

- also Contributes to Intestinal Propionate Formation. *Front. Microbiol.* 2016;7:713.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00713>
54. Егорова Е. Н., Мазур В. В., Калинин М. Н., Мазур Е. С. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2012;(3):25-27. [Egorova E. N., Mazur V. V., Kalinkin M. N., Mazur E. S. Role of endotoxin and systemic inflammation in chronic heart failure pathogenesis. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. – Russian journal of cardiology.* 2012;(3):25-27. (In Russ.)].
 55. Фадеева М. В., Кудрявцева А. В., Краснов Г. С., Схиртладзе М. Р., Ивашкин В. Т. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):35-44. [Fadeeva M. V., Kudryavtseva A. V., Krasnov G. S., Skhirtladze M. R., Ivashkin V. T. Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2020;30(2):35-44. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44>
 56. Kitai T., Kirsop J., Tang W. H. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2016;13(2):103-109.
<https://doi.org/10.1007/s11897-016-0285-9>
 57. Liu Z., Liu H. Y., Zhou H., Zhan Q., Lai W. [et al.]. Moderate-Intensity Exercise Affects Gut Microbiome Composition and Influences Cardiac Function in Myocardial Infarction Mice. *Front. Microbiol.* 2017;8:1687.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01687>
 58. Felizardo R. J. F., Watanabe I. K. M., Dardi P., Rossoni L. V., Câmara N. O. S. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol. Res.* 2019;141:366-377.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.019>
 59. Kain V., Van Der Pol W., Mariappan N., Ahmad A., Eipers P. [et al.]. Obesogenic diet in aging mice disrupts gut microbe composition and alters neutrophil:lymphocyte ratio, leading to inflamed milieu in acute heart failure. *FASEB J.* 2019;33(5):6456-6469.
<https://doi.org/10.1096/fj.201802477R>

Поступила 28.09.2021

Сведения об авторах:

Хазова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого; тел.: 89053139710; e-mail: hazova_elena@mail.ru

Сафина Диляра Дамировна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, Институт фундаментальной медицины и биологии; тел.: 89172407262; e-mail: dilyara-sd@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.89

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18025>

ISSN – 2073-8137

ОСТРЫЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**Е. Н. Кабаева¹, К. А. Тушова¹, Н. В. Ноздрихина¹, А. В. Ершов^{2,3}**¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Российская Федерация**ACUTE STROKE IN A PATIENTS WITH COVID-19****Kabaeva E. N.¹, Tushova K. A.¹, Nozdryukhina N. V.¹, Ershov A.V.^{2,3}**¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation³ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russian Federation

Более двух лет COVID-19 остается на пике актуальных медико-социальных проблем во всех странах. Пополняются данные о разработке новых методов его лечения и профилактики, появляются новые штаммы вируса с увеличением числа возможных осложнений, более тяжелым течением коронавирусной инфекции, ростом заболеваемости и летальных исходов у молодых пациентов. Доказан факт сердечно-сосудистых заболеваний как фактора повышенного риска тяжелого течения болезни. В условиях метаболических расстройств и эндокринопатий COVID-19 является триггером острых сердечно-сосудистых катастроф, выявлена высокая частота развития синдрома полиорганной недостаточности, нередко с фатальным исходом. При этом инсульт на фоне коронавирусной инфекции является одной из наиболее тяжелых форм патологии. В основе развития острых цереброваскулярных нарушений лежит сочетание различных механизмов, среди которых расстройства системы гемостаза отводится ключевая роль. Представлен анализ современных литературных данных об особенностях развития острого инсульта у пациентов с COVID-19, приведены основные факторы риска тяжелого течения как самой инфекции, так и неврологических расстройств.

Ключевые слова: церебральный инсульт, COVID-19, осложнения, полиорганная недостаточность

COVID-19 has remained at the peak of urgent medical and social problems in all countries of the world for more than 2 years. Data on the development of new methods of treatment and prevention of infection is constantly updated, at the same time new strains of the virus appear with an increase in the number of possible complications, a more severe course of coronavirus infection, an increase in morbidity and death in young patients. It has been proven that patients with cardiovascular diseases are at increased risk of a severe course of the disease. COVID-19 is a trigger for acute cardiovascular events in patients in the setting of metabolic disorders and endocrinopathies. A high frequency of the development of multiple organ failure syndrome, often with a fatal outcome, was revealed. At the same time, stroke associated with the coronavirus infection, is one of the most severe forms of pathology. A combination of different mechanisms underlies the development of acute cerebrovascular disorders, among which disorders of the hemostasis system play a key role. This article presents an analysis of current literature data on the features of the development of acute stroke in patients with COVID-19 and also the main risk factors for severe course of both the infection itself and neurological disorders are given.

