

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.89

Кабаева Е.Н.¹, Ершов А.В.^{2,3}, Литвицкий П.Ф.², Тушова К.А.¹, Ноздрихина Н.В.¹

Особенности механизма развития и течения острого инсульта у пациентов с COVID-19

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 8;

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Минздрава России

119435, Москва, Россия, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

³ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, 107031, Москва, Россия, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

COVID-19 остается на пике актуальных медико-социальных проблем во всех странах Мира. Постоянно дополняются данные о развитии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией различных осложнений, среди которых острый инсульт является весьма распространенной и нередко фатальной формой патологии. **Цель исследования** – изучение закономерности, особенностей возникновения и механизмов развития и течения ишемического инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Методика. В исследование включено 60 пациентов с COVID-19 (основная группа: с развитием ишемического инсульта (ИИ) на фоне COVID-19, $n=20$; группа сравнения: больные COVID-19 без ИИ, $n=40$) и контрольная группа здоровых добровольцев ($n=20$). У всех обследованных проводился комплексный клинико-лабораторный мониторинг. В сыворотке крови иммунохимическим методом (ИФА) определяли содержание цитокинов, а также С-реактивного белка (СРБ) и активности матриксных металлопротеиназ-2 (ММП-2).

Результаты. Инсульт у больных с COVID-19 развивался, как правило, к исходу 2-й нед после дебюта инфекции. При этом, основным фактором риска неблагоприятного течения инсульта, часто с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), была высокая сердечно-сосудистая коморбидность. У большинства пациентов с инсультом и развивающимся впоследствии с СПОН уже в 1-е сут после поступления в стационар закономерно и статистически значимо изменялись клинико-лабораторные показатели: существенно повышались в крови уровни ИЛ-10, ФНО- α , СРБ, активность металлопротеиназы-2 (ММП-2), а также развивались тахикардия, тахипное, лихорадка, лейкоцитоз, гипергликемия.

Заключение. Значимое повышение в крови активности ММП-2, уровней цитокинов с провоспалительным действием (ИЛ-10 и ФНО- α), СРБ в сочетании с совокупностью изменений клинических и лабораторных показателей (тахикардия, тахипное, лихорадка, лейкоцитоз, гипергликемия) являются закономерными ранними предикторами развития острого СПОН и респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. Это свидетельствует об общности и взаимоопотенцировании у таких пациентов ключевых звеньев патогенеза: цитокинового шторма, ОРДС и СПОН уже в остром периоде ИИ. Для пациентов с острым инсультом, развивающимся на фоне COVID-19, характерно увеличение частоты летальных исходов, которым более чем в 50% случаев предшествует развитие цитокинового шторма, ОРДС и СПОН. COVID-19 и высокая сердечно-сосудистая коморбидность представляют собой 2 существенных фактора риска – как возникновения и неблагоприятного течения ишемического инсульта, так и его исходов.

Ключевые слова: острый инсульт; коронавирусная инфекция; факторы риска

Для цитирования: Кабаева Е.Н., Ершов А.В., Литвицкий П.Ф., Тушова К.А., Ноздрихина Н.В. Особенности механизма развития и течения острого инсульта у пациентов с COVID-19 *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2022; 66(2): 10-17.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.10-17

Для корреспонденции: Кабаева Екатерина Николаевна, e-mail: katkab@list.ru

Участие авторов: концепция и дизайн работы – Кабаева Е.Н., Ершов А.В.; сбор данных – Кабаева Е.Н., Ершов А.В., Тушова К.А.; анализ и интерпретация данных – Ноздрихина Н.В.; написание статьи – Кабаева Е.Н.; редактирование статьи – Литвицкий П.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-60352.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.03.2022

Принята в печать 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Kabaeva E.N.¹, Ershov A.V.^{2,3}, Litvitskiy P.F.², Tushova K.A.¹, Nozdryukhina N.V.¹

Features of the mechanism of development and course of acute stroke in patients with COVID-19

¹ Peoples' Friendship University of Russia,

8 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russian Federation;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

2 Bolshaya Pirogovskaya Str., Build.4., 119435, Moscow, Russian Federation;

³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031, Moscow, Russian Federation

COVID-19 remains at the peak of urgent medical and social problems worldwide. Information has been continuously supplemented about the development of various complications in patients with the new coronavirus infection, including acute stroke that is a very common and often fatal pathology. **Aim.** To study the pattern of occurrence and mechanisms of development of ischemic stroke associated with COVID-19.

