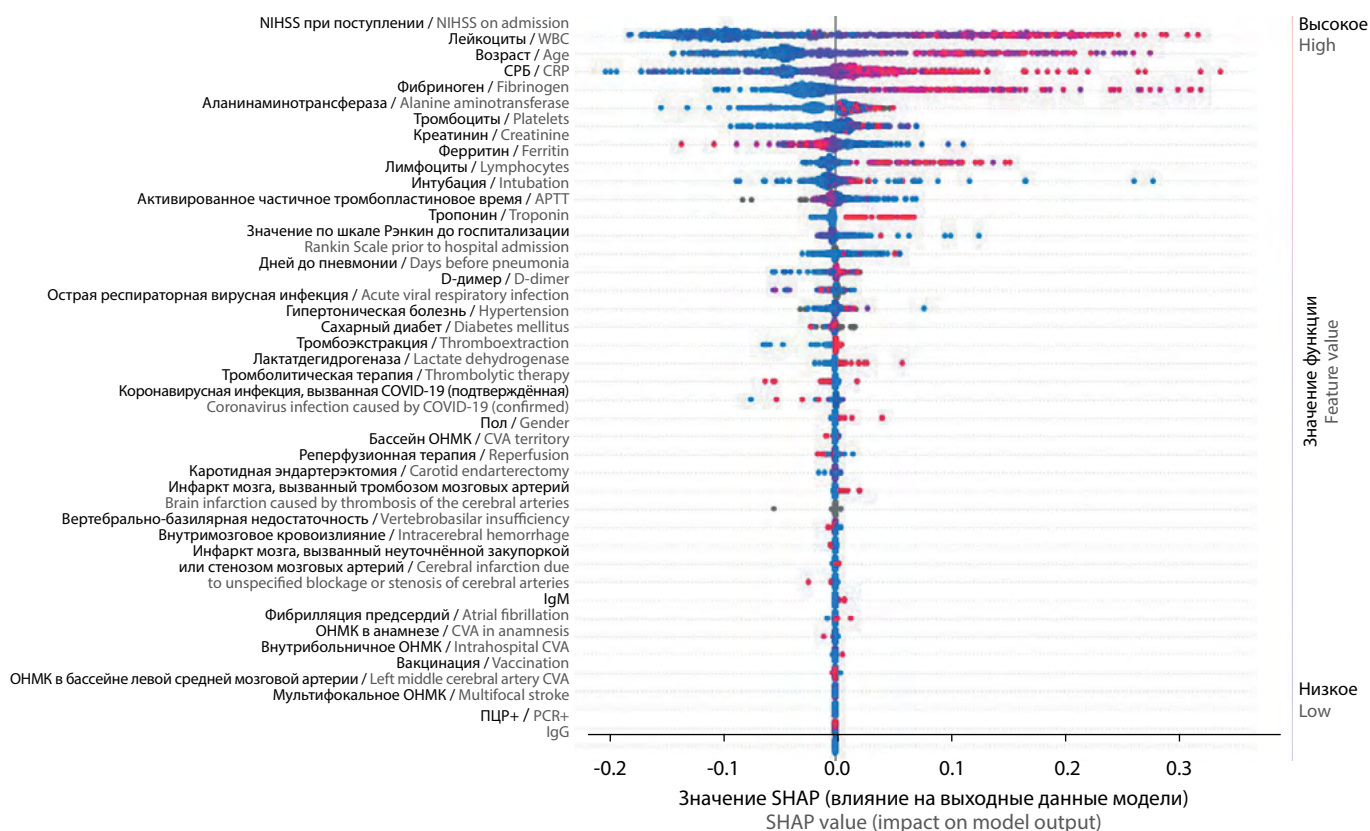


Рис. 1. Влияние клинических параметров на прогноз выявления COVID-19 у пациентов с ОНМК.

Fig. 1. Effect of clinical parameters on the likelihood of a COVID-19 diagnosis in patients with CVA.

ного содержания в крови моноцитов ($p < 0,05$) и уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами 1-й группы, что отражает активацию плазменных факторов свёртывания крови у пациентов 2-й группы. Соотношение частоты выявления IgM/IgG = 9.

Третья и 4-я группы были выделены на основании обнаруженных значимых лабораторных параметров.