Keywords: cerebral stroke, COVID-19, complications, multiple organ failure

Для цитирования: Кабаева Е. Н., Тушова К. А., Ноздрюхина Н. В., Ершов А. В. ОСТРЫЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):110-116. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18025>

For citation: Kabaeva E. N., Tushova K. A., Nozdryukhina N. V., Ershov A. V. ACUTE STROKE IN A PATIENTS WITH COVID-19. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):110-116. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18025> (In Russ.)

АГ – артериальная гипертензия
АФС – антифосфолипидный синдром
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ВНС – вегетативная нервная система
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
СД – сахарный диабет
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Несмотря на достижения современной науки и практической медицины, COVID-19 остается на пике актуальных медико-социальных проблем во всем мире [1]. Уровни заболеваемости и смертности сохраняются на достаточно высоком уровне, появляются новые штаммы вируса. Лидирующая позиция среди осложнений COVID-19 принадлежит поражению дыхательной системы с частым развитием тяжелых пневмоний и ОРДС [2]. Наиболее тяжелое течение новой коронавирусной инфекции с обширным объемом повреждения легких и высокой частотой развития ОРДС встречается у пациентов с хроническими формами патологии системы кровообращения [2, 3]. Так, у пациентов с метаболическим синдромом и фармакорезистентной артериальной гипертензией (АГ) уровень заболеваемости и смертности существенно выше, чем в популяции в целом. Согласно многочисленным исследованиям, уровни ИМТ более 35, глюкозы крови более 9 ммоль/л, стойкое повышение систолического АД более 160/170 мм рт.ст. являются критическими факторами риска неблагоприятного исхода при COVID-19 у пациентов с развитием острых сосудистых катастроф [4–6]. Всё больше данных приводится об осложнениях со стороны нервной системы. В их развитии выделяют два главных патогенетических звена. Одно из них связано с прямым воздействием вируса на нейроны и нейроглию с формированием системной воспалительной реакции. Другое заключается в развитии патогенных изменений в нервной системе в условиях общей гипоксии, нарушения энергообеспечения нейронов, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, развития эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза. В связи с этим основными неврологическими проявлениями при коронавирусной инфекции являются острые цереброваскулярные расстройства, менингиты, менингоэнцефалиты, иммуногенные полинейропатии, дисфункция вегетативной нервной системы [7].

Церебральный инсульт является наиболее тяжелым и часто встречаемым осложнением у инфицированных

SARS-CoV-2 [8]. По данным профильных стационаров по лечению COVID-19, частота острого инсульта на фоне инфекции составляет около 8–12 % случаев, более трети которых заканчиваются фатально. Смертность при сочетании этих форм патологии в три раза выше, чем у пациентов с инсультом до пандемии [8, 9]. Большинство летальных исходов при инсульте в условиях коронавирусной инфекции зафиксировано у пациентов с высокой коморбидностью, различными формами патологии системы кровообращения. Пациенты с наличием более 2–3 сердечно-сосудистых заболеваний (системным атеросклерозом, длительной АГ, декомпенсированным СД2, ИБС) обычно задолго до развития эпизодов ОНМК и COVID-19 имеют тяжелые формы эндотелиальной дисфункции и нарушения в системе гемостаза с доминированием протромботического потенциала при хроническом ДВС [10]. Следовательно, эти пациенты имеют предпосылки развития как церебральных расстройств, так и тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Формы патологии системы гемостаза с повышением ее прокоагулянтной и уменьшением фибринолитической активности являются ключевыми патогенетическими звеньями развития острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19 [11]. В связи с этим одной из основных рекомендаций экспертов ВОЗ по лечению пациентов с SARS-CoV-2 является постоянное мониторирование показателей системы гемостаза и профилактики тромботических осложнений. Ведущая роль в формировании дисбаланса системы гемостаза принадлежит гиперпродукции провоспалительных цитокинов [11, 12]. Повышенный уровень цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли, интерлейкина-6) приводит к усугублению дисфункции эндотелия, запускает процесс избыточного образования тромбина и подавляет фибринолиз [13]. Указанные процессы являются базой формирования стойкого состояния гиперкоагуляции и инициируют тромбообразование в сосудах как венозного, так и артериального русла. В этих условиях создаются предпосылки к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), наиболее распространенными формами которого являются ОРДС, острые сосуди-