Methods. The study included 60 patients with COVID-19. The main group consisted of 20 patients with ischemic stroke (IS) associated with COVID-19; the comparison group consisted of 40 patients with COVID-19 without IS; and the control group included 20 healthy volunteers. A comprehensive clinical and laboratory monitoring was performed for all patients. Concentrations of proinflammatory cytokines and C-reactive protein (CRP) and activities of matrix metalloproteinases 2 (MMP-2) were measured in the serum by the immunochemical assay.

Results. IS developed in 70% (n=14) of patients in the main group, generally between days 12 and 14 after the onset of infection. Twelve patients (57%) had an unfavorable course of stroke associated with COVID-19, often followed by multiple organ dysfunction syndrome (MODS). All 12 patients (100%) had various cardiovascular comorbidities. In the majority of patients with stroke followed by MODS significant changes in many clinical and laboratory indexes developed already during the first day of admission to the hospital. These changes included arterial hypertension (100% of patients), tachycardia (80% of patients), and significant increases in blood D-dimer (83% of patients), von Willebrand factor (75% of patients), interleukin-10 (92% of patients), tumor necrosis factor α (92% of patients), CRP (100% of patients), and the activity of matrix metalloproteinase-2 (100% of patients). Also, patients developed tachypnea, fever, leukocytosis, and hyperglycemia.

Conclusion. COVID-19 and high cardiovascular comorbidity are significant risk factors for the development, adverse course, and unfavorable outcome of IS. A significant increase in proinflammatory cytokines (IL-10 and TNF- α), CRP and MMP-2 activity together with a combination of changes in clinical and laboratory parameters (tachycardia, tachypnea, fever, leukocytosis, hyperglycemia) are natural early predictors of acute MODS in IS patients with COVID-19. This indicates a similarity and mutual potentiation of key pathogenetic components: cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, and MODS already in the acute period of IS.

Keywords: acute stroke; coronavirus infection; risk factor

For citation: Kabaeva E.N., Ershov A.V., Litvitskiy P.F., Tushova K.A., Nozdryukhina N.V. Features of the mechanism of development and course of acute stroke in patients with COVID-19. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 10-17. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.10-17

Author's contribution: research concept and design – Kabaeva E.N., Ershov A.V.; material collecting and processing – Kabaeva E.N., Ershov A.V., Tushova K.A.; statistical processing – Kabaeva E.N., Nozdryukhina N.V.; writing text: Kabaeva E.N.; text editing – Litvitskiy P.F. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Financing. The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research Department of Humanities and Social Sciences Grant № 20-04-60352.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kabaeva E.N., <https://orcid.org/0000-0002-7941-2010>

Ershov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

Litvitskiy P.F., <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Tushova K.A., <https://orcid.org/0000-0002-4563-5718>

Nozdryukhina N.V., <https://orcid.org/0000-0003-3032-6768>

Received 21.03.2022

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

Введение

Несмотря на достижения современной науки и практической медицины COVID-19 остается на пи-

ке актуальных медико-социальной проблемой во всех странах Мира [1]. Уровни заболеваемости и смертности остаются высокими, появляются новые штаммы

вируса, поражающие различные органы и системы пациента. Постоянно расширяются данные об увеличении числа кардиоваскулярных и нейрогенных осложнений, среди которых наиболее тяжелой формой является инсульт [2-4]. Частота развития острого инсульта на фоне коронавирусной инфекции достигает 10% и более [5-7].

Учитывая существенные патогенетические особенности развития острого инсульта в условиях COVID-19, сочетание этих двух форм патологии создает предпосылки к тяжелому течению как самой инфекции, так и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с формированием глубокого неврологического дефицита [8-10].