В качестве наиболее важных параметров были выделены уровни СРБ, D-димера, ферритина у пациентов с инсультом, сочетавшимся с поражением одного или более паренхиматозных органов. Значимое увеличение уровней маркеров воспаления в крови достоверно коррелировало с ранней летальностью, тяжестью течения инсульта и фактом заболевания COVID-19 (табл. 2). При проведении ROC-анализа выявили диагностическую информативность увеличения уровня СРБ и ферритина у пациентов с инсультом, осложнённым вирусной инфекцией (рис. 2). Наиболее информативной оказалась динамика изменений маркеров воспаления (повреждения) в первые 24–72 ч (табл. 3): многократное увеличение (эскалация) значений всегда коррелировало с ближайшим неблагоприятным исходом и, как правило, сопутствовало лабораторному подтверждению COVID-19 или появлению специфичных признаков вирусной пневмонии на МСКТ лёгких.

Третью группу составили 297 человек с тяжёлым инсультом и отрицательной динамикой за время госпитализации, но

без увеличения показателей гиперкоагуляции. Средний возраст составил 74 (65–101) года. Средний балл по NIHSS при поступлении — 15. У 31,9% пациентов 3-й группы диагностирована вирусная пневмония, частота летальных исходов составила 37,5%.

В 3-й группе наблюдалось развитие умеренной лимфоцитопении, у 21% пациентов — значительное увеличение содержания в крови D-димера и у 42% пациентов — креатинкиназы. Через 1 сут после поступления в среднем в 4 раза возросли концентрации СРБ и креатинкиназы, которые расценивались как маркеры воспаления и цитолиза миоцитов. К 3-м суткам заболевания концентрации D-димера, СРБ и креатинкиназы приближались к референтным значениям, но достоверно возросла концентрация фибриногена. При этом нарастание маркеров воспаления не коррелировало с наличием пневмонии. Соотношение частоты выявления IgM/IgG = 0,67, т.е. наблюдалось заметное преобладание IgG-позитивных пациентов.

В 4-й группе, состоящей из 491 человек с тяжёлым течением ОНМК, сопровождавшимся повышением концентраций СРБ, D-димера, фибриногена, средний возраст составил 76 (34–97) лет. Средний балл по NIHSS при поступлении — 15. У всех пациентов диагностирована COVID-19. У 379 (77,1%) пациентов был летальный исход.

У больных 4-й группы выявили выраженные изменения лабораторных показателей активации воспаления, гемостаза и фибринолиза, цитолиза, обмена железа и ишемии

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Study group characteristics

Группа Group	Характеристика пациентов Patient characteristics	Критерии включения Inclusion criteria	Критерии исключения Exclusion criteria	Количество пациентов (%) Number of patients (%)
1	Пациенты с лёгким ОНМК без осложнений Patients with mild CVA, no complications	Тяжесть неврологического дефицита при поступлении по NIHSS < 10 баллов	1. Выявление COVID-19 за период госпитализации 2. Выявление пневмонии за период госпитализации 3. Нарастание неврологического дефицита более чем на 3 балла по NIHSS 1. COVID-19 diagnosed during hospitalization 2. Pneumonia diagnosed during hospitalization 3. Neurological worsening, > 3 points increase on the NIHSS	457 (29,9%)
2	Пациенты с тяжёлым течением ОНМК без пневмонии	Тяжесть неврологического дефицита при поступлении по NIHSS > 10 баллов Neurological deficit severity on admission, NIHSS score >10 points	1. Выявление пневмонии за период госпитализации 2. Нарастание неврологического дефицита более чем на 5 баллов по NIHSS 1. Pneumonia diagnosed during hospitalization 2. Neurological worsening, > 5 points increase on the NIHSS	279 (18,3%)
3	Пациенты с ОНМК и COVID-19, прогрессирующее течение Patients with CVA and COVID-19, progressive disease	1. Выявление COVID-19 за период госпитализации 2. Нарастание неврологического дефицита более чем на 5 баллов по NIHSS 1. COVID-19 diagnosed during hospitalization 2. Neurological worsening, > 5 points increase on the NIHSS	Значение СРБ при поступлении выше нормы Elevated CRP level on admission	297 (19,4%)
4	Пациенты с ОНМК и COVID-19 и признаками воспаления при поступлении Patients with CVA and COVID-19, with signs of inflammation on admission	1. Выявление COVID-19 за период госпитализации 2. Значение СРБ при поступлении выше нормы 1. COVID-19 diagnosed during hospitalization 2. Elevated CRP level on admission		491 (32,8%)

Примечание. Данные группы были выделены в первую очередь для поиска закономерностей между клиническими и лабораторными данными. Все параметры также отдельно сравнивали в двух больших группах: пациенты с диагностированной COVID-19 и без неё.

