

ТУШОВА
КРИСТИНА АНДРЕЕВНА

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва

2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Ноздриухина Наталия Васильевна

Официальные оппоненты: Голдобин Виталий Витальевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный ме-
дицинский университет им. И. И. Мечникова» Мин-
здрава России

Ковальчук Виталий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделением реабилитации пациентов с нарушением
функций центральной нервной системы СПб ГБУЗ
«Городская больница №38 им. Н.А. Семашко»

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследова-
тельский медицинский университет имени Н. И. Пи-
рогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025г. в __ час на заседании дис-
сертационного совета 21.1.028.03 в ФГБУ «Национальный медицинский исследо-
вательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петер-
бург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 остается одной из актуальных медико-социальных проблем во всем мире. На фоне инфекции COVID-19 отмечается высокий риск развития осложнений со стороны различных органов и систем, среди которых церебральный инсульт является наиболее тяжелым. Пациенты с инсультом на фоне новой коронавирусной инфекцией являются группой повышенного риска тяжелого течения заболевания с высокой частотой полиорганных осложнений и летальных исходов. Основными патофизиологическими механизмами COVID-19 являются гиперпродукция провоспалительных цитокинов и нарушения в системе гемостаза (Гусев Е.И. с соавт., 2020; Siepmann T. et al., 2021; Zuin M. et al., 2023). Данные нарушения выражены при церебральных осложнениях коронавирусной инфекции.

Согласно данным литературных источников, частота церебральных инсультов среди заболевших в Российской Федерации составила 11% случаев, большинство из которых составляют пациенты с тяжелым течением COVID-19 (Ноздрюхина Н.В. с соавт., 2021). Более трети всех случаев развития инсульта на фоне коронавирусной инфекции завершаются летальным исходом, что в три раза выше смертности от инсульта без коронавирусной инфекции. Учитывая патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции, возникает высокий риск тромботических осложнений: тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром, повторный ишемический инсульт, что значительно повышает риск неблагоприятных исходов (Young M.J. et al., 2020; Requena M. et al., 2020; Shchukin I.A. et al., 2022).

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечается высокий риск формирования полиорганной недостаточности, при которой частота летальных исходов достигает 86% (Loganathan S. et al., 2021; Shchukin I. A. et al., 2022; Ferrone S. R. et al., 2023). В результате общей и органной гипоксии, прогрессирования энергодефицита, массивного выброса цитокинов и нарушений в системе гемостаза на

фоне синдрома полиорганной недостаточности создаются предпосылки к развитию цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.

Пациенты, перенесшие инсульт на фоне COVID-19, имеют низкий реабилитационный потенциал в раннем и позднем восстановительном периоде, неблагоприятный функциональный исход, а также высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии и повторные острые нарушения мозгового кровообращения (Tsivgoulis G. et al., 2020; Tsampasian V. et al., 2023).

В связи с этим необходимо продолжать изучение закономерностей и механизмов развития церебральных нарушений, а также изучение патологии гемостаза и иммунных изменений при COVID-19 с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи.

Степень разработанности темы

На фоне клинических и патофизиологических особенностей течения инфекции COVID-19 у пациентов с сосудистой коморбидностью наблюдается развитие острых сердечно-сосудистых катастроф (Meppiel E. et al., 2021; Luo W. et al., 2022; Ludhiadch A. et al., 2023). Острый церебральный инсульт остается одним из тяжелых осложнений. Более трети всех случаев развития инсульта на фоне коронавирусной инфекции завершаются летальным исходом, что в три раза выше смертности от инсульта без COVID-19 (Azevedo R. B. et al., 2020; Shchukin I. A. et al., 2022; Lisda A., 2023).

В существующих отечественных исследованиях мало изучены патогенетические особенности течения острого инсульта на фоне COVID-19, в частности влияние уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО и ИЛ-10, и изменения показателей системы гемостаза. Недостаточно информации о влиянии данных лабораторных маркеров на развитие полиорганной недостаточности и раннего летального исхода на госпитальном этапе. Кроме того, мало уделяется внимания изучению развития осложнений в постгоспитальном периоде.

Таким образом, выявление факторов, влияющих на развитие острого инсульта, а также прогнозирование и предупреждение неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, остается актуальным вопросом, требующим дальнейшего изучения и разработки новых диагностических методов.

Цель исследования

Оценить прогноз исходов и осложнений церебрального инсульта на фоне COVID-19 с учетом полученных результатов клинико-лабораторного обследования (показатели D-димер, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО) у пациентов на госпитальном и постгоспитальном этапах.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности церебрального инсульта на фоне COVID-19.
2. Уточнить клинико-неврологические и лабораторные маркеры (показатели D-димер, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, тромбоциты, антитромбин III) неблагоприятного исхода церебрального инсульта на фоне COVID-19.
3. Уточнить особенности экстрацеребральных осложнений при неблагоприятных исходах инсульта на фоне COVID-19.
4. Изучить предикторы неблагоприятного исхода инсульта на фоне COVID-19 в постгоспитальном периоде с временем катамнеза до 1,5 лет.

Научная новизна

Выявлено, что у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечается развитие синдрома полиорганной недостаточности на раннем госпитальном этапе ($p < 0,001$).

Определены маркеры неблагоприятного исхода у пациентов с ишемическим инсультом на фоне COVID-19 в остром периоде: значение D-димера – $9,8 \pm 8,7$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-6 – $453,9 \pm 195,3$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-10 – $64,2 \pm 35,2$ пг/мл, $p < 0,001$; ФНО – $20,4 \pm 4,5$ пг/мл, $p < 0,001$.

Определены маркеры неблагоприятного исхода у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 на постгоспитальном этапе: значение D-димера – $7,9 \pm 9,3$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-6 – $307,7 \pm 343,3$ пг/мл, $p < 0,001$; ИЛ-10 – $61,1 \pm 99,0$ пг/мл, $p < 0,05$.

Теоретическая и практическая значимость

Обоснована необходимость ранней диагностики и профилактических мероприятий тромботических осложнений у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в остром периоде с использованием полученных в результате исследования маркеров: D-димер, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО.

Установлено, что повышение уровня D-димера и уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в первые сутки госпитализации является предикторами полиорганной недостаточности и неблагоприятного исхода. Выявлены риски развития повторных сердечно-сосудистых катастроф с высокой частотой летальных исходов у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19 в первые три месяца постгоспитального периода.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на изучении клинико-лабораторных особенностей течения церебрального инсульта на фоне COVID-19 с определением факторов риска развития синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода.