При коронавирусной инфекции нередко наблюдается также декомпенсация уже имеющихся у пациента хронических форм патологии с доминированием расстройств в системе кровообращения. Для этих пациентов характерно более тяжелое течение COVID-19, высокий риск развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), низкий реабилитационный потенциал и высокая частота летальных исходов. В связи с этим они требуют своевременного принятия адекватных профилактических мер по снижению риска неблагоприятных исходов заболеваний [11-14].

Цель работы: выявление закономерности и особенности возникновения, механизмов развития и течения ишемического инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Методика

В проспективное клинико-лабораторное и инструментальное исследование включено 60 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (средний возраст 62 ± 10 года; 30 мужчин и 30 женщин), госпитализированных в профильный стационар по лечению новой коронавирусной инфекции при ГКБ им. В.В. Виноградова. Пациенты были разделены на две группы: 1) основная: больные с развитием острой недостаточности мозгового кровотока (ОНМК) с последующим исходом в ишемический инсульт (ИИ) на фоне COVID-19 ($n=20$); 2) группа сравнения: пациенты с COVID-19 без развития ОНМК ($n=40$). Контрольную группу составляли 20 здоровых добровольцев. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Работа одобрена этическим комитетом.

Диагноз COVID-19 устанавливали на основании положительного результата ПЦР и данных мультиспи-

ральной компьютерной томографии (МСКТ) легких. Диагноз ОНМК верифицировали с помощью спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга. Тяжесть неврологической симптоматики при инсульте оценивали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья). У обследованных пациентов она находилась в диапазоне 6-12 баллов ($Me=11,5$), что свидетельствовало о средней тяжести течения заболевания. По результатам МСКТ у всех пациентов с COVID-19 обнаружено двустороннее поражение легких различной площади. В основной группе у 10% выявлена степень КТ1, у 65% – КТ2, у 25% – КТ3. Случаев КТ4 при поступлении не отмечалось. У пациентов без инсульта степень поражения КТ1 отмечена у 2%, у 40% – КТ2, у 42,5% – КТ3, КТ4 – 15% случаев.

У 78,3% пациентов с развитием ИИ на фоне COVID-19 диагностированы также и другие формы патологии: артериальная гипертензия (АГ) у 95%, из них тяжелая ее степень у 31,7%; сахарный диабет (СД) 2 типа у 26,7%; ожирение различной степени у 70%; ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 65%; постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) у 25%; эпизоды фибрилляции предсердий (ФП) у 40%. Всем пациентам проводилось лечение согласно рекомендациям Минздрава РФ по оказанию медицинской помощи больным с COVID-19. Пациентов с инсультом лечили с учетом рекомендаций стандартов лечения острых cerebrovascularных заболеваний. У всех обследованных проводился комплексный клинико-лабораторный мониторинг, включавший общий осмотр, оценку неврологического и функционального статусов, МСКТ головного мозга (последнее – у пациентов с ИИ), МСКТ органов грудной клетки. В сыворотке крови определяли уровни цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-а, а также СРБ и ММП-2.

Статистический анализ фактических данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 20.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$) при нормальном распределении, а также в виде медианы (Me), значений 25-го и 75-го процентилей (25, 75) при ненормальном распределении, установленном в большинстве случаев. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна–Уитни, для множественного сравнения – Краскелла–Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения – Фридмана.

Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (таблицы сопряженности).

Результаты и обсуждение

Более чем у половины пациентов (53%) с COVID-19 имелись 2 и более форм патологии сердечно-сосудистой системы: АГ (у 80%, из них с тяжелым течением – у 32,2% больных), ИБС (у 48,3%), ФП (у 18,3%), СД (у 26,7%). В 58% случаев отмечалось ожирение различной степени, среди них 25% имели метаболический синдром с фармакорезистентной АГ.

Наиболее тяжелые формы COVID-19 развивались преимущественно у пациентов с высокой степенью коморбидности с формами патологии системы кровообращения (АГ, ангиопатии при СД, ИБС, ФП). Согласно данным компьютерной томографии, у 71,4% больных объем поражения легких составил более 50%, что было в 3,5 раза чаще чем при наличии одного или двух заболеваний системы кровообращения ($p < 0,001$).