Note. The group data was collected primarily to look for correlations between clinical and laboratory findings. All parameters were also compared individually between two groups: patients with or without a diagnosis of COVID-19 infection.

мозга, протеолиза, иммунной недостаточности (увеличение содержания в крови лейкоцитов, лимфоцитопения и моноцитопения, увеличение концентрации СРБ, фибриногена, D-димера, ферритина, эластазы нейтрофильных гранулоцитов креатинкиназы и активности креатинкиназы), которые достоверно отличались от таковых у пациентов без COVID-19. Соотношение частоты выявления IgM/IgG = 0,25. Тенденция к увеличению доли IgG у пациентов с тяжёлым течением инсульта может косвенно свидетельствовать о том, что острое сосудистое событие случилось на более позднем этапе вирусного процесса.

Для более детального анализа были выделены пациенты ($n = 30$) реанимационного отделения с тяжёлым течением и развитием выраженной ферритинемии (табл. 4). Высокий уровень ферритина у больных сопровождался снижением содержания трансферрина крови и сывороточного железа. Для пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и гиперферритинемией было характерно значительное повышение концентрации СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови. При этом концентрация прокальцитонина в крови больных находилась в пределах нормы и составила 0,07 [0,07; 0,09].

Таблица 2. Клинические признаки и лабораторные показатели, достоверно связанные с тяжестью ОНМК, у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2

Table 2. Clinical signs and laboratory findings that had a statistically significant correlation with CVA severity in patients infected with the SARS-CoV-2 virus

	Показатель Parameter	Летальный исход Mortality	Концентрация СРБ CRP level	Концентрация фибриногена Fibrinogen level	Количество лимфоцитов Lymphocyte level	Концентрация ферритина Ferritin level
Тяжесть ОНМК по NIHSS CVA severity on the NIHSS	Тест Колмогорова–Смирнова Kolmogorov–Smirnov test	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Коэффициент ранговой корреляции τ Кэнделла Kendall's τ coefficient of concordance	$r = 0,347$	$r = 0,476$	$r = 0,368$	$r = 0,223$	$r = 0,354$
COVID-19	Коэффициент ранговой корреляции τ Кэнделла Kendall's coefficient of concordance	$r = 0,489$	$r = 0,158$	$r = 0,256$		

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в 1–3-и сутки у пациентов с ОНМК и различным течением COVID-19, Ме [25%; 75%]

Table 3. Changes in laboratory parameters on day 1–3 in patients with CVA and varying severity of COVID-19 infection, Me [25%; 75%]

Группы пациентов Patient groups	Сутки после ОНМК Days after CVA	n (%)	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	Лимфоциты, % Lymphocytes, %	СРБ, мг/л CRP, mg/L	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	D-димер, мкг/мл D-dimer, mcg/mL	Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	Креатинкиназа, ЕД/л Creatine kinase, U/L
1	0	457 (29,9%)	8,25 (6,04; 9,41)	20,4 (9,2; 25,28)	3,4 (1,55; 5,1)	4,1 (3,51; 4,7)	0,217 (0,075; 0,285)	90,77 (49,76; 177,6)	107 (94,5; 221,5)
	1		8,2 (7; 9,7) $p_{0-1} < 0,01$	19,6 (13; 27,5)	10 (3,8; 20,4)	4,5 (3,7; 4,9)	0,171 (0,06; 0,36)	81,6 (43,6; 182,2)	106 (88; 281)
	3		7,5 (6; 9,5) $p_{0-3} < 0,01$	23,4 (13,7; 29,7)	27,7 $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,05$	4,9 (3,8; 5,4)	0,11 (0,06; 0,278)	114,6 (43,3; 201,6)	179 (108; 484)
2	0	279 (18,3%)	7,98 (6,46; 9,91)	22,55 (15; 27)	6,04 (2,71; 15,2)	4,31 (3,72; 4,92)	0,308 (0,151; 0,425)	116,5 (55; 242)	89 (52,5; 186)
	1		9,9 (6,2; 19,4)	11,9 (9,5; 17,6)	7,1 (2,2; 6,3)	4,3 (4; 4,5)	0,313 (0,09; 0,416)	129,8 (62,6; 243)	124 (71,4; 298)
	3		11 (9; 13,2)	13,8 (8,1; 22)	Нет данных No data	Нет данных No data	0,200 (0,118; 0,639)	29 (23; 35,5)	41 (n = 1)
3	0	297 (19,4%)	9,36 (8,07; 11,42)	13,9 (8; 23,7)	4,71 (1,53; 16,66)	4,07 (3,51; 4,51)	0,217 (0,11; 0,42)	82,66 (26,54; 192,3)	96 (53; 313,8)
	1		8,6 (8,2; 12)	18,5 (8,6; 24,8)	20,1 (n = 1)	4,2 (4; 5)	0,21 (0,16; 0,5)	140 (27,5; 212,6)	417 (302; 643)
	3		9,6 (6,8; 11,5)	10,9 (9,1; 25,7)	10,4 (n = 1)	6,18 (4,9; 6,6)	0,09 (0,05; 0,09)	72,3 (55,2; 89,3)	157 (67; 354)
4	0	491 (32,8%)	10,17 (8,08; 11,92)	13,8 (5,5; 19,5)	46,6 (7,2; 133)	5,2 (4,2; 6,8)	1,458 (0,675; 2,508)	319,1 (133,6; 680,2)	211 (104,5; 603,5)
	1		9,2 (7,1; 10,5)	11,2 (5,4; 18,2)	175,8 (99; 238)	7,15 (5,6; 7,5) $p_{1-3} < 0,05$	1,163 (0,707; 2,67)	325,8 (173,8; 434)	190 (155; 375)
	3		7,9 (6,9; 14,4)	14,1 (6,4; 20,2)	148,6 (13,3; 363)	5,15 (4,2; 5,2)	0,407 (0,384; 1,317)	295 (198; 380)	272 (108; 451)