Исследование проводилось на базе клинической больницы ГБУЗ ГКБ им В.В. Виноградова в отделениях неврологического профиля, в том числе в отделении реанимации для пациентов с ОНМК в период 2020–2023 гг. включительно. Был проведен сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных результатов исследований среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19, пациентов с инсультом без COVID-19 и пациентов с коронавирусной инфекцией без развития ОНМК.

Исследование включало в себя анализ литературных данных, набор пациентов с учетом критериев включения, невключения и исключения, анализ инструментальных (КТ головного мозга, КТ легких) и лабораторных данных с исследованием уровня маркеров D-димера, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, тромбоцитов, антитромбина III.

Оценка лабораторных показателей проводилась при поступлении и в динамике на 3-и и 7-е сутки. Объем очага инсульта измерялся вручную по аксиальным

КТ-срезам, с применением программы MultiVox DICOM Viewer 5.5.4647. Анализ полученных результатов проводился с использованием программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 20.0. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. На госпитальном этапе установлена высокая частота синдрома полиорганной недостаточности (90,5%, $p < 0,001$) у пациентов с инсультом на фоне COVID-19, с развитием летальных исходов (94,7%, $p < 0,001$).

2. Среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19, умерших на госпитальном этапе, уже в первые сутки госпитализации отмечается высокий уровень показателей системы гемостаза (D-димер) и уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО, ИЛ-10).

3. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в постгоспитальный период от 3 месяцев до 1,5 лет наблюдения сохраняется риск развития повторных острых сосудистых катастроф с высокой частотой летальных исходов (66,7%; $p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности и обоснованности полученных результатов обусловлена принципами доказательной медицины с использованием достаточного по объему клинического материала, с применением клинико-лабораторных методов обследования пациентов с острым инсультом на фоне инфекции COVID-19. Основные положения работы представлены: на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова медицинского института РУДН, протокол № 0300-23-04/15 от 14.06.2023; на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023).

Личный вклад автора в получении результатов

Автором определены цели и задачи, разработан дизайн исследования, произведен сбор клинического материала. Были изучены результаты клинико-лабораторного обследования. Диссертант освоил методы, применяемые для получения и изу-

чения результатов, выполнил статистический анализ и описание клинико-лабораторных и инструментальных данных. Автором были сформулированы выводы, основные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в работе неврологического отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов с ОНМК ГКБ им В.В. Виноградова ДЗ города Москвы. Основные положения диссертационного исследования внедрены в педагогическую практику в виде проведения семинарских занятий для клинических ординаторов, аспирантов и врачей, обучающихся на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии медицинского института РУДН (Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24 «Неврология». Результаты исследования соответствуют пункту 3 – сосудистые заболевания нервной системы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах. Работа включает разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных клинических исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 166 источников, из них 14 отечественных и 152 иностранных авторов. В работе представлено 40 таблиц и 23 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клинической больницы ГБУЗ ГКБ им В.В. Виноградова в отделениях неврологического профиля, период 2020–2023 гг. включительно. В исследование было включено 100 пациентов. Из них 60 пациентов с подтвержденным инсультом в возрасте от 45 до 80 лет (средний возраст составил $68,4 \pm 7,1$ лет, Me – 71 год), в том числе 25 мужчин (45,1%) в возрасте от 48 до 74 лет ($65,76 \pm 6,9$, Me – 66 лет) и 35 женщин (54,9%) в возрасте от 45 до 80 лет ($70,37 \pm 6,6$, Me – 72 года) госпитализированных в отделение сосудистой реанимации для больных с ОНМК.

Также в исследование было включено 20 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 без церебрального инсульта и 20 участников добровольцев без COVID-19 и инсульта.

Пациенты были разделены на 4 группы: пациенты с инсультом на фоне COVID-19 (основная группа); пациенты с инсультом без COVID-19 (группа сравнения); пациенты с COVID-19 без инсульта (контрольная группа); добровольцы без COVID-19 и инсульта. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

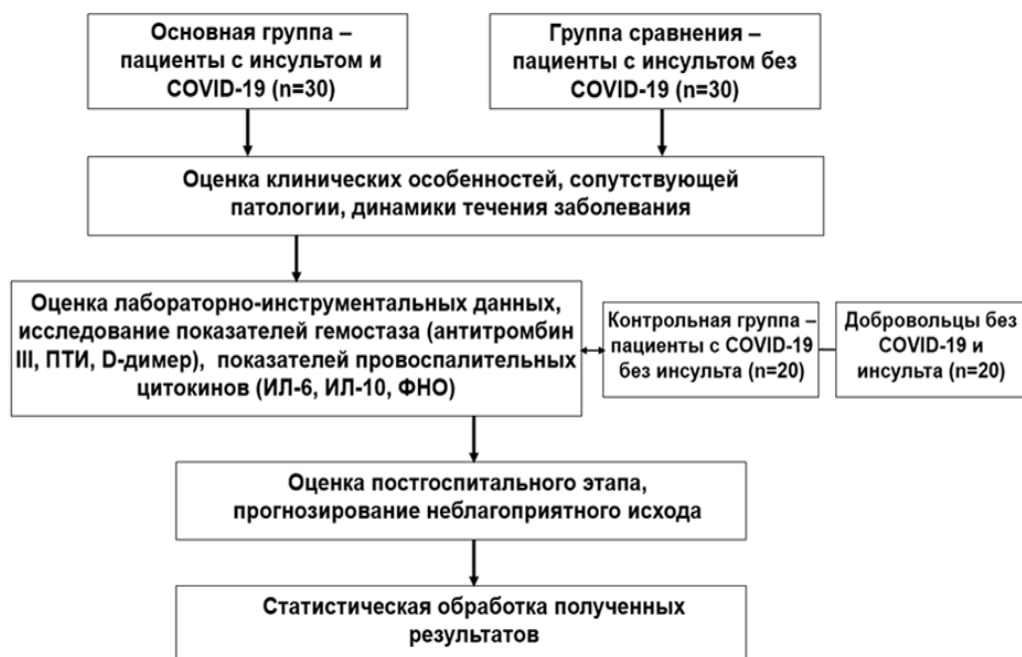


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения для 1-й и 2-й групп: верифицированный инсульт (МСКТ головного мозга); тяжесть инсульта по NIHSS 4–21 баллов; возраст от 45 до 80 лет; отсутствие гематологических, онкологических заболеваний в анамнезе; отрицательный результат анти HBs, HCV, ВИЧ. Для первой группы основными критериями включения были: ПЦР+ / характерные изменения легочной ткани по МСКТ ОГК. Для второй группы основными критериями включения были: отрицательный ПЦР, отсутствие клинической картины COVID-19, отсутствие характерных изменений легочной ткани по МСКТ легких. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, беременность, онкологические заболевания, тяжелые оперативные вмешательства, невыполнение протокола исследования.

