

О.В. Ульянова¹, И.В. Шарова², С.Ф. Чевычалов²
НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19)
КАК ФАКТОР ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ

¹ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, каф. неврологии, ² БУЗ ВО ВГКБСМП №102

Резюме. Частота цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 варьирует от 1% до 6%, потенциально приравниваясь к большому числу людей по мере прогрессирования пандемии в некоторых странах.

В патологический процесс при COVID-19 могут вовлекаться оболочки головного мозга, сосуды, паренхима мозга. Возникающие под воздействием проникшего через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральную нервную систему (ЦНС) вируса, клеточные реакции в зависимости от состояния Т- и В-клеточного иммунитета заболевшего могут протекать бессимптомно, моносимптомно либо вызывать клинические проявления менингита, энцефалита, энцефалопатии. Поражение черепных, периферических нервов, скелетных мышц проявляется моно- и полиневропатиями, мышечной утомляемостью, миалгиями, рабдомиолизом. Развитие гиперкоагуляции приводит к образованию тромбозов, в том числе и в сосудах головного мозга, приводя к развитию чаще всего ишемического инсульта (ИИ).

Ключевые слова: гиперкоагуляция, ишемический инсульт, иммунитет, COVID-19, новая коронавирусная инфекция.

Актуальность. По имеющимся данным отечественной и зарубежной литературы существует тесная взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями и тяжестью коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) [6, 8, 10].

Инфекция, вызванная COVID-19, характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью. Было доказано, что наличие в анамнезе цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС) и ближневосточным респираторным синдромом (БВРС) приводит к наиболее худшим исходам заболевания, особенно среди пожилых пациентов. Кроме того, установлено, что наличие ЦВЗ связано с увеличением 90-дневной смертности при внебольничной пневмонии. Ухудшает ли наличие ЦВЗ исходы течения у пациентов с COVID-19 неизвестно, на данные исследования весьма активно проводятся [8, 9, 10].

Риск возникновения ишемического инсульта (ИИ), транзиторных ишемических атак (ТИА), тромбоза синусов и вен головного мозга (ГМ) при развитии вирусных заболеваний возрастает в несколько раз. Сочетание венозных и артериальных тромбозов на фоне респираторных заболеваний является характерной чертой критических состояний [1, 2, 3, 4, 6, 7].

Доказана связь многоочагового поражения ГМ с васкулокоагулопатией и антифосфолипидными антителами (к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, IgA и IgG). Клиническая картина, характерная для ИИ, чаще всего развиваются в первые дни от начала заболевания, реже - до дебюта инфекционного процесса. Особенность очаговой неврологической симптоматики зависит от локализации очага ишемии в веществе ГМ. Особенностью развития ИИ при COVID-19 является то, что прогноз определяется не столько размером ишемии, сколько течением основного заболевания [2, 3, 4, 6, 8, 10].

Вирус SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), присутствующим в эндотелиальных и гладкомышечных клетках ГМ. ACE2 является ключевой частью ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и противовесом ангиотензинпревращающему ферменту 1 (ACE1) и ангиотензину II. Ангиотензин II оказывает провоспалительное, сосудосуживающее и ухудшающее кровоснабжение действие, чем и способствует повреждению органов и систем. Истощение ACE2 при SARS-CoV-2 может склонить баланс в пользу «плохой» оси ACE1/ангиотензин II и способствовать повреждению тканей, включая развитие ЦВЗ и ИИ. Следовательно, обосновано применение антикоагулянтов при ИИ, для предотвращения образования тромбоза и смертности от коагулопатии, вызванной COVID-19 [3, 5, 6, 7, 8, 10].

Причинами развития ИИ при COVID-19 являются артериальная гипотензия, ишемия, воспаление миокарда, нарушения сердечного ритма, реологии и свертывающей системы крови, возникающие у больных с тяжелой, молниеносной пневмонией и/или с острым респираторным дистресс-синдромом [6, 2, 3, 4, 7]. Факторами риска при этом являются: пожилой и старческий возраст; миокардит; инфаркт миокарда; кардиомиопатия; фибрилляция предсердий (ФП); интубация; ИВЛ; нестабильность системной гемодинамики; эндотелиальная дисфункция; прокоагулянтная активность; резкое возрастание уровня мозгового натрийуретического пептида В-типа; его предшественника NT-proBNP; сердечных тропонинов; D-димера; фибрина; наличие атеросклеротических бляшек; локального или тандемного стеноза магистральных артерий шеи и головы. Разнообразие патогенетических механизмов определяет гетерогенность клинических форм ИИ [3, 4, 5, 6].