стые эпизоды – ОКС, ОНМК, ТЭЛА и венозные тромбозы, формирование острых эрозий и язв в ЖКТ, острая почечная недостаточность [14, 15]. Частота СПОН у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в среднем превышает 30 %, что значительно повышает у них риск летальных исходов. Так, уже при начальных проявлениях СПОН у пациентов с инсультом прогрессирует органная и общая гипоксия с усугублением расстройств энергообеспечения и нарушений в системе гемостаза [16]. В этих условиях формируются дополнительные факторы риска нарушения церебрального кровотока и коронарной недостаточности с развитием повторных инсультов и ишемии миокарда [9, 17]. Таким образом, пациенты с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекции входят в группу повышенного высокого риска развития СПОН. В связи с этим они требуют особого внимания для своевременного предотвращения развития этих осложнений и принятия своевременных и адекватных профилактических мер по снижению риска неблагоприятных исходов.

Особенности развития ОНМК на фоне COVID-19

В основе патогенеза острых цереброваскулярных нарушений при новой коронавирусной инфекции лежит сочетание различных взаимосвязанных механизмов. Среди них лидирующие позиции принадлежат нарушениям регуляторных нейрогенных влияний, гиперпродукции воспалительных цитокинов и патологии системы гемостаза [18, 19].

Доказано, что любая соматическая форма патологии сочетается с явлениями вегетативной дисфункции [20]. Главной функцией ВНС является регуляция висцеральных функций с целью обеспечения гомеостаза и оптимальной адаптации организма к меняющимся условиям как внешней, так и внутренней среды. При COVID-19 отмечаются функциональные изменения высших центров ВНС и ее периферической части [21]. Результатом этого является дисбаланс симпатических и парасимпатических влияний, а также психо-вегетативные нарушения. Расстройства эмоционально-волевой сферы отмечаются у большинства пациентов с COVID-19 [22]. При этом для дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса характерными признаками являются неадекватное поведение, выраженная эмоциональная лабильность, дебют или прогрессирование тревожно-депрессивных расстройств. Подобное состояние в литературе описано как синдром высокого эмоционального ответа в виде стресса и тревожности (headline stress disorder) [23]. Этот синдром может сочетаться с различными вегетативными кризами и проявляться паническими атаками, которые в дальнейшем могут трансформироваться в психические расстройства, что значительно повышает риск тяжелого течения инфекции и развития сосудистых эпизодов у полиморбидных пациентов, в том числе ОНМК [23, 24].

При возникновении инфекционного процесса и церебральной формы патологии закономерно развивается выраженное возбуждение адренергической и гипоталамо-гипофизарной систем, что сопряжено с повышением уровня и эффектов катехоламинов, глюкокортикостероидов, дисбалансом соматотропного, тиреоидных гормонов, инсулина, глюкагона, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22, 25]. Эти реакции в условиях COVID-19 потенцируют развитие общей гипоксии, расстройств метаболизма, нарушений в системе гемостаза. Чрезмерные симпатергические влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы приводят к их выраженным функциональным расстройствам [26]. В этих условиях у пациентов с уже имеющимися формами патологии

системы кровообращения возрастает риск развития острого коронарного синдрома и аритмий с угрозой развития кардиоэмболического инсульта [27]. Нарастающая одышка как один из главных симптомов поражения системы внешнего дыхания при COVID-19 является еще и неспецифическим нейрогенным симптомом вследствие дополнительной стимуляции дыхательного центра в условиях дисбаланса эффектов ВНС [22, 28]. Альвеолярная гипервентиляция приводит к развитию дыхательного гипокапнического алкалоза, что в свою очередь повышает тонус коронарных артерий, потенцируя развитие ишемии миокарда и кардиocereбрального синдрома [29]. Повышение тонуса симпатической нервной системы посредством чрезмерных эффектов катехоламинов потенцирует увеличение протромботической активности крови, в связи с чем возрастает риск тромбообразования и развития острых сосудистых катастроф [28, 30].