Группы исследования были сопоставимы по возрасту, по степени тяжести инсульта в первые сутки госпитализации и по наличию высокой коморбидности.

Среднее значение степени тяжести инсульта по шкале NIHSS у пациентов исследования составила $11,3 \pm 6,7$ баллов, что соответствовало средней степени инсульта. У пациентов основной группы среднее значение NIHSS составляла $11,3 \pm 6,4$ баллов, в группе сравнения – $11,3 \pm 7,1$ баллов. При повторной оценке на 5-е и 7-е

сутки выяснилось, что у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 отмечался тяжелый неврологический дефицит ($17,4 \pm 8,4$ баллов на 5-е сутки; $18,3 \pm 9,3$ баллов на 7-е сутки). Тяжесть инсульта была выше в 1,6 раз у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

По результатам компьютерной томографии размер очага инсульта у пациентов обеих групп варьировал в широких пределах и в среднем составил $35,3 \pm 32,7$ см³ (Me – 24,5 см³). При этом у пациентов основной группы размер очага инсульта в среднем составил $42,8 \pm 37,1$ см³ (Me – 26 см³; 25/75Q – 19,8/70,5 см³); в группе сравнения размер очага инсульта у пациентов в среднем составил $27,8 \pm 26,3$ см³ (Me – 21 см³; 25/75Q – 10/42,3 см³). Доля пациентов основной группы с размером очага менее 10 см³ составляла 6,7%, в группе сравнения – 33,3%. Размер очага 10–30 см³ отмечался в 50% наблюдений в основной группе и в 36,7% наблюдений в группе сравнения. Размер очага инсульта 30–50 см³ отмечался в 16,7% в основной группе и в 13,3% в группе сравнения. Размер очага инсульта более 50 см³ – в 26,7% наблюдений в основной группе и в 16,7% в группе сравнения.

Среди пациентов основной группы и группы сравнения на госпитальном этапе отмечалась различная степень нарушенного сознания – от умеренного оглушения (33,3%) до глубокой комы (10%) по шкале Глазго. Уровень сознания пациентов основной группы при госпитализации оценивался как наиболее тяжелый. В 16,7% наблюдений в основной группе отмечалось угнетение уровня сознания до комы 2-й степени. Среди пациентов группы сравнения угнетение сознания до комы наблюдалось лишь в 3,3% наблюдений, что меньше, чем среди пациентов с церебральным инсультом на фоне COVID-19 в 4,03 раза ($p < 0,05$).

У пациентов исследования отмечалась коморбидная патология. Гипертоническая болезнь отмечалась в 90% наблюдений в основной группе и в 93,3% наблюдений – в группе сравнения; мерцательная аритмия отмечалась в 26,6% в основной группе и в 23,3% – в группе сравнения; ПИКС выявлялся в 36,7% наблюдений в основной группе и в 43,3% – в группе сравнения; сахарный диабет отмечался в 30% наблюдений в основной группе и в 26,6% – в группе сравнения.

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, наблюдались в течение всего срока госпитализации и получали терапию согласно стандартам оказания стационарной медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19 получали лечение согласно Временным методическим рекомендациям новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Проводилось изучение катамнеза выживших пациентов через 3 месяца с момента выписки из стационара. Оценка осуществлялась путем телефонного мониторинга. Оценивалось общее самочувствие пациентов, осуществлялся сбор жалоб, обращалось внимание на наличие или отсутствие обострения хронических заболеваний, изменения цифр артериального давления, уровень активности пациента, способность к самообслуживанию. Кроме того, проводилась оценка тревожно-депрессивных расстройств с использованием шкалы депрессии Гамильтона, шкалы тревоги Спилбергера – Ханина.

Всем пациентам был проведен комплексный мониторинг в динамике: оценка общего и неврологического статуса; общий и биохимический анализ крови; исследование показателей гемостаза (D-димер) и уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО). Динамика лабораторных маркеров оценивалась в течение всего стационарного периода лечения на 1-е, 3-и, 5–7-е сутки. Пациентам с COVID-19 было проведено МСКТ легких. На постгоспитальном этапе методом телефонного интервью проводилось анкетирование пациентов с оценкой общего самочувствия, функционального исхода и эмоционального статуса.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 20.0. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ($\pm SD$), стандартной ошибки среднего значения (m) при нормальном распределении, медианы (Me), значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей, а также в виде процентилей при рас-

пределении отличного от нормального. Статистическое сравнение средних выполнялось с использованием t-теста Стьюдента для данных с нормальным распределением.

Для сравнения двух независимых параметрических выборок использовался критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился для определения взаимосвязей между переменными с использованием коэффициента корреляции Спирмена и Пирсона. Качественные переменные сравнивались при помощи теста хи-квадрата – проведение анализа таблиц сопряженности. Значение вероятности меньше 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) показывало статистическую достоверность.

Основные результаты исследования

Установлено, что частота летальных исходов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 была в 2,37 раз выше, по сравнению с пациентами с инсультом без COVID-19 ($p < 0,05$). Всего в исследовании на госпитальном этапе летальные исходы отмечены в 45% наблюдений в обеих группах: в основной группе – 70,4% ($n = 19$); в группе сравнения – 29,6% ($n = 8$). Среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией без инсульта случаев госпитальной летальности не зафиксировано.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) развивался в 35% наблюдений в группах исследования, из них – в 90,5% случаев в основной группе. По данным аутопсии причинами летальных исходов среди пациентов основной группы и группы сравнения были: повторный инсульт (26,7%), острый инфаркт миокарда (8,3%) и тромбоэмболии легочной артерии (10%).

