

В помощь практическому врачу

© ШИРОКОВ Е.А., 2020

Широв Е.А.

COVID-АССОЦИИРОВАННЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, 107392, Москва, Россия

Обобщение первых результатов лечения пострадавших от коронавирусной инфекции показало, что развитие ишемического инсульта у таких больных весьма вероятно. Анализ немногочисленных доступных публикаций, в которых упоминается проблема COVID-ассоциированного ишемического инсульта, продемонстрировал, что церебральная ишемия может быть связана с воспалением крупных артерий и коагулопатией. Наиболее эффективным направлением профилактики особого патогенетического подтипа ишемического инсульта следует считать антикоагуляцию с помощью низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: ишемический инсульт; COVID-зависимый инсульт; тромбоз артерий мозга; антикоагулянты и лечение инсульта.

Для цитирования: Широков Е.А. COVID-ассоциированный ишемический инсульт. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):375–377. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-375-377>

Для корреспонденции: Широков Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, проф.; e-mail: Evg-747747@yandex.ru

Shirokov E.A.

COVID-ASSOCIATED ISCHEMIC STROKE

Military medical Academy S.M. Kirova, Moscow branch, 107392, Moscow, Russia

Generalization of the first results of treatment of victims of coronavirus infection showed that the development of ischemic stroke in such patients is very likely. An analysis of the few available publications that mention the problem of COVID-associated ischemic stroke has shown that cerebral ischemia can be associated with inflammation of large arteries and coagulopathy. Anticoagulation with low-molecular-weight heparins should be considered the most effective way to prevent a particular pathogenetic subtype of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke; COVID-dependent stroke; cerebral artery thrombosis; anticoagulants and stroke treatment.

For citation: Shirokov E.A. COVID-associated ischemic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):375–377. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-375-377>

For correspondence: Evgenii A. Shirokov — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: Evg-747747@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.04.20

Пандемия коронавирусной инфекции 2019–2020 гг. продемонстрировала не только высокую агрессивность нового инфекционного агента, но и его способность вызывать тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Ишемический инсульт (ИИ) в последние десятилетия является одной из ведущих причин смерти в старших возрастных группах [1]. 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. Анализ немногочисленных доступных публикаций, в которых упоминается проблема COVID-ассоциированного ишемического инсульта, может показать не только значимость проблемы, но и раскрыть

механизмы острой церебральной ишемии. Предупреждение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у инфицированных COVID-19 представляется одной из важных клинических задач, которые необходимо решать в условиях высокой загрузки специализированных стационаров и дефицита специалистов.

Новый патогенетический подтип ишемического инсульта?

По данным первых публикаций, в которых были проанализированы неврологические осложнения коронавирусной инфекции, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) обнаруживались у 6% больных [2]. Первые обобщения клинических наблюдений показывают, что в структуре патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ) преобладают син-

дромы тромботической окклюзии крупных артерий [3]. Кроме того, высокая частота нарушений сознания (более 15%, по данным L. Мао, 2020) может свидетельствовать о возможности диффузных повреждений мозга по типу острой (токсической, гипоксемической, ишемической) энцефалопатии.

Для уточнения патогенеза острой церебральной ишемии в настоящее время принято выделять патогенетические подтипы ИИ в соответствии с этиологической классификацией TOAST. Согласно этой классификации, около 80% всех ИИ распределяются между основными подтипами — атеротромботический (атеросклеротическая болезнь крупных артерий), кардиоэмболический (основная причина — фибрилляция предсердий), лакунарный (микроангиопатия — болезнь мелких артерий). Формально ОНМК на фоне коронавирусной инфекции можно отнести в категорию «другие установленные причины». Однако существуют несколько важных аргументов против такого формального распределения. Эти аргументы требуют более детального анализа причин и механизмов COVID-ассоциированного ишемического инсульта. 1-й аргумент исходит из предположения, что эта форма ОНМК не ассоциирована с атеросклерозом, а следовательно, имеет оригинальный патогенез и совершенно другую этиологию. 2-й аргумент основывается на фактах, свидетельствующих об участии активного воспалительного процесса в патогенезе COVID-ассоциированного ишемического инсульта. Наконец, 3-й аргумент исходит из сложившейся практики лечения таких больных. В отличие от стандартных методов лечения, основанных на применении антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии с целью предупреждения атеротромбоза, у больных с коронавирусной инфекцией лучшие результаты демонстрируют антикоагулянты, что не соответствует действующим клиническим рекомендациям [4].