У пациентов с COVID-19 выявлен значительно превышающий пороговые значения уровень кортизола. В остром периоде инсульта, развивающегося на фоне коронавирусной инфекции, гиперкортизолемия является одной из причин декомпенсации углеводного обмена у больных с СД и стрессорной гипергликемии у больных без СД [31]. Это, в свою очередь, усугубляет эндотелиальную дисфункцию и прогрессирующее повреждение нервной системы. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказали ключевую роль гиперкортизолемии в развитии полиорганной недостаточности и повторных сосудистых эпизодов в остром периоде инсульта [32–34]. Установлено, что повышенный уровень кортизола является фактором риска неблагоприятного течения как ОНМК, так и COVID-19. Согласно данным Tricia Tap с соавт. при наблюдении более чем 500 случаев COVID-19, у пациентов с повышением уровня кортизола в 2,5 и более раз частота летальных исходов была в 2 раза выше [35]. При этом степень гиперкортизолемии коррелировала с наличием у пациентов АГ, СД, ожирения различной степени. У пациентов с высокой коморбидностью, сердечно-сосудистыми формами патологии частота СПОН была значительно выше, чем у других заболевших [36]. Пиковый уровень кортизола составил 3241 нмоль/л, что значительно превышает его уровень при иных критических состояниях [37]. Кроме того, у пациентов указанной группы содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-10, IL-6, IL-8, TNF- α) в крови значительно превышало верхний уровень диапазона нормы [38].

Важным звеном патогенеза COVID-19 является развитие иммунопатологических состояний. Одним из существенных факторов интенсификации повреждения легочной и других тканей, органов и их систем, включая нервную, при COVID-19 является неконтролируемая избыточная выработка провоспалительных цитокинов [39]. Антигены SARS-CoV-2 распознаются системой врожденного иммунитета с помощью встроженных в цитоплазматическую мембрану клеток паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). Их функция заключается в обнаружении в очаге инфекции общих компонентов патогенов, таких как двуспиральные РНК (dsRNA) или липополисахариды (LPS). В дальнейшем происходит индукция цитокинового ответа (в основном за счет интерферонов I, II III) [40, 41]. Спектр эффектов действия интерферонов (IFN) включает в себя активацию синтеза противовирусных белков, клеток врожденного иммунитета и их миграцию, развитие специфического В- и Т-клеточного звеньев иммунного ответа. При тяжелых случаях COVID-19 наблюдается избыточная продукция IFN- α , приводящая к развитию

чрезмерной воспалительной реакции в связи с гиперпродукцией хемокинов (CCL2, CXCL10 и др.), инфильтрации альвеол провоспалительными моноцитами/макрофагами и плазмитоидными дендритными клетками [42]. В то же время сам инфекционный агент (dsRNA/LPS) в зоне воспаления потенцирует выработку провоспалительных цитокинов, что может спровоцировать генерализацию воспалительного процесса инициацией «цитокинового шторма», приводящего к полиорганной недостаточности и ОРДС [43]. Согласно современным представлениям, именно нарушение регуляции цитокинового ответа является одним из возможных ключевых патогенетических звеньев, лежащих в основе прогрессирования COVID-19 с развитием полиорганных повреждений. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов индуцирует формирование стойкого дисбаланса факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови [44, 45]. У пациентов с тяжелой формой инфекции гиперпродукция цитокинов, главным образом IL-1 α , IL-6 и TNF α , способствует экспрессии на эндотелии, моноцитах и макрофагах тканевого фактора и фактора Виллебранда. Одновременно с этими процессами выявлено снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора, антитромбина III и активированного протеина C, которые являются эндогенными антикоагулянтами [46]. Таким образом, запускаемый цитокинами каскад патобиохимических реакций приводит к увеличению прокоагулянтного потенциала и снижению фибринолитической активности крови, способствуя системному внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию. Повреждающее действие избытка эффектов провоспалительных цитокинов, в сочетании с прямым воздействием SARS-CoV-2, приводит к усугублению эндотелиальной дисфункции и индуцирует развитие васкулита [47]. Указанные изменения в сосудистой стенке потенцируют процессы коагуляции белков крови и тромбообразования, являясь предиктором развития ОНМК у пациентов с высокой коморбидностью, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Нарушения в системе гемостаза играют ключевую роль в развитии тяжелого течения COVID-19 с полиорганными повреждениями и острыми цереброваскулярными расстройствами. Частота тромботических осложнений при коронавирусной инфекции составляет 25–30% [48]. Наиболее тяжелое течение инфекции с развитием неврологических осложнений наблюдается у пациентов с заболеваниями системы кровообращения [49–52]. Развитие инсульта у этой группы пациентов обусловлено, прежде всего, уже имеющимися поражениями сосудистой стенки на фоне тяжелых форм эндотелиальной дисфункции, которая наблюдается у больных с системным атеросклерозом, тяжелыми формами АГ и декомпенсированным СД2. Для таких пациентов характерны существенные нарушения в системе гемостаза с нарастанием прокоагулянтного потенциала, в результате чего еще до развития инсульта у них имеются тяжелые формы хронического ДВС [53].

