

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ COVID-19, ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

Сайдалиев С.Б., Рахимбаева Г.С.,

Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии.

✓ Резюме

Пандемия COVID-19, поразившая все части мира, имеет огромные последствия для лечения инсульта. Пациенты, перенесшие инсульт, не только кажутся более восприимчивыми к тяжелой инфекции, но и пандемия оказывает серьезное влияние на то, как мы оказываем помощь при инсульте. Сама инфекция COVID-19 также была описана как фактор риска инсульта.

Ключевые слова: COVID-19, инсульт, коагулопатия, D-димер, Вирус SARS-CoV-2, тромбопрофилактика.

CLINICAL AND NEUROLOGICAL FEATURES OF THE ISCHEMIC STROKE IN COVID-19, OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC APPROACHES

Saydaliev S.B., Raximbaeva G.S.,

Tashkent Medical Academy Fergana Branch.

✓ Resume

The COVID-19 pandemic affecting all parts of the world is having huge implications for stroke care. Not only do stroke patients appear to be more susceptible to severe infection, but the pandemic is having major implications on how we deliver stroke care. COVID-19 infection itself has also been described as a risk factor for stroke.

Key words: COVID-19, stroke, coagulopathy, D-dimer, SARS-CoV-2 virus, thromboprophylaxis.

COVID-19 ДА ИШЕМИК ИНСУЛЬТНИНГ КЛИНИК ВА НЕВРОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ, ТЕРАПЕВТИК ЁНДАШУВНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

Сайдалиев С. Б., Рахимбаева Г. С.,

Тошкент тиббиёт академияси Фарғона филиали.

✓ Резюме

Дунёнинг барча қисмларида тарқалган COVID-19 пандемияси инсультни даволашда бир қанча мураккабликлар яратмоқда. Инсульт ўтказган беморлар нафақат инфекцияга моил балки уни даволашда янги мураккабликларга сабаб бўляпти. Хаттоки COVID-19нинг ўзи инсульт касаллигига сабабчи бўляпти.

Калит сўзлар: COVID-19, инсульт, коагулопатия, Д-димер, SARS-CoV-2 вирус, тромбопрофилактика.

Актуальность

Коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19) затронуло более 8 миллионов человек и стало причиной 440000 смертей во всем мире [12]. Хотя COVID-19 в первую очередь является респираторным заболеванием, отчеты предполагают, что оно может привести к состоянию гиперкоагуляции и тромботическим осложнениям. Недавние публикации из Китая, Франции и Нью-Йорка указывают на возможность того, что COVID-19 может повысить риск ишемического инсульта [13]. Однако в этих исследованиях не было соответствующих контрольных групп. Чтобы оценить, связан ли COVID-19 с более высокой частотой ишемического инсульта, чем обычно можно было бы ожидать от вирусной респираторной инфекции, мы сравнили вероятность острого ишемического инсульта у пациентов с COVID-19 и пациентов с гриппом, известным фактором риска инсульта [14]. Согласно отчету, четырнадцать из каждых 1000 пациентов с COVID-19, госпитализированных в больницу, страдают инсультом, и этот показатель еще выше у пожилых пациентов и пациентов с тяжелой инфекцией и ранее существовавшими сосудистыми заболеваниями.

Инсульт - основная причина заболеваемости и смертности во всем мире, фактически третья по зна-

чимости причина после болезней сердца и рака. Кроме того, треть лиц, переживших инсульт, страдает стойкой инвалидностью [1]. В целом инсульты можно разделить на ишемические и геморрагические, на которые приходится 80% и 20% от общего числа соответственно. В 2017 году во всем мире от цереброваскулярных заболеваний умерло 6,2 миллиона человек (2,7 миллиона человек смертей от ишемического инсульта, 3,0 миллиона смертей от внутримозговых кровоизлияний и 0,4 от субарахноидального кровоизлияния) [2].

В Узбекистане госпитальная летальность после инсульта составила 17,3%, при этом инвалидность после инсульта составляла 83,8%. Сегодня главной причиной стойкой утраты трудоспособности является инсульт. Большинство перенесших инсульт не удовлетворены качеством своей дальнейшей жизни. Из выживших больных лишь 20% могут вернуться к прежней работе. То есть инсульт является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости [3,4,5,6].

Пандемия коронавирусной инфекции 2019-2020 продемонстрировала не только высокую агрессивность нового инфекционного агента, но и его способность вызывать тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Неврологические проявления подразделяются на 3

категории: проявления центральной нервной системы (головокружение, головная боль, нарушение сознания, острое цереброваскулярное заболевание, атаксия и судороги), проявления периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния, ухудшение зрения и нервная боль) и скелетные проявления мышечной травмы [7]. Ишемический инсульт (ИИ) в последние десятилетия является одной из ведущих причин смерти в старших возрастных группах. Обобщение первых результатов лечения пострадавших от коронавирусной инфекции показало, что развитие ИИ у таких больных весьма вероятно высокая летальность больных пожилого возраста, зараженных COVID-19, отчасти связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений, наиболее тяжелым из которых является инсульт.