В группе с ОНМК (основная группа) сочетание более чем 2 форм патологии системы кровообращения выявлено у 75% пациентов. Частота тяжелой степени АГ с уровнем систолического АД 180 мм. рт. ст и более была в 2,1 раза выше, чем в группе сравнения (у больных с COVID-19 без ИИ), ФП регистрировалась чаще в 5 раз и ИБС в 1,6 раз ($p < 0,05$). У пациентов основной группы с наличием высокой степени коморбидности с различными формами патологии системы кровообра-

щения (АГ, ангиопатии при СД, ИБС, ФП). Согласно данным компьютерной томографии, у 71,4% больных объем поражения легких составил более 50%, что было в 3,5 раза чаще чем при наличии одного или двух заболеваний системы кровообращения ($p < 0,001$).

Таблица 1/Table 1

Характеристика включенных в исследование групп пациентов с COVID-19 и контрольной группы
Characteristics of the groups of patients with COVID-19 and control group

ПОКАЗАТЕЛИ INDICATORS	Пациенты с COVID-19 (n=40) Patients with COVID-19 (n=40)	Пациенты с ОНМК и COVID-19 Patients with ОНМК and COVID-19 (n=20)	p	Все пациенты n=60 All patients (n=60)	Контрольная группа (здоровые добровольцы) Control group (healthy people) (n=20)
Пол, %: Мужчины / Женщины Gender, %: Men / Women	55/45	40/60	0,2**	50 / 50	50 / 50
Возраст, годы, (M ± m) Age, years (M ± m)	61 ± 8,6	64 ± 10	0,067**	62,0 ± 13,2	47 ± 9
ИБС n (%) coronary heart disease (n %)	16 (40%)	13 (65%)	0,068*	29 (48,3%)	-
АГ n (%) arterial hypertension(% ,n)	12 (70%)	20 (100%)	0,004*	48 (80%)	-
ФП n (%) (atrial fibrillation%,n)	3 (7,5%)	8 (40%)	0,003*	11 (18,3%)	-
СД n (%) (diabetes mellitus%,n)	9 (22,5%)	7 (35%)	0,2*	16 (26,7%)	-
Ожирение n (%) (obesity%,n)	22 (55%)	13 (65%)	0,1*	35 (58,3%)	-
Поражение легких –10-25% (КТ-1) Lung injury – 10-25% (КТ-1)	1 (2,5%)	2 (10%)	0,062*	3 (5%)	
Поражение легких –25-50% (КТ-2) Lung injury – 25%-50% (КТ-2)	16 (40%)	13 (65%)		29 (48,3%)	
Поражение легких –50-75% (КТ-3) Lung injury – 50-75% (КТ-3)	17 (42,5%)	5 (25%)		22 (36,7%)	
Поражение легких >75% (КТ-4) Lung injury >75% (КТ-4)	6 (15%)	0 (0%)		6 (10%)	
С-реактивный белок мг/л C-reactive protein mg/l	88 (54,0 – 104,0)	107 (84,0 – 124,0)	0,007**	94 (66,0 – 110,0)	1,5 (1,0 – 1,9)

Примечание. (M ± SD) – среднее значение (M) и стандартное отклонения (±SD); первая строка: медиана (Me), вторая строка: 25 и 75 процентиля (P75/P25). $p < 0,05$ – статистически значимое различие показателей, хи-квадрат/критерий Манна–Уитни; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. (M ± SD) – mean value (M) and standard deviation (±SD); first line: median (Me), second line: 25th and 75th percentiles (P75/P25). $p < 0,05$ – statistically significant difference in scores, chi-square/Mann–Whitney. ОНМК – acute cerebrovascular accident.

шения, выявлена также высокая частота тяжелого течения COVID-19. Она составила 66,7%, что было в 2,5 раза чаще ($p < 0,001$), чем при наличии одной или двух форм патологий (АГ, АГ и СД; АГ и ФП; АГ и ИБС; АГ и ПИКС (постинфарктный кардиосклероз)).