Результаты крупномасштабного исследования показали увеличение заболеваемости инсультом лиц моложе 50 лет по сравнению с аналогичной возрастной группой до начала пандемии коронавируса [54]. Большинство случаев (более 78%) пришлось на долю ишемического инсульта тромбоземболического генеза. Важно, что преобладающее число таких пациентов не имело заболеваний системы кровообращения до эпизода ОНМК.

В повышении протромботической активности крови при COVID-19 принимают участие многочисленные факторы. К наиболее значимым относят: гиперпро-

дукцию провоспалительных цитокинов, гиперфибриногенемии, повышенное содержание в крови фактора Виллебранда, фактора VIII, нейтрофильные внеклеточные ловушки с развитием различных форм нетоза, активацию тромбоцитов, выработку антифосфолипидных антител, дисфункцию ВНС с доминированием тонуса симпатической НС. При дебюте и развернутой стадии COVID-19 отмечается тромбофилия, а поздние стадии болезни характеризуются развитием коагулопатии потребления и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания [55].

Как известно, проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки осуществляется при его связывании с мембранным белком АПФ2, который способствует антикоагулянтному действию сосудистого эндотелия. При этом индуцируется ряд патогенных реакций с повреждением эндотелия, что приводит к массивному высвобождению активатора плазминогена, фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, экспрессии тканевого фактора и подавлению системы протеина C [56]. Отмечено, что содержание в плазме крови пациентов с COVID-19 антигена фактора Виллебранда и активность антигемофильного фактора свертывания значительно выше, чем у здоровых лиц. При нарастании тяжести клинических проявлений инфекции выраженность гиперкоагуляции увеличивается. Так, у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции обнаружены высокие концентрации фибриногена, фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию гиперкоагуляции и способствует тромбообразованию [57].

Все больше данных в последнее время приводит к роли нейтрофильных внеклеточных ловушек в генезе тромботических осложнений. Эти образования представляют собой волокнистые сетевидные структуры (Neutrophil Extracellular Traps, NET), состоящие из деконденсированной ДНК в комплексе с белками, ферментами, гистонами и другими компонентами цитозоля [58]. Формирование NET и развитие различных видов нетоза является сложным иммунологическим процессом и представлено, в основном, двумя механизмами. Первый заключается в высвобождении указанных структур из активированных патогенным фактором нейтрофилов с их разрушением – suicidal NETosis (суицидальный нетоз). Второй механизм нетоза заключается в выделении части ядра или ядра целиком без нарушения целостности клеточной мембраны – vital NETosis (прижизненный нетоз) [59]. NET обладают ярко выраженными иммуногенными, тромбогенными и токсическими свойствами, активируют контактный внутривенный путь свертывания белков крови и процесс генерации тромбина. Одновременно с этим усугубляется повреждение эндотелия, что, в свою очередь, способствует процессу тромбообразования. Об этом свидетельствуют данные, что у пациентов с COVID-19 и тромботическими осложнениями имеется высокое по сравнению с контролем содержание маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек [47, 53]. При этом повышенная концентрация внеклеточной ДНК коррелировала с тромбоцитозом и высокой концентрацией D-димера.