Структура летальных исходов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 выглядела следующим образом: повторный инсульт – в 36,7%, ОИМ – в 6,7% и ТЭЛА в 20% наблюдений. Причинами летальных исходов у пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции выявлены: повторный инсульт – в 16,7%, ОИМ – в 10% наблюдений (Рисунок 2).

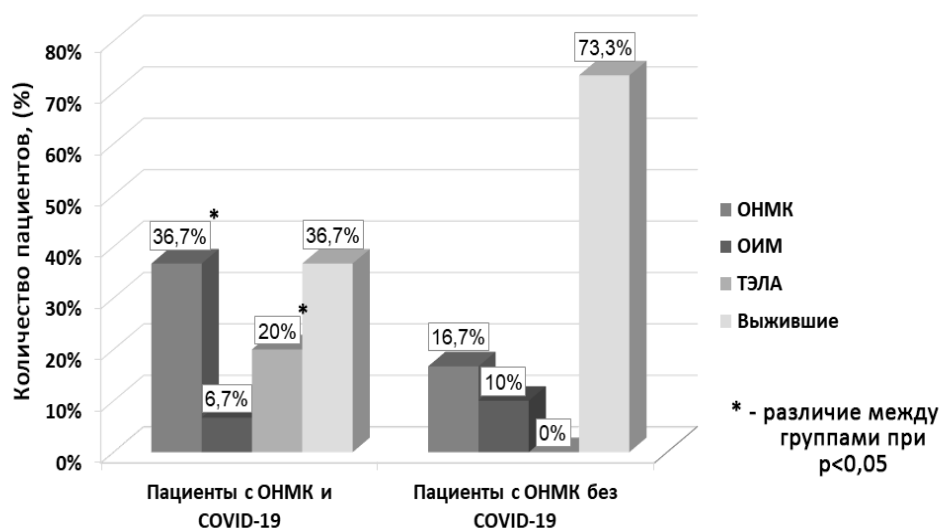


Рисунок 2 – Сравнительный анализ летальных исходов в основной группе и группе сравнения

Таким образом, частота развития СПОН у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 9,5 раз выше, чем у пациентов с инсультом без COVID-19 ($p < 0,001$), что доказывает влияние патогенетических особенностей коронавирусной инфекции на развитие полиорганной недостаточности.

По данным МСКТ легких вирусная пневмония была диагностирована у всех пациентов с подтвержденным COVID-19: в 26,7% ($n = 8$) наблюдений выявлена легкая пневмония с объемом поражения легочной ткани до 25% (КТ-1); в 40% ($n = 12$) – умеренная степень с объемом поражения легочной ткани 25–50% (КТ-2); в 16,7% ($n = 5$) – среднетяжелая степень, соответствующая 50-75% объема поражения легких (КТ-3); в 16,7% ($n = 5$) – тяжелая пневмония с объемом поражения легких более 75% (КТ-4). Частота летальных исходов среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с разной степенью поражения легочной ткани: в 25% ($n = 2$) наблюдений при КТ-1; в 66,7% ($n = 8$) – при КТ-2; в 100% ($n = 5$) – при КТ-3; в 80% ($n = 4$) – при КТ-4 (Рисунок 3).

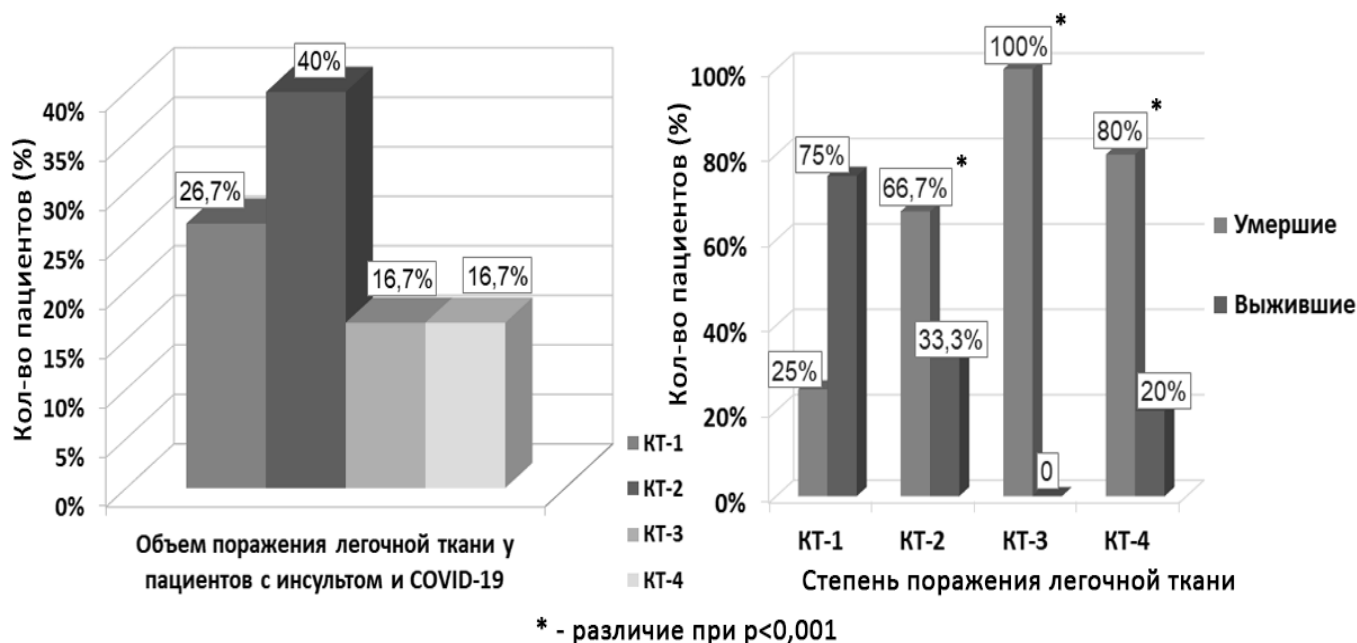


Рисунок 3 – Оценка поражения легочной ткани у пациентов с инсультом на фоне COVID-19

Среди пациентов с COVID-19 без инсульта в 80% наблюдений отмечена КТ-картина умеренной пневмонии (КТ-2), в 20% наблюдений – среднетяжелая форма (КТ-3). Форм поражения легочной ткани, соответствующей картине КТ-1 и КТ-4, не было выявлено в данной группе пациентов. Летальные исходы среди таких пациентов не отмечались. Таким образом, частота летальных исходов у пациентов со степенью поражения легочной ткани КТ-4 в 8 раз выше, чем у пациентов со степенью поражения легких КТ-1 ($p < 0,001$); в 2 раза выше, чем у пациентов с поражением легких, соответствующей картине КТ-2 ($p < 0,001$) и в 3,2 раза выше, чем у пациентов со среднетяжелой степенью поражения легочной ткани (КТ-3) ($p < 0,001$). Отсутствие летальных исходов в контрольной группе указывает на то, что развитие инсульта на фоне коронавирусной инфекции у пациентов значительно ухудшает прогноз выживаемости.