Полученные результаты и их обсуждение. Приводим клинический случай развития ИИ на фоне COVID-19.

Пациент М., 70 лет, поступил с жалобами на слабость в правых конечностях, нарушение речи, общую выраженную слабость, снижение памяти, повышение температуры тела до 38,5°C, кашель, одышку при дыхании.

Анамнез заболевания. Со слов больного, состояние ухудшилось 26.10.21, когда внезапно нарушилась речь и ослабли правые конечности. Через 30 минут сила в конечностях и речь восстановились.

С 25.10.21 отмечал повышение температуры тела, кашель. 26.10.21 присоединилась одышка. После ухудшения состояния вызвал бригаду СМП, доставлен в приемное отделение, осмотрен дежурным врачом. Госпитализирован в ковидное отделение.

Анамнез жизни. Страдает гипертонической болезнью. Адаптирован к 140/80 мм.рт.ст., гипотензивные препараты принимает не регулярно. Аллергии не лекарства нет.

Объективно при поступлении. Общее состояние средней тяжести. В сознании. Кожные покровы чистые, естественной окраски. Температура тела 36,80С. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отёков нет. Частота

дыхательных движений – 20 в минуту. Дыхание ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 89 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД = 190/100 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю рёберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. SpO₂ - 91 на атмосферном воздухе, 96 - на увлажненном кислороде. Пациент нуждается в инсуффляции увлажненного кислорода.

Неврологический статус: В сознании, речь сохранена, контактен, отмечается снижение когнитивных функций. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Зрачки D=S, глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объёме, нистагма, диплопии нет. Лицо симметрично. Точки выхода тройничного нерва безболезненные. Чувствительность на лице сохранена. Глоточные рефлексы D=S, глотание сохранено. Язык по средней линии. Мышечный тонус умеренный во всех конечностях. Парезов нет. Сухожильные рефлексы: D>S. Патологические стопные знаки не вызываются. Чувствительность сохранена. КП справа выполняет с промахиванием.

Мазок из зева и носа на определение РНК SARS-CoV –2 отрицательный, не обнаружен.

Больному были проведены следующие обследования: ОАК от 07.11.21: Нб - 148 гр/л, Эр - $4,82 \cdot 10^{12}/л$, Leу - $14,9 \cdot 10^9/л$; П-1; С-84; Л-13; М-2; Тг - $136 \cdot 10^9/л$, СОЭ - 26 мм/ч.

ОАК от 27.10.21.: Нб - 158 гр/л, Эр - $5,17 \cdot 10^{12}/л$, Leу - $8,0 \cdot 10^9/л$; П-1; С-70; М-7; Л-22; Тг - $388 \cdot 10^9/л$, СОЭ - 13 мм/ч.

Общий анализ мочи - без патологии.

Б/х показатели от 27.10.2021г.: глюкоза - 5,63 мм/л, мочевины - 5,15 мм/л, креатинин - 91,3 мм/л, АЛТ - 23,9 ед/л, АСТ - 22,1 ед/л, билирубин общий - 6,0, ПТИ - 90%, АЧТВ - 26 сек, МНО - 1,13, общий белок - 74,5 гр/л, ЛТГ - 416,8 ЕД-Л, ЦРБ - 63,31 мг/л, лактат - 3,2, тропонин - 0,07, калий - 4,3 ммоль/л, натрий - 142 ммоль/л, магний - 1,0, Д-димер - 681.

Б/х показатели от 13.10.2021г.: глюкоза - 9,41 мм/л, общий белок - 73г/л, мочевины - 14,6 мм/л, креатинин - 103 мм/л, АЛТ - 50 ед/л, АСТ - 22 ед/л, ЛДГ - 420 Е/л, билирубин общий - 9,0 ммоль/л, ферритин - >1000, калий - 3,9 ммоль/л, натрий - 140 ммоль/л, магний - 0,9 ммоль/л, лактат - 6,1, тропонин - 0,08, С-реактивный белок - 123,1 мг/л.