Анализ клинических данных показывает, что больные переносят инсульт в острый период коронавирусной инфекции на фоне гипертермии и часто пневмонии. Для инсульта характерно крупноочаговое повреждение в каротидном сосудистом бассейне, больше похожее на синдром тромботической окклюзии крупной артерии. Существенным отличием COVID-зависимого от атеротромботического ИИ является отсутствие связи тромба с атеросклеротической бляшкой и наличие признаков воспаления сосудистой стенки. D. McNamara [3] обращает внимание на воспаление и отек артерий сосудистого бассейна, в котором развивается инфаркт мозга, что можно расценивать как острый васкулит. Воспаление и отек сосудистой стенки, прямо или косвенно связанный с воздействием вируса или аутоиммунной реакцией, представляется возможным, но не облигатным признаком развития и генерализации инфекционного процесса. Более того, неврологический синдром, ассоциированный с воспалением крупных артерий, — это скорее редкость, чем закономерность. Анализ пер-

вых данных, содержащих сопоставление клинической картины ОНМК и результатов лабораторных тестов, может в некоторой степени объяснить факт и частоту развития синдрома поражения крупных артерий. L. Мао и соавт. [2] представляют анализ лабораторных данных 124 больных, находившихся на стационарном лечении с коронавирусной инфекцией. Средний возраст больных — 54 года, тяжелое течение заболевания отмечалось у 59%. Цереброваскулярные синдромы выявлены у 6% больных, все в группе тяжелого течения. Авторы сравнили результаты лабораторных тестов в группе тяжелого и легкого течения коронавирусной инфекции. Достоверные различия отмечены в отношении содержания лимфоцитов — 0,9 (0,1–2,6) и 1,3 (0,4–2,6) соответственно, С-реактивного белка (мг/л) — 37,1 (0,1–212,1) и 9,4 (0,4–112) соответственно, D-димер (мг/л) — 0,9 (0,1–20,0) и 0,4 (0,2–8,7) соответственно. Даже поверхностный взгляд на результаты лабораторных тестов показывает, что активные воспалительные и тромбогенные реакции развиваются только у тяжелых больных. Однако и в группе тяжелых отмечается очень высокая дисперсность лабораторных показателей — от нормы до выраженных превышений обычных значений. Это, вероятно, значит, что гипервоспаление и гиперкоагуляция отмечается не у всех, а только у некоторых больных с иммунным ответом, который определяется индивидуальными особенностями больного. Такая гиперреактивность может быть обусловлена генетическими особенностями больного или состоянием иммунитета. Вероятно, определение предикторов и биомаркеров агрессивного течения болезни является важной научной и практической задачей, решение которой позволит избежать таких тяжелых осложнений, как инсульт. Однако возможность такой гиперреактивности наводит на мысль о применении активной иммуносупрессии при появлении признаков васкулита.