По данным МСКТ головного мозга, обширные очаги инсульта более 50 см³ отмечались в 26,7% наблюдений в группе пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и в 16,7% наблюдений в группе пациентов с инсультом без COVID-19. Частота развития обширных очагов у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 выше в 1,6

раза, чем у пациентов с инсультом без COVID-19 ($p < 0,05$). Летальный исход отмечался в 75% наблюдений в основной группе; в группе сравнения – в 40%. Сравнительные характеристики объема очага инсульта и частоты летальных исходов среди пациентов основной группы и группы сравнения представлены на рисунке 4.

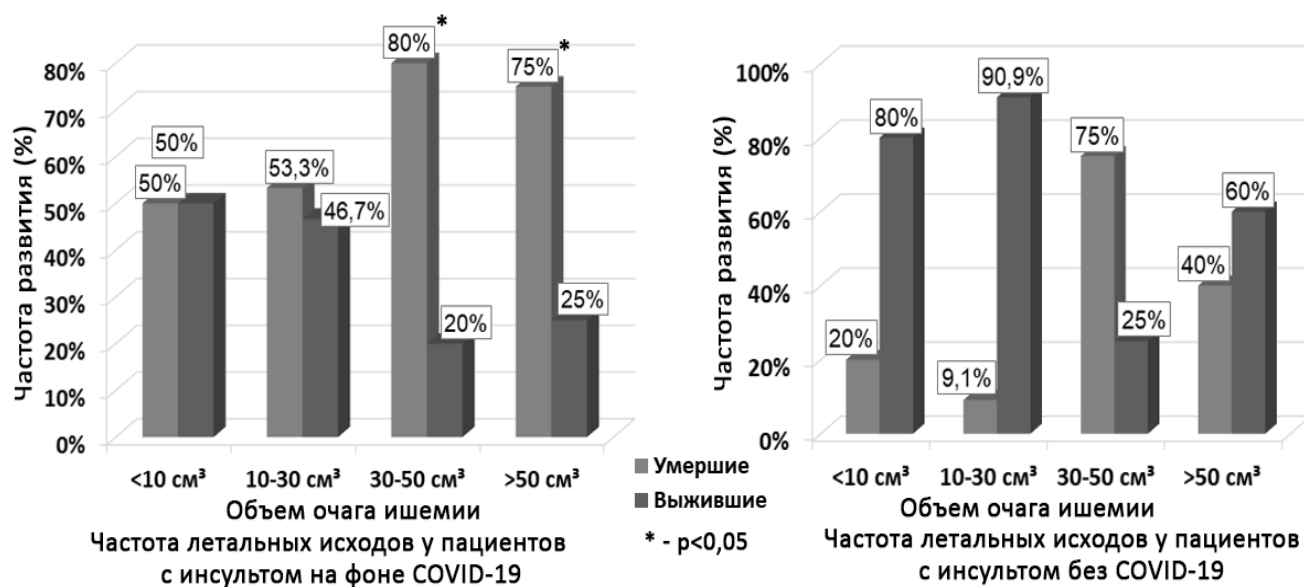


Рисунок 4 – Частота летальных исходов при разных объемах ишемии головного мозга у пациентов с инсультом

На госпитальном этапе пациентам проводился анализ иммунологического профиля с оценкой содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухоли (ФНО).

Отмечены достоверные различия между группами по содержанию уровня ИЛ-6 ($< 0,001$): у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 37,8 раз выше на 1-е сутки ($411,5 \pm 188,4$ пг/мл / $10,9 \pm 4,5$ пг/мл); в 20,3 раза на 3-и сутки ($427,5 \pm 172,7$ / $21,1 \pm 7,3$ пг/мл); в 48,8 раз на 7-е сутки ($522,8 \pm 224,8$ пг/мл / $10,7 \pm 2,6$ пг/мл). В контрольной группе среднее значение ИЛ-6 составило $487,8 \pm 213,7$ пг/мл (Ме – 427,6 пг/мл).

В группе добровольцев уровень содержания ИЛ-6 в среднем составлял $1,6 \pm 0,9$ пг/мл (Ме – 1,8 пг/мл). Динамика показателя ИЛ-6 среди пациентов основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 5.

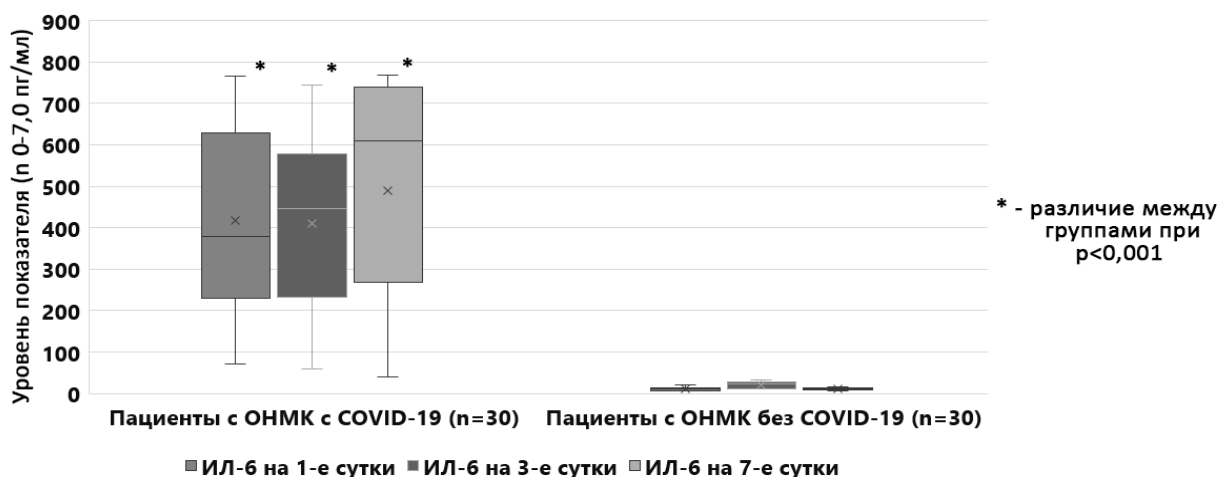


Рисунок 5 – Сравнительный анализ уровня показателя ИЛ-6 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19