Б/х показатели от 20.10.2021г.: глюкоза - 5,39 мм/л, альбумин - 65г/л, мочевины - 10,6 мм/л, креатинин - 120 мм/л, АЛТ - 65 ед/л, АСТ - 45 ед/л, ЛДГ - 315 Е/л, лактат - 6,1, тропонин - 0,08, С-реактивный белок - 24,8 мг/л.

Коагулограмма 03.11.21 ПТИ - 100%, АЧТВ - 27 сек, МНО - 1,0; фибриноген А - 4,3; Д-димер - 200.

ЭКГ: 02.11.21: ЧСС - 48 уд/мин. Синусовая брадикардия. Горизонтальное положение ЭОС.

КТ головного мозга: КТ признаки лакунарных кист в обеих гемисферах мозга, компенсаторного расширения наружных и внутренних ликворных пространств.

КТ органов грудной клетки: КТ– признаки соответствуют двусторонней вирусной пневмонии (КТЗ). КТ признаки двустороннего малого гидроторакса, венозного застоя в МКК. Лимфаденопатия. Гидроперикард.

Консультация инфекциониста: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID–19 (вирус не идентифицирован (МКБ 10: U07.1)). Диагноз поставлен клинически и на основании данных КТ органов грудной клетки.

Пациенту был выставлен следующий диагноз:

Основное заболевание: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID–19 (вирус не идентифицирован (МКБ 10: U07.2)), средняя степень тяжести. COVID–19 поставлен клинически и на основании данных КТ органов грудной клетки.

Осложнения: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония вирусно–бактериальной этиологии, (КТ 3). Двусторонний малый гидроторакс ДН 1.

Сопутствующий диагноз: ЦВЗ: Транзиторная ишемическая атака от 26.10.21 в левой средней мозговой артерии.

ИБС, кардиосклероз атеросклеротический. Атеросклероз аорты, коронарных и церебральных артерий. Гипертоническая болезнь 3 риск ССО IV. ХСН 2А ФК 2.

Получал лечение: прон–позиция, оксигенация, гепарин, дексаметазон. Лозартан, симвастатин, коронавир, парацетамол, индапамид, левофлоксацин, мексидол, глицин, омега-3, магния.

Состояние больного с улучшением. Выписан домой для прохождения дообследования у невролога по месту жительства. За время нахождения в стационаре ТИА у пациента не повторялись.

Важно заметить, что пациент находится в группе риска по развитию тяжелого течения COVID–19 так как ему 70 лет и есть заболевание сердечно–сосудистой системы. В данном клиническом примере мы видим развитие у пациента на фоне COVID–19 транзиторной ишемической атаки, что обусловлено развитием гиперкоагуляции на фоне инфекционного процесса. К сожалению условия ковидных отделений не позволяют провести пациентам полноценное обследование для уточнения точных причин развития ИИ или ТИА. Данным пациентам необходимо амбулаторно пройти весь комплекс обследования.

Выводы. Хронические сопутствующие заболевания, включая избыточный вес и ожирение, артериальную гипертонию, сахарный диабет, сердечно–сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, респираторные заболевания, заболевания почек и злокачественные новообразования являются серьезными клиническими факторами риска тяжелого или смертельного исхода, связанного с COVID–19, причем ожирение является наиболее распространенным, а респираторные заболевания являются наиболее сильно прогностическими. Знание этих факторов

риска может помочь врачам–клиницистам лучше выявлять группы пациентов высокого риска и диспансерно управлять ими.

Мы оценили распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID–19 и обнаружили, что такие основные весьма распространенные заболевания, как гипертония, заболевания дыхательной и сердечно–сосудистых систем, являются серьезными факторами риска для среднего и тяжелого течения COVID–19.

Нарушение мозгового кровообращения может возникать как серьезное осложнение или же быть прогностическим фактором тяжелого течения заболевания у лиц с инфекцией, вызванной SARS–CoV–2. Установлено, что менингит, энцефалит и синдром Гийена–Барре также относятся к серьезным осложнениям коронавирусной инфекции.

Литература.