На госпитальном этапе умерло 55% пациентов основной группы. Фатальных случаев в группе сравнения не было. У всех умерших основной группы зарегистрированы признаки СПОН. Эти факты свидетельствуют о значимой роли заболеваний системы кровообращения как ключевого фактора риска возникновения, тяжелого течения COVID-19 и развития ОНМК на его фоне.

Приведенные данные дают основание считать, что прогрессирующее развитие недостаточности адаптивных механизмов в условиях утраты корковых регуляторных влияний у пациентов с инсультом на фоне COVID-19, приводит у них к потенцированию таких звеньев патогенеза как цитокиновый дисбаланс, усугубление расстройств церебрального кровотока, гипоксии и метаболизма. Это, в свою очередь, является патогенетической основой формирования СПОН. Указанный синдром наблюдался у 57% пациентов основной группы.

Развитие СПОН при инсульте значительно ухудшало состояние пациентов, повышая вероятность неблагоприятного прогноза течения заболевания и летального исхода. Помимо этого, СПОН инициировал

и/или приводил к доминированию в картине инсульта таких тяжелых форм патологии как острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) у 83% пациентов, повторные церебральные нарушения кровообращения – у 50%, венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 35%, острый коронарный синдром – у 33,3%, острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта – у 25% (рис. 1). В 91,7% случаев инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции с развитием СПОН они закончились фатально.

Одним из тяжелых осложнений у пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции было также повторное развитие нарушений церебрального кровотока. На госпитальном этапе они выявлены у 40% больных, как правило, на 7–10-е сут после их поступления в стационар. У 35% пациентов с ИИ на фоне COVID-19 развивались тромбогеморрагические осложнения. Они включали желудочно-кишечные кровотечения в связи с формированием острых эрозий и язв у 42% больных, а также – тромбоэмболические осложнения: венозные тромбозы и ТЭЛА у 58% пациентов. У 85% из них ($p < 0,05$) острое развитие указанных осложнений завершилось летальным исходом.

У всех пациентов с COVID-19 уже на 3-и сут болезни выявлено превышение, по сравнению с контрольной группой (Me(P25/P75), содержания в крови цитокинов с провоспалительным действием: ИЛ-6 более чем в 200 раз – 415 (301/677) пг/мл, ИЛ-10

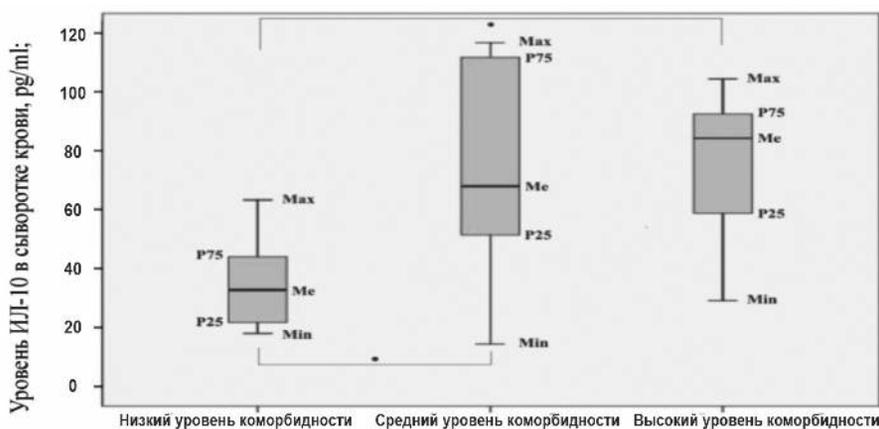


Рис. 1. Содержание ИЛ-10 в крови у пациентов с инсультом, развившимся на фоне COVID-19 и разной степенью коморбидности с формами патологии системы кровообращения.

* – статистически значимое различие между группами ($p < 0,001$). По вертикали – уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (пг/мл); по горизонтали – степени коморбидности с формами патологии системы кровообращения (низкий, средний и высокий уровень коморбидности).

Fig. 1. The content of IL-10 in the blood of patients with stroke associated with COVID-19 and varying degrees of comorbidity with forms of pathology of the circulatory system. * – statistically significant difference between groups ($p < 0,001$). Vertically – the level of IL-10 in blood serum (pg/ml); horizontally – the degree of comorbidity with forms of pathology of the circulatory system (low, medium and high levels of comorbidity).