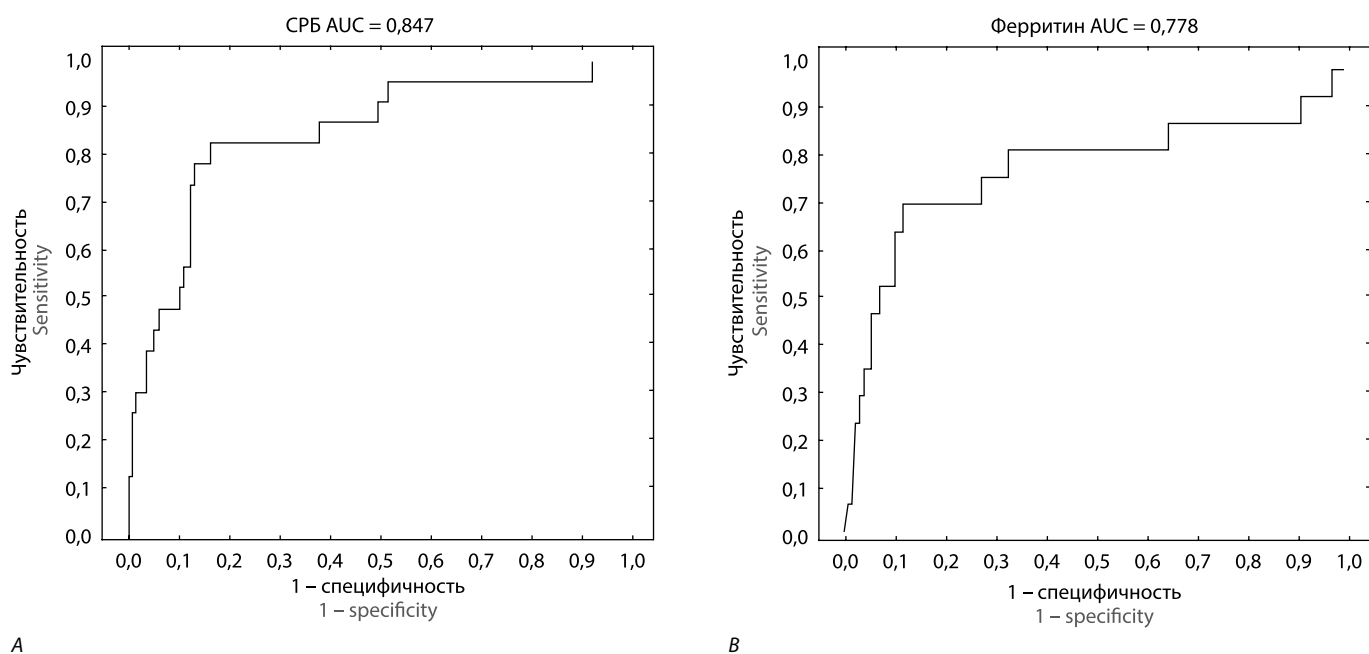


Рис. 2. Прогностическая ценность увеличения концентраций СРБ (А) и ферритина (В) для осложнённого течения ОНМК и развития неблагоприятного исхода.