Уровень ИЛ-6 у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 был выше уровня данного показателя среди умерших пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции: на 1-е сутки исследования в 28,6 раз ($431,9 \pm 207,15,1 \pm 4,9$ пг/мл); на 3-и сутки в 17,6 раз ($484,9 \pm 147,3 / 27,5 \pm 4,6$ пг/мл) и в 58,5 раз на 7-е сутки ($625,9 \pm 136,5 / 10,7 \pm 1,36$ пг/мл) ($p < 0,001$). Таким образом, повышение уровня ИЛ-6 более чем в 50 раз выше нормы ($411,5 \pm 188,4$ пг/мл) в первые сутки может являться предиктором развития летального исхода у пациентов с инсультом на фоне коронавирусной инфекции на госпитальном этапе ($p < 0,001$).

Выявлены достоверные различия уровня ИЛ-10 у пациентов обеих групп ($p < 0,05$): у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 9,6 раз выше на 1-е сутки ($62,5 \pm 30$ пг/мл / $6,5 \pm 0,9$ пг/мл); в 5,6 раз на 3-и сутки ($62,4 \pm 35,1 / 11 \pm 2,9$ пг/мл); в 5,1 раза на 7-е сутки ($67,6 \pm 40,6$ пг/мл / $13,1 \pm 5,7$ пг/мл) (Рисунок 6).

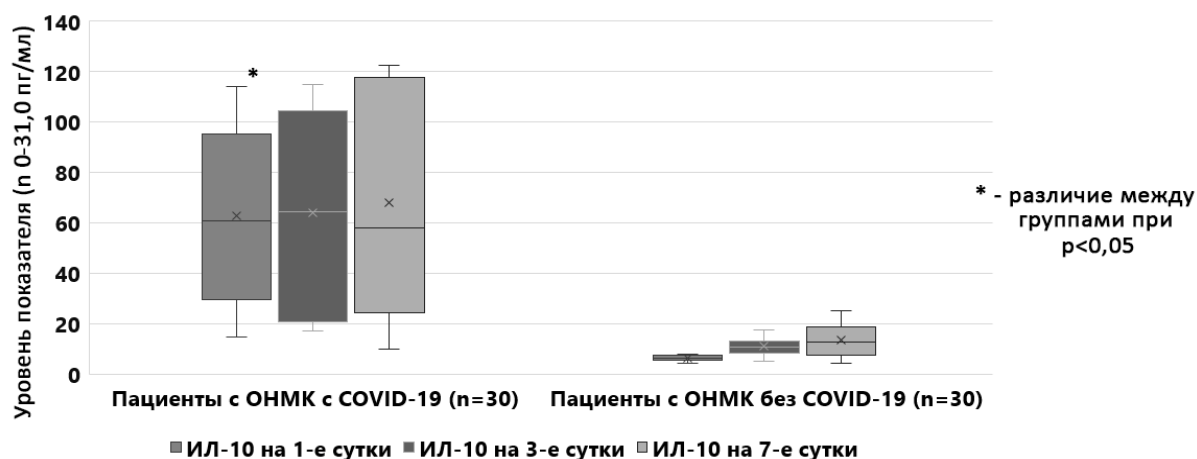


Рисунок 6 – Сравнительный анализ показателя ИЛ-10 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19

В контрольной группе уровень ИЛ-10 в среднем составил $58 \pm 16,2$ пг/мл (Ме – $57,5$ пг/мл). В группе добровольцев значение ИЛ-10 составило $5,9 \pm 2,9$ пг/мл (Ме – $5,7$ пг/мл).

Уровень ИЛ-10 у умерших пациентов основной группы был выше, по сравнению с умершими пациентами группы сравнения в 10 раз на 1-е сутки ($63,2 \pm 29,9 / 6,3 \pm 0,9$ пг/мл); в 8 раз на 3-и сутки ($66,2 \pm 37,0 / 8,3 \pm 2,5$ пг/мл) и в 10,8 раз на 7-е сутки ($69,9 \pm 42,7 / 6,5 \pm 1,9$ пг/мл). Однако достоверно значимые различия были отмечены в первый день госпитализации ($p < 0,05$). Повышение ИЛ-10 у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 является маркером неблагоприятного исхода и сопровождается резким повышением уровня ИЛ-6 и ФНО, что ведет к тяжелому течению заболевания и развитию осложнений со стороны различных органов и систем.

Выявлены различия между группами исследования по уровню ФНО ($p < 0,001$): у пациентов основной группы выше в 5,4 раза на 1-е сутки ($19,3 \pm 4,7$ пг/мл / $3,6 \pm 1,5$ пг/мл); в 5,4 раза на 3-и сутки ($19,9 \pm 4,3 / 3,7 \pm 1,5$ пг/мл); в 5,8 раз на 7-е сутки ($21,9 \pm 4,5$ пг/мл / $3,8 \pm 1,6$ пг/мл) ($p < 0,001$). Отмечено достоверное различие в значении показателя ФНО среди умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и среди умерших пациентов с инсультом без коронавирусной инфекции во все дни исследования ($p < 0,001$). Уровень ФНО был выше среди умерших пациентов основной группы в 4 раза на 1-е сутки ($20 \pm 4,6 / 5 \pm 0,7$ пг/мл); в

4 раза на 3-и сутки ($20,9 \pm 4,5 / 5,1 \pm 0,6$ пг/мл) и в 4,3 раза на 7-е сутки ($23,3 \pm 4,1 / 5,4 \pm 0,6$ пг/мл).

Пациентам проводилась оценка системы гемостаза – исследовали уровень D-димера на 1-е, 3-и, 7-е сутки госпитализации. Были выявлены достоверные различия среди пациентов обеих групп ($p < 0,001$): у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 в 3 раза выше на 1-е сутки ($7,8 \pm 7$ мг/л / $2,3 \pm 1,8$ мг/л); в 3,8 раз на 3-и сутки ($10,4 \pm 10 / 2,7 \pm 2,6$ мг/л); в 3,7 раза на 7-е сутки ($11,2 \pm 9$ мг/л / 3 ± 3 мг/л) (Рисунок 7).