более чем в 30 раз – 240(86/521)пг/мл, ФНО- α в 7 раз – 27(18,5/64)пг/мл. Одновременно с этим в крови нарастало содержание СРБ в 60 раз -- 94(67/110)мг/мл, что свидетельствовало об остром развитии воспаления (табл. 2).

Для пациентов с клинической картиной ОНМК, ранее уже зараженных COVID–19, характерным был более высокий, чем в контрольной группе, уровень СРБ в крови (более чем в 70 раз и в среднем в 1,3 выше, чем в группе сравнения). Это позволяет говорить о включении у таких больных воспалительного компонента патогенеза, а также о нарастании у них степени повреждения ткани мозга. Учитывая, что активность ММП-2 у этих пациентов была в 4 раза выше, чем в группе сравнения, приведенные данные свидетельствуют о значительном нарастании потенциала разрушения коллагенов соединительной ткани, в т.ч. головного мозга при ишемическом инсульте на фоне COVID-19.

Важно также, что уровни цитокинов с провоспалительным действием (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) у пациентов основной группы были ниже в 1,6, 1,6, 7,5 и в 2 раза, соответственно, в сравнении с пациентами с COVID–19, но без ОНМК ($p < 0,001$) (табл. 2).

Этот факт позволяет допускать, что в условиях ИИ нарушается формирование адаптивных механизмов процесса воспаления, как ответа на повреждение.

У пациентов с инсультом, в условиях его высокой коморбидности с формами патологии системы кровообращения, уровень ИЛ-10 был в 2,5 раза выше ($p < 0,05$), чем при низкой степени коморбидности и в 1,2 выше ($p < 0,05$), чем при средней ее степени (сочетание

АГ с одной или двумя формами патологии: ИБС, ФП, СД, ПИКС (постинфарктный кардиосклероз)) (рис. 1). Содержание СРБ у пациентов с 3-й стадией АГ, в сравнении с пациентами с АГ 1-й и 2-й стадией, было в 1,3 раза выше к исходу первых суток и в 2 раза – на 5–7-е сут заболевания ($p < 0,001$).

Полученные данные являются доказательством существенной роли коморбидности ИИ с формами патологии системы кровообращения не только как значимого фактора риска инициации инсульта, но и нарастания степени патогенности механизмов его развития и исходов. У умерших пациентов с инсультом, развившимся на фоне COVID–19, содержание цитокина с провоспалительным действием ИЛ-10 превышало норму в 4 раза ($p < 0,05$). Это дает основание для заключения, что уровень ИЛ-10 адекватно отражает не только факт повреждения тканей и развитие острого воспаления, но и степень его выраженности уже в острейшем периоде ИИ.

У больных с инсультом, возникшим на фоне COVID–19 и с последующим (на 5–7-е сут госпитализации) развитием СПОН, уже к концу 1-х сут госпитализации зарегистрировано закономерное увеличение содержания в крови ИЛ-10 в 12,8 раз – 82 (30/96)пг/мл; ФНО- α в 6,4 раза – 24(14/25)пг/мл, а также СРБ более чем в 75 раз – 13 (99/130)мг/мл и активности ММП2 в 1,6 раза – 782(684/849)нг/мл по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы.

Одновременно с этим, у 58,7% пациентов с развитием СПОН на фоне COVID–19 выявлен лейкоцитоз

Таблица 2/Table 2

Содержание цитокинов с провоспалительным действием в крови у больных COVID-19 и группе контроля

The content of cytokines level in groups patients with COVID-19 and control group