Fig. 2 The prognostic value of increased CRP (A) and ferritin (B) levels for worsening of CVA and mortality.

Таблица 4. Лабораторные показатели у пациентов реанимационного отделения с тяжёлым течением ОНМК и COVID-19, Ме [25%; 75%]

Table 4. Laboratory parameters in ICU patients with severe CVA and COVID-19

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group (n = 20)	Группа исследования Study group (n = 30)	p
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	31,6 [26,6; 49,3]	1263 [718; 1663]**	0,000
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,3 [5,0; 5,6]	9,4 [6,8; 10,7]**	0,000
Альбумин, г/л Albumin, g/L	45,3 [43,63; 48,27]	30,8 [28,9; 36,4]**	0,000
Трансферрин, г/л Transferrin, g/L	2,59 [2,39; 2,64]	1,38 [1,17; 1,58]**	0,045
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/L	15,9 [14,2; 18,2]	14,23 [9,2; 16,3]*	0,002
СРБ, мг/л CRP, mg/L	1,79 [1; 2,33]	40,9 [25,84; 66]*	0,000
Интерлейкин-6, пг/мл Interleukin-6, pg/mL	1,3 [0,2; 2,4]	216 [113; 404]**	0,000
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,8 [3,6; 4,2]	4,9 [3,3; 8,3]	0,043
D-димер, мкг/мл D-dimer, μg/mL	0,087 [0,048; 0,117]	1,11 [0,35; 12,6]*	0,031

Примечание. *p < 0,05; **p < 0,01 по сравнению с контрольной группой.
Note. *p<0.05; **p<0.01 compared with the control group.

Таблица 5. Маркеры клеточного повреждения у пациентов с ОНМК, инфицированных вирусом SARS-CoV-2

Table 5. Markers of cell damage in patients with CVA and SARS-CoV-2 infection

Группа Group	n (%)	COVID-19	Креатинкиназа, ЕД/л Creatine kinase, U/L	Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	Эластаза нейтрофильных гранулоцитов, нг/мл Elastase of neutrophilic granulocytes, ng/mL	IgG к NR2-пептиду, нг/мл IgG to NR2 peptid, ng/mL
ОНМК без осложнений CVA, no complications	115 (56,9%)	1 (0,9%)	107 (94,5; 222)	90,8 (49,8; 178)	272 (343; 485)	2,3 (1,8; 2,9)
ОНМК и пневмония CVA and pneumonia	24 (11,9%)	8 (33,3%)	96 (53; 314)	82,7 (26,5; 192)	222 (93; 351)	2 (1,6; 2,5)
ОНМК и сепсис CVA and sepsis	26 (12,9%)	8 (30,8%)	211 (104; 603)	319,1 (134; 680)	414 (265; 509)	2,56 (1,8; 3,9)
Референсные значения Reference values	27	0	96 (8; 185)	75 (32; 190)	55 (29; 86)	< 2,0

По всей совокупности полученных данных был проведён поиск закономерных связей и особенностей клинической и томографической информации. Важной особенностью течения инсульта являлось наблюдавшееся в 24,7% случаев стремительное ухудшение клинической картины с прогрессирующим утяжелением неврологического дефицита, часто с преобладанием общемозговой симптоматики — «клиническая эскалация симптомов». В 7,8% случаев неблагоприятное течение болезни носило молниеносный характер. В этих случаях, по данным нейровизуализации, кроме ожидаемой для инсульта в типичных условиях солитарной окклюзии мозговой артерии (атеротромботического или кардиоэмболического генеза), определялись признаки распространённого многоуровневого цереброваскулярного поражения (протяжённый массивный тромбоз проксимальных сегментов магистральных артерий головного мозга; признаки поражения нескольких артериальных бассейнов).

Клинические и лабораторные данные были дополнены и подтверждены при аутопсии и гистологическом исследовании: выявлена картина тяжёлого повреждения головного мозга (клеточного состава и нейропиля), а также значительное тромботическое диффузное повреждение сосудистой системы головного мозга во всех сегментах. Тромбообразование в прецеребральных и крупных артериях основания головного мозга было, как правило, массивным, с закупоркой просвета артериальных стволов и ветвей. На фоне тромбоза наблюдались выпрямление эластической мембраны, полная или частичная утрата эндотелия. Миоциты мышечной оболочки выглядели вакуолизированными с патологической пигментацией.