С COVID-19 связана гиперкоагуляция, которая, вероятно, является "коагулопатией, вызванной сепсисом" и может предрасполагать к инсульту. Одним из новых признаков тяжелой формы COVID-19 является коагулопатия, получившая название "коагулопатия, индуцированная сепсисом" (SIC) с высоким уровнем D-димера и повышенным фибриногеном. SIC является предшественником диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (DIC) и ассоциируется с повышенным протромбиновым временем (PT), повышенным уровнем D-димера и тромбоцитопенией, но без гипофибриногенемии. Это связано с вызванной инфекцией системной воспалительной реакцией с эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом с органной недостаточностью и обычно без кровотечения [11,10].

Вирус SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), присутствующим на эндотелиальных и гладкомышечных клетках головного мозга. ACE2 является ключевой частью ренин-ангиотензиновой системы (RAS) и противовесом ангиотензинпревращающему ферменту 1 (ACE1) и ангиотензину II. Ангиотензин II обладает провоспалительным действием, имеет сосудосуживающий эффект и способствует повреждению органов. Истощение ACE2 SARS-CoV-2 может склонить чашу весов в пользу "вредной" оси ACE1 / ангиотензин II и способствовать повреждению тканей, включая инсульт [9].

Антифосфолипидные антитела (aPL) были зарегистрированы у 3 пациентов с COVID-19. aPL представляют собой антитела, направленные к фосфопротеинам и связанные как с артериальными, так и с венозными тромботическими явлениями. Все 3 пациента перенесли множественные церебральные инфаркты и у одного была множественная ишемия конечностей. У всех был повышенный уровень антикардиолипидных антител IgA и повышенный уровень антител IgA и IgG к бета 2 гликопротеину I с увеличенным активированным частичным тромбопластиновым временем и протромбиновым временем, но без антикоагулянта волчанки. У двух из трех пациентов была тромбоцитопения, и у всех был высокий уровень С-реактивного белка. Неясно, были ли инсульты и тромботические события связаны с SIC или aPL.

Вспышка коронавирусной болезни в 2019 году (COVID-19) в Ухане, Китай, является серьезной и может перерасти в эпидемию во всем мире. В нескольких исследованиях описаны типичные клинические проявления, включая жар, кашель, диарею и утомляемость. Однако, насколько нам известно, не сообщалось о каких-либо неврологических проявлениях у

пациентов с COVID-19 [7]. Это ретроспективная серия наблюдений. Данные были собраны с 16 января 2020 года по 19 февраля 2020 года в 3 специальных центрах по уходу за COVID-19 (главный район, западное отделение и онкологический центр) больницы Union при университете науки и технологий Хуачжун в Ухане, Китай. В исследование были включены 214 последовательно госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом тяжелого острого респираторного синдрома, инфицированного коронавирусом 2. Из 214 пациентов (средний [SD] возраст 52,7 [15,5] лет; 87 мужчин [40,7%]) с COVID-19 у 126 пациентов (58,9%) была нетяжелая инфекция, а у 88 пациентов (41,1%) была тяжелая инфекция в соответствии с их респираторный статус. В целом у 78 пациентов (36,4%) были неврологические проявления. По сравнению с пациентами с нетяжелой инфекцией пациенты с тяжелой инфекцией были старше, имели больше основных заболеваний, особенно гипертонии, и демонстрировали меньше типичных симптомов COVID-19, таких как лихорадка и кашель. У пациентов с более тяжелой инфекцией наблюдались неврологические проявления, такие как острые цереброваскулярные заболевания (5 [5,7%] против 1 [0,8%]), нарушение сознания (13 [14,8%] против 3 [2,4%]) и травмы скелетных мышц (17%). [19,3%] против 6 [4,8%]). Об остром ишемическом инсульте также сообщалось во время более ранних эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Из 206 пациентов, госпитализированных по поводу атипичной пневмонии в Сингапуре, 5 пациентов (2,4%) перенесли инсульт крупных артерий. 5 У троих не было традиционных факторов риска цереброваскулярных заболеваний, а у 4 были тяжелые заболевания, что указывает на связь с самой инфекцией или ее лечением. Возможные причины острого ишемического инсульта у этих пациентов включали низкую фракцию выброса из-за сердечной дисфункции, диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию и марантний (небактериальный) тромботический эндокердит. Недавняя серия случаев из Нью-Йорка подтверждает выводы этого исследования, поскольку ишемический инсульт крупных сосудов произошел у 5 пациентов с COVID-19 моложе 50 лет. У каждого из них были симптомы острого инсульта и лимфопении, а также повышенные маркеры воспаления при поступлении в лабораторию, но у 2 не было симптомов COVID-19 [8]. Это ретроспективное когортное исследование было проведено в 2 академических больницах в Нью-Йорке, штат Нью-Йорк, и включало взрослых пациентов, посещавших отделения неотложной помощи или госпитализированных с COVID-19 с 4 марта 2020 года по 2 мая 2020 года. Среди 1916 пациентов, посещавших отделения неотложной помощи или госпитализированных с COVID-19, 31 (1,6%; 95% ДИ, 1,1% -2,3%) перенес острый ишемический инсульт. Средний возраст пациентов с инсультом составил 69 лет (межквартильный размах 66-78 лет); 18 (58%) были мужчинами. Инсульт явился причиной обращения в стационар в 8 случаях (26%). Для сравнения: у 3 из 1486 больных гриппом (0,2%; 95% ДИ 0,0-0,6%) был острый ишемический инсульт. После корректировки на возраст, пол и расу вероятность инсульта была выше при инфекции COVID-19, чем при инфекции