ПОКАЗАТЕЛИ INDICATORS	Пациенты с COVID-19 n=40 Patients with covid-19 (n=40)	Пациенты с ОНМК и COVID-19 (n=20) Patients with ОНМК and covid-19 (n=20)	Контрольная группа (здоровые добровольцы) Control group (healthy volunteers) (n=20)
ИЛ-6, (<7) пг/мл IL-6, (<7) pg/ml	546* 449/593	353* 291/467	1,4 0,3/2,1
ИЛ-8, (<62) пг/мл IL-8, (<62) pg/ml	501* 415/556	73* 62/92	7,3 4,9/10
ИЛ-10 (<9.1) пг/мл IL-10 (<9.1) pg/ml	483* 389/527	64* 49/79	6,4 4,2/8,5
ФНО (0-8.2), пг/мл TNF (0-8.2), pg/m	48* 51/56	19* 16/21	3,8 2,1/6,2

Примечание. Первая строка – медиана (Me), вторая строка – 25 и 75 процентиля (P75/P25). * $p < 0,05$ – статистически значимое отличие показателя от контрольной группы (критерий Манна – Уитни). ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. The first line is the median (Me), the second line is the 25th and 75th percentiles (P75/P25). * $p < 0.05$ – statistically significant difference between the indicator and the control group (Mann-Whitney test). ОНМК – acute cerebrovascular accident.

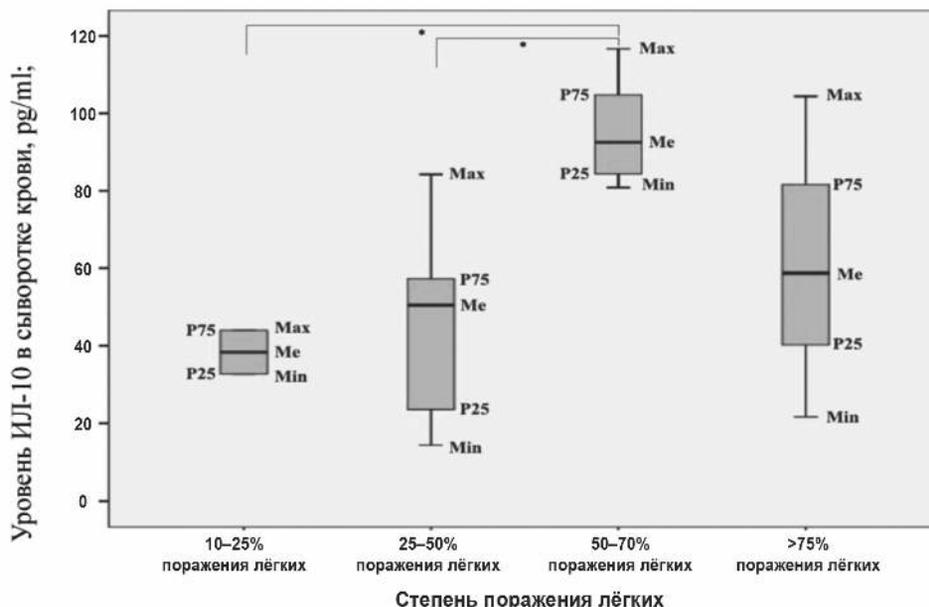


Рис. 2. Содержание ИЛ-10 в крови у пациентов с инсультом, развившимся на фоне COVID 19 при разной степени поражения легких (данные мультиспиральной компьютерной томографии). * – статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$). По вертикали – уровень ИЛ10 в сыворотке крови (пг/мл); по горизонтали – степень поражения легких (10–25%; 25–50%; 50–75%; >75%).

Fig. 2. The content of IL-10 in the blood of patients with stroke associated with COVID-19 with different degrees of lung damage (multispiral computed tomography data). * – statistically significant difference between groups ($p < 0.05$). Vertically, the level of IL-10 in blood serum (pg/ml); Horizontally – the degree of lung damage (10–25%; 25–50%; 50–75%; >75%).

более $12 \cdot 10^9$ /л, что в 2 раза чаще, чем в группе больных без СПОН; у 57% – тахипное свыше 20 в мин; у 80% – тахикардия (что в 3 раза чаще, чем в группе сравнения, $p < 0,05$). Уровень глюкозы плазмы крови более 7 ммоль/л (без учета пациентов с СД) был у 73% больных (что в 2,5 раза чаще, чем без развития СПОН).

В целом, эти факты дают основание сделать заключение об общности и взаимопотенцировании у пациентов с инсультом, возникшим на фоне COVID–19, таких ключевых звеньев патогенеза как цитокиновый шторм, ОРДС и СПОН уже в остром периоде ишемического инсульта.