С учётом полученных патологоанатомических данных были дополнительно проанализированы лабораторные показатели клеточного и эндотелиального повреждения.

(табл. 5). В группе с тяжёлым течением ОНМК и COVID-19 в плазме крови достоверно ($p < 0,05$) возросло содержание эластазы нейтрофильных гранулоцитов, которая может служить маркером поражения эндотелия и нарушения сосудистой проницаемости, усиления лизиса фибрина/фибриногена. На основании этих данных можно заключить, что эндотелиотоксичность и нарушение микроциркуляции в тканях можно рассматривать как один из патогенетических механизмов развития ОНМК на фоне COVID-19.

Выводы

На основании проведённого исследования можно утверждать, что COVID-19 следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития ОНМК, а вирус-индуцированный тромбоваскулярный процесс, проявляющийся эскалацией воспалительных факторов и продуктов повреждения эндотелия, должен рассматриваться как патогенетическое звено, обуславливающее повреждение вещества головного мозга.

Значимыми лабораторными параметрами, отражающими данный процесс, явились увеличение содержания в крови лейкоцитов, лимфоцитопения и моноцитопения, увеличение концентрации СРБ, фибриногена, D-димера, ферритина, эластазы нейтрофильных гранулоцитов и активности креатинкиназы. Резкое повышение вышеуказанных параметров, а также стремительное нарастание неврологического дефицита должны быть поводом для проведения диагностики COVID-19 даже при отсутствии клинических признаков респираторно-вирусной инфекции. В дальнейшем полученные данные можно использовать с целью создания валидизированных шкал для прогностической оценки исхода данных заболеваний и усовершенствования диагностических алгоритмов выявления инфекции.

Список источников / References

- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. *Int. J. Stroke.* 2020; 15(5): 540–554. DOI: 10.1177/1747493020923234 [published correction appears in: *Int. J. Stroke.* 2020;1747493020935396.]
- Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(25): 2611–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747
- Warren-Gash C., Blackburn R., Whitaker H. et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(3): 1701794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2017

5. Logroscino G., Beghi E. Stroke epidemiology and COVID-19 pandemic. *Curr. Opin. Neurol.* 2021; 34(1): 3–10. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000879
6. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817
7. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(11): 1989–1994. DOI: 10.1111/jth.14578
8. Belani P., Schefflein J., Kihira S. et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41(8): 1361–1364. DOI: 10.3174/ajnr.A6650
9. Avula A., Nalleballe K., Narula N. et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 115–119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
10. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(20): e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
11. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2021; 16(2): 137–149. DOI: 10.1056/NEJMc200972922
12. Ameriso S.F., Wong V.L., Quismorio F.P. Jr., Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke.* 1991; 22(8): 1004–1009. DOI: 10.1161/01.str.22.8.1004

Информация об авторах

Прохорова Мария Викторовна — врач-невролог, м.н.с. отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Яковлев Александр Игоревич — врач-невролог отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО «ВМА имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7192-0961>

Морозова Елена Михайловна — врач-невролог, н.с. отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1395-6234>

Гоголева Екатерина Александровна — к.м.н., зав. отд. неврологии № 2 для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, н.с. отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

Пивоварова Людмила Павловна — д.м.н., рук. отдела лабораторной диагностики ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0000-9492-4516>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

13. Muhammad S., Haasbach E., Kotchourko M. et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke.* 2011; 42(3): 783–791. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596783

14. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14(2): 62–69.

Tanashyan M.M., Kuznetsova P.L., Raskurazhev A.A. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2020; 14(2): 62–69. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.8

15. Valderrama E.V., Humbert K., Lord A. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection and ischemic stroke. *Stroke.* 2020; 51(7): e124–e127. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030153

16. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(7): 1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854

17. Iba T., Levy J.H., Wada H. et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(2): 415–419. DOI: 10.1111/jth.14354

18. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135(23): 2033±2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000

19. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768

Information about the authors

Maria V. Prokhorova — neurologist, junior researcher, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Aleksandr I. Yakovlev — neurologist, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

Igor A. Voznyuk — D. Sci. (Med.), Professor, Deputy director for science, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia; professor, Department of nervous diseases named after M.I. Astvatsatur, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; professor, Department of nervous diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7192-0961>

Elena M. Morozova — neurologist, researcher, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1395-6234>

Ekaterina A. Gogoleva — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of neurology No. 2 for patients with acute cerebrovascular accident, researcher, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

Lyudmila P. Pivovarova — D. Sci. (Med.), Head, Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0000-9492-4516>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.