гриппа (отношение шансов, 7,6; 95% ДИ, 2,3-25,2). Связь сохранялась в анализах чувствительности с поправкой на сосудистые факторы риска, вирусную симптоматику и госпитализацию в отделение интенсивной терапии. В этом ретроспективном когортном исследовании, проведенном в 2 академических больницах Нью-Йорка, примерно 1,6% взрослых с COVID-19, которые посетили отделения неотложной помощи или были госпитализированы, испытали ишемический инсульт, что является более высоким уровнем инсульта по сравнению с когортой пациентов с гриппом. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить эти выводы и изучить возможные тромботические механизмы, связанные с COVID-19[15]. Группа исследователей из Исследовательской группы по инсульту Кембриджского университета провела систематический обзор и метаанализ опубликованных исследований связи между COVID-19 и инсультом. Этот подход позволяет исследователям объединить существующие - и часто противоречащие друг другу или недостаточно обоснованные - исследования, чтобы сделать более надежные выводы. Всего исследователи проанализировали 61 исследование, охватывающее более 100 000 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Результаты их исследования опубликованы в International Journal of Stroke. Исследователи обнаружили, что инсульт случился в 14 из 1000 случаев. Наиболее частым проявлением был острый ишемический инсульт, который случился чуть более чем в 12 из 1000 случаев. Кровоизлияние в мозг было менее распространенным и возникало в 1,6 из 1000 случаев. Большинство пациентов поступили с симптомами COVID-19, через несколько дней случился инсульт. Фактором риска был возраст: пациенты с COVID-19, у которых развился инсульт, были в среднем (медиана) на 4,8 года старше тех, у кого этого не было. Пациенты с COVID-19, перенесшие инсульт, в среднем (в среднем) были на шесть лет моложе пациентов, перенесших инсульт, без COVID-19. Не было разницы по полу и не было значительной разницы в процентном отношении курильщиков и некурящих [16]. По данным первых публикаций, в которых были проанализированы неврологические осложнения коронавирусной инфекции острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обнаруживались у 6% больных. Первые обобщения клинических наблюдений показывают, что в структуре патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ) преобладают синдромы тромботической окклюзии крупных артерий. Кроме того, высокая частота нарушений сознания (более 15% по данным Mao I. 2020) может свидетельствовать о возможности диффузных повреждений мозга по типу острой (токсической, гипоксемической, ишемической) энцефалопатии. Пациенты с COVID-19 могут иметь повышенный риск инсульта, связанный с системным воспалительным и протромботическим состоянием (Klok, ThrombRes, 2020), возможной эндотелиальной дисфункцией, связанной с истощением ACE2 (Hess, TransStrokeRes, 2020), и / или медицинскими заболеваниями. сопутствующие заболевания. Инсульт был связан с пожилым возрастом, факторами риска (гипертония, диабет, предшествующее цереброваскулярное заболевание), повышенным уровнем С-реактивного белка, повышенным содержанием D-димера и более тяжелым заболеванием COVID-19 (Li, Preprint in Lancet, 2020,

Aggarwal, Int J Инсульт, 2020, Mao, JAMA Neurology, 2020)

Отчеты о клинических случаях предполагают, что инфекция COVID-19 может предрасполагать к инсультам окклюзии крупных сосудов, в том числе у молодых пациентов, хотя требуется больше данных более крупных исследований для определения наличия и степени повышенного риска (Beyrouti, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020; Оксли, NEJM, 2020; Gonzalez-Pinto, Eur J Neurol, 2020; Valderrama, Stroke, 2020; Viguier, J Neuroradiol, 2020). В отчетах о случаях заболевания также зарегистрированы пациенты с положительной реакцией на COVID-19, обращающиеся за помощью с острым ишемическим инсультом или внутримозговым кровоизлиянием, что подчеркивает необходимость рассмотрения тестирования на COVID-19 для пациентов с неврологическими синдромами (Oxley, NEJM, 2020; Avula, BrainBehavImmun, 2020; Мухаммад, Brain Behav Immun, 2020).