Доказано, что степень повышения концентрации D-димера в крови является маркером общего состояния пациентов с COVID-19. Выявлена зависимость между концентрацией D-димера у пациентов с COVID-19 при поступлении и тяжестью состояния, а также с необходимостью лечения в условиях отделения интенсивной терапии [30, 59]. Приведены статистические данные, указывающие, что повышенная концен-

трация D-димера при COVID-19 служит предиктором летального исхода у пациентов с COVID-19 [60]. Также отмечено, что у пациентов с развитием инсульта на фоне COVID-19 содержание D-димера было значительно выше, чем в случае коронавирусной инфекции без острых цереброваскулярных расстройств. При усугублении неврологической симптоматики и первых признаках развития СПОН отмечалась тенденция к нарастанию показателя. Таким образом, D-димер в этой группе пациентов может служить предиктором развития полиорганных повреждений и неблагоприятных исходов [57, 59].

Существенную роль в развитии тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 играют антифосфолипидные антитела. Их тромбогенная активность при развитии различных иммунопатологических состояний известна давно. Аутоантитела поражают фосфолипидсвязывающие протеины эндотелия, что инициирует прокоагулянтную активность, об этом свидетельствует активация синтеза фактора Виллебранда и тканевого фактора. При повышенном содержании указанных антител развивается антифосфолипидный синдром (АФС), клинические проявления которого чрезвычайно разнообразны. Венозные и артериальные тромбозы сосудов конечностей, неврологическая и акушерская формы патологии являются наиболее распространенными формами АФС [59, 60]. Ишемический инсульт относится к наиболее тяжелым проявлениям синдрома. В работах китайских авторов приведены данные о повышении частоты АФС при COVID-19 [44]. При этом клинические проявления синдрома в остром периоде инфекции заключались в развитии артериальных и венозных тромбозов сосудов конечностей и ишемических инсультов. Наиболее частые случаи развития тромботических осложнений наблюдались в пределах 10–14 суток от дебюта коронавирусной инфекции [58]. При лабораторном исследовании у этих пациентов были обнаружены антитела к β_2 -гликопротеину-I (Ig G и A), а также антикардиолипидные антитела IgA. Коллективом французских исследователей была показана роль волчаночного антикоагулянта в развитии тромбозов, антитела к β_2 -гликопротеину и антикардиолипидные антитела у большинства пациентов с COVID-19 не определялись [55].

В развитии состояния гиперкоагуляции при COVID-19 некоторые авторы уделяют особое внимание микровезикулам, представляющим собой цитоплазматические микрочастицы, происходящие из тромбоцитов и моноцитов и обладающие прокоагулянтными свойствами. Так же как и активированные тромбоциты, они содержат аминокислоты, необходимые для сборки витамин K-зависимых факторов свертывания крови, и комплексы адгезии GP Ib-IX-V и GP IIb-IIIa, которые опосредуют их взаимодействие с фактором Виллебранда, коллагеном, фибрином и фибриногеном. В состав микровезикул также входит тканевый фактор, инициирующий внешний путь свертывания белков крови. Более того, появляются догадки о том, что микровезикулы вовлечены (в качестве основных участников) в процессы межклеточной передачи функционально компетентного тканевого фактора [60]. Следовательно, они могут выполнять активную роль как в инициации свертывания крови, так и в приобретении клетками-участницами гемостаза прокоагулянтного фенотипа.

Заключение. Развитие острого инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции является актуальной проблемой системы здравоохранения в связи с весьма тяжелым сочетанным течением, высокой частотой полиорганных осложнений и летальных исходов. Основу патогенеза острого инсульта в условиях COVID-19 представляют различные взаимосвязанные механизмы, среди которых особенно выделяют нарушения нейrogenных регуляторных влияний, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и коагулопатии. Ключевая роль в развитии острых цереброваскулярных нарушений у пациентов с коронавирусной инфекцией принадлежит расстройствам в системе гемостаза.