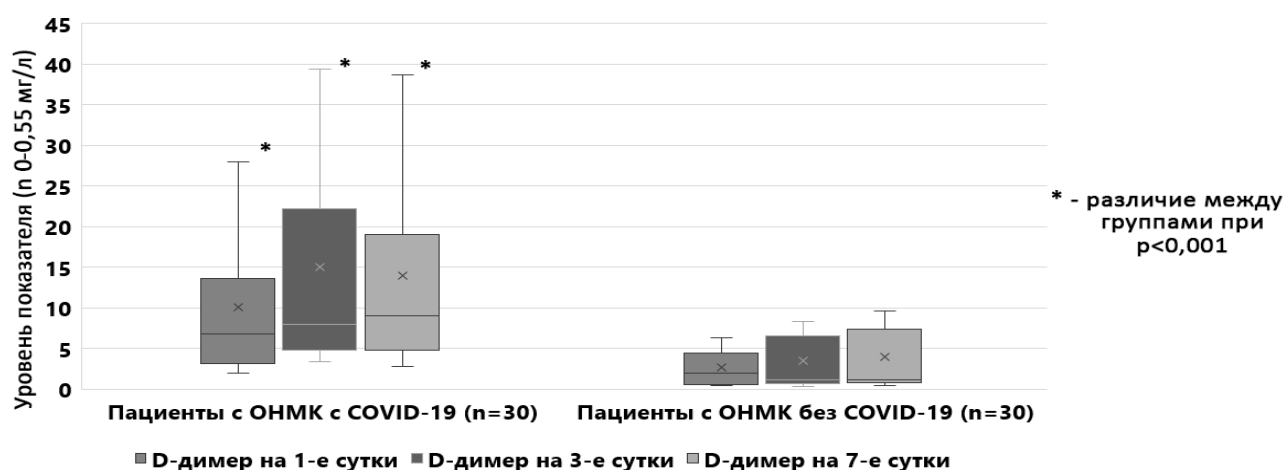


Рисунок 7 – Сравнительный анализ уровня D-димера у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19

В группе пациентов с коронавирусной инфекцией без инсульта показатель D-димера составлял $10,2 \pm 2,8$ мг/л.

Выявлены значимые различия между умершими пациентами основной группы и группы сравнения. Уровень D-димера у умерших пациентов с инсультом на фоне COVID-19 был в 2,7 раза выше на первые сутки ($9,2 \pm 8,2 / 3,4 / 1,7$ мг/л), в 2 раза выше на третьи сутки ($12,8 \pm 12 / 6,6 \pm 1,5$ мг/л) и 7-е сутки ($13,8 \pm 10,5 / 7,5 \pm 1,7$ мг/л) ($p < 0,001$).

В катamnестический период от 3 месяцев до 1,5 лет с момента выписки из стационара удалось провести телефонное интервьюирование 33 пациентам. Из них 11 пациентов основной группы и 22 пациента группы сравнения. Пациентам проводилось анкетирование, на основании которого оценивалось общее самочувствие пациентов, наличие жалоб, обострение хронических заболеваний, изменение цифр

артериального давления, уровень активности пациента, способность к самообслуживанию, оценивался риск развития тромботических осложнений с учетом факторов риска, а также оценивался эмоциональный статус.

В постгоспитальный период летальные исходы были отмечены в 27,3% наблюдений: из них в 66,7% случаев – пациенты основной группы и в 33,3% случаев – пациенты группы сравнения. В основной группе летальный исход в первые 3 месяца с момента выписки из стационара отмечался в 66,7% наблюдений. В 50% случаев причиной смерти среди пациентов основной группы отмечалось развитие ТЭЛА, в 33,3% – ОИМ; в 16,7% – повторное ОНМК.

У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 неудовлетворительный функциональный исход по Бартел отмечался в 36,4% наблюдений. Летальный исход отмечен в 75% случаев. При этом в основной группе среди пациентов с неудовлетворительным функциональным статусом в первые 3 месяца летальные исходы отмечены в 33,3% случаев; в период от 6 месяцев до 1,5 лет – в 16,7% случаев. Таким образом, неудовлетворительный функциональный исход, оцененный по индексу Бартел может являться предиктором развития летального исхода у пациентов с церебральным инсультом в постгоспитальном периоде ($p < 0,05$).

Учитывая наличие коморбидной патологии и плохой прогноз выживаемости, а также повышенные уровни лабораторных показателей D-димера ($7,9 \pm 9,3$ мг/л; Ме – 6,7), ИЛ-6 ($307,7 \pm 343,3$ пг/мл; Ме – 36,5), ИЛ-10 ($61,1 \pm 99,0$ пг/мл; Ме – 20,7) при выписке у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 был повышенный риск развития повторных сердечно-сосудистых катастроф.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить особенности течения церебрального инсульта на фоне COVID-19 с определением маркеров неблагоприятного исхода: значение D-димера ($9,8 \pm 8,7$ мг/л, $p < 0,001$); значение ИЛ-6 ($453,9 \pm 195,3$ пг/мл, $p < 0,001$); значение ИЛ-10 ($64,2 \pm 35,2$ пг/мл, $p < 0,001$); значение ФНО ($20,4 \pm 4,5$ пг/мл, $p < 0,001$). Были изучены типы тромботических осложнений и частота их формирования на госпитальном этапе, а также были выявлены

факторы риска развития полиорганной недостаточности. Определен высокий уровень показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО и ИЛ-10 в первые сутки госпитализации среди пациентов с летальным исходом, что является важным прогностическим критерием исхода заболевания. В настоящем исследовании было отмечено раннее развитие повторных острых сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19 на постгоспитальном этапе.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с инсультом на фоне COVID-19 наблюдается более тяжелое течение инсульта, по сравнению с пациентами с инсультом без COVID-19: синдром полиорганной недостаточности среди таких пациентов развивается в 9,5 раз чаще (90,5% и 9,5% соответственно, $p < 0,001$); тяжелый неврологический дефицит по NIHSS наблюдается в 1,6 раз чаще на 5-е и на 7-е сутки ($p < 0,05$); частота обширных очагов инсульта чаще в 1,6 раз (в 26,7% и в 16,7% соответственно, $p < 0,05$).