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19). Версия 13.1 (09.11.2021)» (утв. Минздравом России). С. 1–221. Доступно по ссылке: [https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/1151/attach/vmr_COVID–19_V13.1_09–11–2021.pdf](https://stopkoronavirus.pf/ai/doc/1151/attach/vmr_COVID-19_V13.1_09-11-2021.pdf)
2. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2
3. Ковальчук ВВ. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID–19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». / ВВ. Ковальчук // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 57–66. doi: 10.14412/2074–2711–2021–1–57–66
4. Куташов В.А. Редкое неврологическое заболевание, приводящее к нарушению мозгового кровообращения / В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 360 – 363.
5. Новая коронавирусная инфекция (COVID–19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. / Е.И. Гусев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, №6. – С. 7–16. doi: 10.17116/jnevro20201200617
6. Поражение нервной системы при COVID–19. / В.В. Белопасов [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, №2. – С. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851
7. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID–19. / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, №2. – С. 62 – 69. DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.8
8. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID–19): a pooled analysis of published literature. Int J Stroke. – 2020. – Т. 15, №4. – С. 385– 389. doi: 10.1177/1747493020921664.
9. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID–19 / Rodríguez Y. [et al.] // J Autoimmun. – 2020. – №114. – P. 102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506
10. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID–19–related stroke. Transl Stroke Res. – 2020. – Т. 11, №3. – С. 322–325. doi: 10.1007/s12975–020–00818–9.

Abstract.

O.V. Ulyanova¹, I.V. Sharova², S.F. Chevychalov²

NEW CORONAVIRAL INFECTION (COVID–19) AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF CEREBROVASCULAR DISEASES

¹Voronezh state medical University, ²Voronezh City Clinical Emergency Hospital №10,

The incidence of cerebrovascular disease (CVD) in patients who test positive for SARS–CoV–2 ranges from 1% to 6%, potentially equating to a large number of people as the pandemic progresses in

some countries.

The pathological process in COVID–19 can involve the membranes of the brain, blood vessels, and the parenchyma of the brain. Arising under the influence of a virus that has penetrated the blood–brain barrier (BBB) into the central nervous system (CNS), cellular reactions, depending on the state of the T– and B–cell immunity of the patient, can be asymptomatic, monosymptomatic, or cause clinical manifestations of meningitis, encephalitis, encephalopathy. The defeat of the cranial, peripheral nerves, skeletal muscles is manifested by mono– and polyneuropathies, muscle fatigue, myalgia, rhabdomyolysis. The development of hypercoagulability leads to the formation of thrombosis, including in the vessels of the brain, leading to the development of ischemic stroke (IS) most often.

Keywords: hypercoagulability, ischemic stroke, immunity, COVID–19, novel coronavirus infection.

References.

1. Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID–19). Version 13.1 (09.11.2021) ”(approved by the Ministry of Health of Russia). S. 1–221. Available at the link: https://stopcoronavirus.rf/ai/doc/1151/attach/vmr_COVID–19_V13.1_09–11–2021.pdf
2. Clinical guidelines "Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults" https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2
3. Kovalchuk VV. The role of the novel coronavirus infection (COVID–19) in the progression and development of vascular diseases of the brain. A competent choice of means of pathogenetic therapy is the key to the success of treatment and prevention. A specialist's view from the "red zone". / BB. Kovalchuk // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2021. – Т. 13, No. 1. – S. 57–66. doi: 10.14412/2074–2711–2021–1–57–66
4. Kutashov V.A. A rare neurological disease leading to cerebrovascular accident / V.A. Kutashov, O. V. Ulyanova // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2020. – Т. 16, No. 1. – P. 360 – 363.
5. New coronavirus infection (COVID–19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. / E.I. Gusev [et al.] // Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. – 2020. – Т. 120, No. 6. – S. 7–16. doi: 10.17116/jnevro20201200617
6. Damage to the nervous system in COVID–19. / V.V. Belopasov [et al.] // Clinical practice. – 2020. – Т. 11, No. 2. – S. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851
7. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A. Neurological aspects of COVID–19. / MM. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, A.A. Raskurazhev // Annals of Clinical and Experimental Neurology. – 2020. – Т. 14, No. 2. – P. 62 – 69. DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.
8. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID–19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385– 389. doi: 10.1177/1747493020921664.
9. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID–19 / Rodríguez Y. [et al.] // *J Autoimmun*. – 2020. – №114. – P. 102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506
10. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID–19–related stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322–325. doi: 10.1007/s12975–020–00818–9.

Сведения об авторах: Ульянова Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: alatau08@mail.ru; Шарова Ирина Викторовна – врач–невролог БУЗ ВО БСМП № 10; Чевычалов Сергей Федорович – врач–невролог БУЗ ВО БСМП № 10