Итак, следует ли считать, что существует особый патогенетический подтип ишемического инсульта — COVID-зависимый инсульт? Да. COVID-зависимый ИИ — это острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное острой воспалительной васкулопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга. Признание нового подтипа ИИ не исключает развития у больных с коронавирусной инфекцией и других вариантов ОНМК, если речь идет о пациентах, демонстрирующих соответствующие ассоциированные с атеросклерозом заболевания и синдромы (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, атеросклероз). Сам факт заболевания COVID-19, госпитализация с неясными перспективами представляют из себя фактор дестабилизации заболевания сердечно-сосудистой системы, протекавшего ранее относительно стабильно. Гиперкоагуляционный статус больных с коронавирусной инфекцией — это другой важный фактор изменения стабильного течения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

Коагулопатия — как причина сосудистых событий и цель лечения

Показательна эволюция представлений врачей о наиболее значимых звеньях патогенеза коронавирусной инфекции. В первых публикациях китайских специалистов основное внимание уделялось респираторному дистресс-синдрому, гипертермии и интоксикации. С распространением эпидемии на страны Европы и американский континент, накоплением клинических наблюдений и лабораторных данных специалисты больше внимание стали уделять системным нарушениям гемостаза у больных в остром и подостром периоде заболевания. Наряду с общинфекционным синдромом, внутрисосудистое тромбообразование, во многих случаях достигающее степени диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), является ключевым фактором, определяющим исход заболевания. Коагулопатия, развивающаяся при коронавирусной инфекции, имеет сложный патогенез, который выходит за пределы триады Вирхова и приводит к образованию венозных и артериальных тромбозов. Действие мощных прокоагулянтных факторов, таких как повреждение эндотелия сосудов, системное воспаление с формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек и выбросом гистонов, ферментов и пептидов, приводит к формированию множественных внутрисосудистых тромбов [5–8]. Наряду с обтурирующими тромбами вен и крупных артерий, микротромбы блокируют микроциркуляцию, создавая условия для ишемии органов и тканей. Создаются условия для тромбоза как в венозной, так и в артериальной системе, включая механизм парадоксальной эмболии, для реализации которого без коагулопатии не было необходимых условий. Особенностью коагулопатии при коронавирусной инфекции является высокая скорость развития патологических процессов, которые протекают с быстрым истощением системы физиологических антикоагулянтов, в том числе протеинов С и S, снижением фибринолитического потенциала крови. Скрининговая коагулограмма демонстрирует увеличение концентрации фибриногена, снижение антитромбина III, протеинов S и C, время свертывания крови укорачивается. Установлено, что уровень D-димера коррелирует с тяжестью заболевания, и его увеличение часто свидетельствует о развитии коагулопатии. На сегодняшний день уровень D-димера считается наиболее надежным биомаркером гиперкоагуляции у больных с коронавирусной инфекцией.

Понимание одного из ключевых механизмов системных повреждений органов и тканей при коронавирусной инфекции привело к изменению лечебной стратегии [6, 7]. Тромбопрофилактика является одним из главных направлений терапии больных, которые находятся в отделении интенсивной терапии. Особен-

ности 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/сут). Вопрос о применении глюкокортикоидов для подавления острого воспаления остается открытым до накопления и обобщения результатов клинической практики и специальных исследований.

Выводы

Особенности коагулопатии при коронавирусной инфекции создают условия для ОНМК, в основе которых лежит тромботическая окклюзия крупной артерии, не связанная с атеротромбозом, — COVID-зависимых ИИ. Опасное инфекционное заболевание способствует развитию и других вариантов ИИ: атеротромботического, кардиоэмболического и парадоксальной эмболии. Однако в целом вероятность ИИ при острой коронавирусной инфекции не очень велика (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.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 Update. *Circulation*. 2016;133(4):38–360.
2. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1–9.
3. McNamara D. COVID-19 Linked to Large Vessel Stroke in Young Adults. 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/929345?src=wnl_edit_tpal&uac=296430PX&impID=2359734&faf=1. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127 Published online April 10, 2020.
4. Powers W., Rabinstein A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
5. 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;18:844–7.
6. Zucker D., Zucker B. 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).
7. Cuker A., Peyvandi L. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability*. This topic last updated: Apr 29, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability?fbclid=IwAR0swwtLFghGPTl-p7Hjwse58R67p-6NmY36PUerS7IZ4k0nEqgFPHmMO2xl>.
8. Fuchs N.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (net) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32(8):1777–83.