2. Ранним предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 являются изменения значений показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов: повышение уровня D-димера в первые сутки ($7,8 \pm 7$ мг/л, $p < 0,001$); повышение уровня ИЛ-6 в первые сутки ($411,5 \pm 188,4$ пг/мл, $p < 0,001$); повышение уровня ФНО в первые сутки ($19,3 \pm 4,7$ пг/мл, $p < 0,001$); повышение уровня ИЛ-10 в первые сутки ($62,5 \pm 30$ пг/мл, $p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 с размером очага инсульта более 50 см^3 летальный исход наблюдается в 2 раза чаще, чем у пациентов без COVID-19 ($p < 0,05$). Частота летальных исходов среди пациентов с инсультом на фоне COVID-19 с тяжелым неврологическим дефицитом по шкале NIHSS выше в 2,7 раза ($p < 0,05$). Тяжелые формы коронавирусной пневмонии в 8 раз повышают вероятность летального исхода у пациентов с инсультом ($p < 0,001$).

3. Инсульт на фоне COVID-19 является предиктором острых сосудистых катастроф с летальным исходом на раннем госпитальном этапе. Частота развития по-

вторного инсульта с летальным исходом была в 2 раза выше у пациентов с коронавирусной инфекцией, чем у пациентов без COVID-19 ($p < 0,05$). Частота развития острого инфаркта миокарда была сопоставима в обеих группах исследования. Развитие ТЭЛА среди пациентов основной группы отмечалось в 20% наблюдений, а среди пациентов группы сравнения не были отмечены случаи развития ТЭЛА. Повторные острые сосудистые катастрофы у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 развиваются в 9,5 раза чаще ($p < 0,001$), что подтверждает влияние патогенетических особенностей коронавирусной инфекции на развитие полиорганной недостаточности.

4. У пациентов, перенесших инсульт на фоне COVID-19, в постгоспитальном периоде сохраняется риск развития повторных сердечно-сосудистых катастроф. Причинами летальных исходов в первые три месяца (66,7%) отмечается: в 50% – ТЭЛА; в 33,3% – ОИМ; в 16,7% – ОНМК. Изменения показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов при выписке (повышенный уровень D-димера – $7,9 \pm 9,3$ мг/л, $p < 0,001$; повышенный уровень ИЛ-6 – $307,7 \pm 343,3$ пг/мл, $p < 0,001$; повышенный уровень ИЛ-10 – $61,1 \pm 99,0$ пг/мл, $p < 0,05$), неудовлетворительный функциональный исход, оцененный по индексу Бартел, в сочетании с декомпенсацией хронических сосудистых заболеваний могут являться предикторами неблагоприятного исхода в постгоспитальном периоде в течение 1,5 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На госпитальном этапе пациентам с инсультом на фоне COVID-19 необходимо проводить динамический скрининг лабораторных показателей, включающий исследование показателей системы гемостаза и провоспалительных цитокинов с определением уровней D-димера, ИЛ-6 и ФНО с первых суток госпитализации, с целью предупреждения развития острых сосудистых катастроф.

2. Необходимо осуществлять мониторинг пациентов, перенесших тяжелый инсульт на фоне COVID-19 на постгоспитальном этапе. В связи с высокой частотой развития тромботических осложнений, таких как ТЭЛА, острый инфаркт миокарда

и повторный инсульт, целесообразно проводить на амбулаторном этапе дополнительное обследование с применением методов нейровизуализации, электро- и эхокардиографии, а также ультразвукового исследования вен нижних конечностей не реже одного раза в полугодие.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Острый церебральный инсульт является одним из тяжелых осложнений на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. По этой причине необходимо дальнейшее изучение структуры заболевания, особенностей иммунологических нарушений и патологии системы гемостаза с целью повышения эффективности методов обследования, лечения и профилактики пациентов с инсультом на фоне COVID-19.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тушова, К. А. Особенности комплексной реабилитации у больных с COVID-19 / Е. Н. Кабаева, Н. В. Ноздрюхина, Е. В. Кирилук, К. А. Тушова // Материалы XX научно-практической конференции «Поленовские чтения». – СПб., 2021. – С. 138–138.
2. Тушова, К. А. Особенности течения острого инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Н. В. Ноздрюхина, Е. Н. Кабаева, К. А. Тушова и соавт. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 7. – С. 496–503.
3. Тушова, К. А. Особенности острого инсульта на фоне инфекции COVID-19 / К. А. Тушова, Е. Н. Кабаева, Н. В. Ноздрюхина // Материалы XXI научно-практической конференции «Поленовские чтения». – СПб., 2022. – С. 55–57.
4. Тушова, К. А. Особенности механизма развития и течения острого инсульта у пациентов с COVID-19 / Е. Н. Кабаева, А. В. Ершов, П. Ф. Литвицкий, К. А. Тушова, Н. В. Ноздрюхина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 10–17.

5. Тушова, К. А. Острый инсульт на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Е. Н. Кабаева, П. Ф. Литвицкий, К. А. Тушова и соавт. // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2022. – № 4. – С. 41–53.
6. Тушова, К. А. ОСТРЫЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 / Е. Н. Кабаева, К. А. Тушова, Н. В. Ноздрюхина, А. В. Ершов // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2023. – № 1. – С. 110–116.
7. Тушова, К. А. Особенности клинических проявлений острого инсульта на фоне инфекции COVID-19 / Н. В. Ноздрюхина, Е. Н. Кабаева, К. А. Тушова, Г. Е. Чмутин // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2023. – № 4. – С. 256–263.
8. Тушова, К. А. Клинико-диагностические проявления инсульта на фоне COVID-19 / К. А. Тушова, Е. Н. Кабаева, Н. В. Ноздрюхина // Материалы XXII научно-практической конференции «Поленовские чтения». – СПб., 2023. – С. 148–149.
9. Тушова, К. А. Особенности патогенеза и клинической картины инсульта на фоне COVID-19 / К. А. Тушова // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2023. – № 5. – С. 329–335.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГБ – гипертоническая болезнь
 ГИ – геморрагический инсульт
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 ИИ – ишемический инсульт
 МА – мерцательная аритмия
 ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СД – сахарный диабет
 СПОН – синдром полиорганной недостаточности
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ФНО – фактор некроза опухоли
 COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019 года
 Me – медиана
 NIHSS – шкала тяжести инсульта национального института здоровья