Заключение

COVID-19 и высокая сердечно-сосудистая коморбидность представляют собой 2 существенных фактора риска как возникновения и неблагоприятного течения ишемического инсульта, так и его исходов.

Значимое повышение в крови уровней цитокинов с провоспалительным действием (ИЛ-10 и ФНО- α), СРБ и активности ММП-2 в сочетании с совокупностью изменений клиническо-лабораторных показателей (тахикардия, тахипное, лихорадка, лейкоцитоз, гипергликемия) являются закономерными ранними пре-

дикторами развития острого СПОН и респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов с инсультом на фоне COVID-19. Это свидетельствует об общности и взаимопотенцировании у таких пациентов ключевых звеньев патогенеза: цитокинового шторма, ОРДС и СПОН уже в остром периоде ИИ.

Для пациентов с острым инсультом, развивающимся на фоне COVID-19, характерно увеличение частоты летальных исходов, которым более чем в 50% случаев предшествует развитие цитокинового шторма, ОРДС и СПОН.

Литература/References

1. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395(10224): 565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
2. Atzrodt C.L., Maknoja I., McCarthy R.D.P., Oldfield T.M., Po J., Ta K.T.L., et al. A guide to Covid-19: A global pandemic caused by the novel coronavirus sars-cov-2. *The FEBS Journal*. 2020; 287(17): 3633–50. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15375>. PMID: 32446285.
3. Pollard C.A., Morran M.P., Nestor-Kalinowski A.L. The COVID-19 pandemic: A global health crisis. *Physiological Geno-*

- mics*. 2020; 52(11): 549–57. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>. PMID: 32991251.
4. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020; 77(6): 683. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. PMID: 32275288.
 5. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E., Sánchez-Larsen Á., Layos-Romero A., García-García J., et al. Gracia- Neurologic manifestations in hospitalized patients with covid-19. *Neurology*. 2020; 95(8). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>. PMID: 32482845.
 6. Carod-Artal F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Revista de Neurología*. 2020; 70(9): 311–22. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>. PMID: 32329044.
 7. Vogrig A., Gigli G.L., Bnà C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience Letters*. 2021; 743: 135564. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135564>. PMID: 33352277
 8. Chen R., Liang W., Jiang M., Guan W., Zhan C., Wang T., et al. *Medical Treatment Expert Group for COVID-19*. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020; 158(1): 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>. PMID: 32304772.
 9. Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C., Ay H., Liebeskind D.S., Kase C.S., et al. Mechanisms of stroke in COVID-19. *Cerebrovascular Diseases*. 2020; 49(4): 451–8. <https://doi.org/10.1159/000509581>. PMID: 32690850.
 10. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020; 35(5): 318–22. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>. PMID: 32493597. *Luo XH*,
 11. Zhu Y., Mao J., Du R.C. T cell immunobiology and cytokine storm of Covid-19. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020; 93(3). <https://doi.org/10.1111/sji.12989>. PMID: 33113222.
 12. Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L., et al. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke patients. *PLOS ONE*. 2016; 11(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167189>. PMID: 27893797.
 13. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G., Ferreira L.V.L., Junqueira de Andrade L.Z., et al. Covid-19 and the cardiovascular system: A comprehensive review. *Journal of Human Hypertension*. 2020; 35(1): 4–11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>. PMID: 32719447.
 14. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A., et al. Covid-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020; 141(20): 1648–55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. PMID: 32200663.

Сведения об авторах:

Кабеева Екатерина Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова Медицинского института РУДН, e-mail: katkab@list.ru;

Ершов Антон Валерьевич, доктор мед. наук, проф. каф. патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Сеченовского Университета, вед. науч. сотр., «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНКЦ РР;

Литвицкий Пётр Францевич, доктор мед. наук, член-корр. РАН, зав. каф. патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Сеченовского Университета;

Тушова Кристина Андреевна, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова Медицинского института РУДН;

Ноздрюхина Наталия Васильевна, канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова Медицинского института РУДН.