Понимание одного из ключевых механизмов системных повреждений органов и тканей при коронавирусной инфекции привело к изменению лечебной стратегии [17-18]. Тромбопрофилактика является одним из главных направлений терапии больных, которые находятся в отделении интенсивной терапии. Особенности коагулопатии при коронавирусной инфекции привели к признанию низкомолекулярных гепаринов в качестве основного антитромботического средства, которое используется на протяжении всего острого периода заболевания. В качестве поддерживающего лечения, которое может проводиться до 40 дней, а при необходимости и дольше, рассматриваются такие антикоагулянты как ривароксабан (10 мг в сутки)[7]. Антикоагулянтная терапия в терапевтических дозах (полная доза) (например, эноксапарин 1 мг / кг каждые 12 часов) уместна в условиях, обсуждаемых в следующих разделах, включая зарегистрированную или сильно подозреваемую венозную тромбоэмболию (ВТЭ) и свертывание устройств сосудистого доступа, если нет является противопоказанием к антикоагуляции (например, активное кровотечение или серьезное кровотечение в предшествующие 24-48 часов) или к применению гепарина (например, гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе [HIT], и в этом случае может применяться альтернативный агент, такой как фондапаринукс. использовать-ся)[19].

Заключение

Особенности коагулопатии при коронавирусной инфекции создают условия для ОНМК, в основе которых лежит тромботическая окклюзия крупной артерии, не связанная с атеротромбозом - COVID-зависимый ИИ. Опасное инфекционное заболевание способствует развитию и других вариантов ИИ: атеротромботического, кардиоэмболического и парадоксальной эмболии. Однако в целом, вероятность ишемического инсульта при острой коронавирусной инфекции (примерно 6%). Профилактика COVID-зависимого ИИ основывается на применении антикоагулянтов, целесообразность назначения которых определяется тяжестью заболевания и биомаркерами тромбообразования, наиболее надежным из которых является D-димер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 2020 Heart Disease and Stroke Statistical Update Fact Sheet At-a-Glance.
2. https://www.researchgate.net/publication/327028621_Stroke_types_and_management.
3. A conceptual frameworks for the OECD Health Care Quality in Health Care /O.A Arah et al-September.2006// Suppl. 18,- P.5-14.
4. Виберс, Д.О. Инсульт: клиническое руководство Текст. / Д.О. Виберс
5. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS).J Neurol2004; 251(10):1227-1231. doi:10.1007/s00415-004-0519-8 CrossRefPubMedGoogle Scholar
6. A 24-week, double-blind, place-bo-controlled study of cerebrolysin in patients whith mild to moderate Alzheimer disease /X.A. Alvarez et al. // Eur J Neurol. -2006; 13:1: 43-54.
7. Mao l., Jin h., Wang m. et.al. neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, china/
8. Acute ischemic stroke and COVID-19 Catherine Hassett, DO, Aron Gedansky, MD, MaryAnn Mays, MD and Ken Uchino, MD Cleveland Clinic Journal of Medicine June 2020, DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc042>
9. COVID-19-Related Stroke David C. Hess, Wael Eldahshan &Elizabeth RutkowskiTranslational Stroke Research volume 11, pages322-325(2020)
10. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J ThrombHaemost. 2019;17(11):1989-94. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>.
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J ThrombHaemost. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
12. World Health Organization. Coronavirus (COVID-2019) situation reports. Accessed June 15, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
13. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. Stroke. 2020; A120030335. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335.
14. Boehme A.K., Luna J., Kulick E.R., Kamel H., Elkind M.SV. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. Ann Clin Transl Neurol. 2018;5(4):456-463. doi:10.1002/acn3.545
15. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza Alexander E. Merkler, MD1; Neal S. Parikh, MD, MS1; Saad Mir, MD1; et al JAMA Neurol. Published online July 2, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730
16. A systematic review and meta-analysis of stroke in COVID-19 patients. Nannoni, S., et al. (2020) EXPRESS: Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Stroke. doi.org/10.1177/1747493020972922.
17. Zucker d., Zucker b. hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with covid-19 / published online april 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30926-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30926-0)
18. Cukera., Peyvandil coronavirus disease 2019 (covid-19): hypercoagulability/ this topic last up dated: apr 29, 2020.
19. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability Adam Cuker, MD, MS, Flora Peyvandi, MD, PhD, Lawrence LK Leung, MDliterature review current through: Sep 2020. | This topic last updated: Oct 12, 2020.

Поступила 09.10.2020