Таким образом, изучение механизмов коагулопатий, разработка методик их максимально ранней диагностики и профилактики у пациентов с COVID-19 являются обязательным компонентом комплексного лечения, позволяющего существенно снизить риски церебрального инсульта и полиорганных повреждений у этих пациентов, что, в свою очередь, обеспечит снижение частоты тяжелого течения и неблагоприятных исходов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Needham E. J., Chou S. H., Coles A. J., Menon D. K. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):667-671. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>
- Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B. [et al.]. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Atzrodt C. L., Maknojia I., McCarthy R. D. P., Oldfield T. M., Po J. [et al.]. A guide to Covid-19: A global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-COV-2. *The FEBS Journal*. 2020;287(17):3633-3650. <https://doi.org/10.1111/febs.15375>
- Pollard C. A., Morran M. P., Nestor-Kalinowski A. L. The COVID-19 pandemic: A global health crisis. *Physiological Genomics*. 2020;52(11):549-557. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>
- Chen R., Liang W., Jiang M., Guan W., Zhan C. [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>
- Li Y. C., Bai W. Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):552-555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S. [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/jamaneuro.2020.1127>
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., MacGrory B., Raz E. [et al.]. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002-2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>
- Driggin E., Madhavan M. V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J. [et al.]. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(18):2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J. [et al.]. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020;5(3):279-284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
- Nguyen T. N., Abdalkader M., Jovin T. G., Nogueira R. G., Jadhav A. P. [et al.]. 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. *Stroke*. 2020;51(6):1896-1901. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030100>
13. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D. [et al.]. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020;130(5):2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
 14. Rimmelink M., De Mendonça R., D'Haene N., De Clercq S., Verocq C. [et al.]. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020;24(1):495. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03218-5>
 15. Harrison S. L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D. A., Underhill P., Lip G. Y. H. Higher Mortality of Ischaemic Stroke Patients Hospitalized with COVID-19 Compared to Historical Controls. *Cerebrovasc. Dis.* 2021;50(3):326-331. <https://doi.org/10.1159/000514137>
 16. Asadi-Pooya A. A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
 17. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(7):995-998. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>
 18. Iba T., Levy J. H., Connors J. M., Warkentin T. E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care*. 2020;24(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
 19. Klok F. A., Kruijff M. J. H. A., van der Meer N. J. M., Arbous M. S., Gommers D. A. M. P. J. [et al.]. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020;191:145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
 20. Choi Y. H., Laaker C., Hsu M., Cismaru P., Sandor M., Fabry Z. Molecular Mechanisms of Neuroimmune Crosstalk in the Pathogenesis of Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9486. <https://doi.org/10.3390/ijms22179486>
 21. Zayet S., Klopfenstein T., Kovács R., Stancescu S., Hagenkötter B. Acute Cerebral Stroke with Multiple Infarctions and COVID-19, France, 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(9):2258-2260. <https://doi.org/10.3201/eid2609.201791>
 22. Shulman J. G., Cervantes-Arslanian A. M. Infectious Etiologies of Stroke. *Semin. Neurol.* 2019;39(4):482-494. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687915>
 23. Dong M., Zheng J. Letter to the editor: Headline stress disorder caused by Netnews during the outbreak of COVID-19. *Health Expect.* 2020;23(2):259-260. <https://doi.org/10.1111/hex.13055>
 24. Oxley T. J., Mocco J., Majidi S., Kellner C. P., Shoirah H. [et al.]. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
 25. Divani A. A., Andalib S., Di Napoli M., Lattanzi S., Husain M. S. [et al.]. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;29(8):104941. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
 26. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>
 27. Tang X., Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. *Neurol. Sci.* 2022;43:67-79. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05679-0>
 28. Bourgonje A. R., Abdulle A. E., Timens W., Hillebrands J. L., Navis G. J. [et al.]. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020;251(3):228-248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
 29. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception-A Systematic Review. *Front. Neurol.* 2021;11:607221. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607221>
 30. Kakarla V., Kaneko N., Nour M., Khatibi K., Elahi F. [et al.]. Pathophysiologic mechanisms of cerebral endotheliopathy and stroke due to Sars-CoV-2. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2021;41(6):1179-1192. <https://doi.org/10.1177/0271678X20985666>
 31. Berlińska A., Świątkowska-Stodulska R., Sworczak K. Old Problem, New Concerns: Hypercortisolemia in the Time of COVID-19. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:711612. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.711612>
 32. Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 2021;44(1):13-34. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>
 33. Kaushik P., Kaushik M., Parveen S., Tabassum H., Parvez S. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(12):4921-4928. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02072-4>
 34. Young M. J., Clyne C. D., Chapman K. E. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *J. Endocrinol.* 2020;247(2):R45-R62. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0260>
 35. Tan T., Khoo B., Mills E. G., Phylactou M., Patel B. [et al.]. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):659-660. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3)
 36. Loganathan S., Kuppusamy M., Wankhar W., Gurugubelli K. R., Mahadevappa V. H. [et al.]. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2021;283:103548. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103548>
 37. Pal R., Banerjee M., Bhadada S. K. Cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):809. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30304-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30304-1)
 38. Saba L., Gerosa C., Fanni D., Marongiu F., La Nasa G. [et al.]. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24(23):12609-12622. https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24058
 39. Grasselli G., Tonetti T., Protti A., Langer T., Girardis M. [et al.]. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(12):1201-1208. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
 40. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin. Immunol.* 2020;215:108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
 41. Li H., Liu Z., Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24(12):6558-6570. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>
 42. Hosoki K., Chakraborty A., Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(2):285-299. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.033>
 43. Caricchio R., Gallucci M., Dass C., Zhang X., Gallucci S. [et al.]. Temple University COVID-19 Research Group. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(1):88-95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>
 44. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X. [et al.]. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
 45. Yang A. P., Li H. M., Tao W. Q., Yang X. J., Wang M. [et al.]. Infection with SARS-CoV-2 causes abnormal laboratory results of multiple organs in patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10059-10069. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2020.05.002>
 46. Nile S. H., Nile A., Qiu J., Li L., Jia X., Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2020.05.002>
 47. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int. J. Hematol.* 2021;113(1):45-57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>

48. Agbuduwe C., Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur. J. Haematol.* 2020;105(5):540-546. <https://doi.org/10.1111/ejh.13491>
49. Castro R. A., Frishman W. H. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiol. Rev.* 2021;29(1):43-47. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000347>
50. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620938149. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
51. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(7):2085-2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
52. Bradley B. T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S. L. [et al.]. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320-332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
53. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T. N. [et al.]. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020;95(7):834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
54. Alhazzani W., Møller M. H., Arabi Y. M., Loeb M., Gong M. N. [et al.]. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit. Care Med.* 2020;48(6):e440-e469. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004363>
55. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(9):2529-2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>
56. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R. E., Reidy J. [et al.]. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020;92(7):699-702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
57. Kipshidze N., Dangas G., White C. J., Kipshidze N., Siddiqui F. [et al.]. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620936776. <https://doi.org/10.1177/1076029620936776>
58. Галстян Г. М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология.* 2020;30(5):645-657. [Galstjan G. M. Coagulopathy in COVID-19. *Pul'monologija – Russian Pulmonology Journal.* 2020;30(5):645-657. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
59. Caillon A., Trimaille A., Favre J., Jesel L., Morel O., Kauffenstein G. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2022;20(1):17-31. <https://doi.org/10.1111/jth.15566>
60. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

Поступила 27.04.2022

Сведения об авторах:

Кабаета Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю. С. Мартынова; тел.: 89663695732; e-mail: katkab@list.ru

Тушова Кристина Андреевна, ассистент; тел.: 89096976460; e-mail: kristi_tushova@mail.ru

Ноздрюхина Наталия Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89250813385; e-mail: neirorudn@bk.ru

Ершов Антон Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, ведущий научный сотрудник; тел.: 89139739777; e-mail: salavatprof@mail.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.329-089

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18026>

ISSN – 2073-8137

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ И СВИЩЕЙ ПИЩЕВОДА

Д. А. Демальдинов, Р. Д. Мустафин, Ю. Р. Молчанова

Астраханский государственный медицинский университет, Российская Федерация

POSSIBILITIES OF MODERN TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF INJURIES AND FISTULAS OF THE ESOPHAGUS

Demaldinov D. A., Mustafin R. D., Molchanova Yu. R.

Astrakhan State Medical University, Russian Federation

По характеру возникновения полные дефекты стенки пищевода разделяют на разрывы, перфорации и несостоятельность анастомозов после оперативных вмешательств. Традиционные хирургические методики лечения сложны технически и имеют низкую эффективность. Современные эндоскопические технологии позволили достигнуть значительного прогресса в лечении данной патологии. Наиболее перспективным подходом представляется эндоскопическая вакуумная терапия (EVT). Метод, основанный на применении отрицательного давления, представляет собой эндоскопическое введение дренирующего материала на специальном зонде в просвет дефекта. В обзоре обобщены механизмы действия, существующие методики, эффективность и безопасность вакуумной терапии дефектов пищевода различной этиологии.

Ключевые слова: дефект пищевода, эндоскопическая вакуумная терапия