

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	6
Список сокращений и условных обозначений	7
ГЛАВА 1. История и эпидемиология коронавируса	9
ГЛАВА 2. Неврологические осложнения COVID-19	18
2.1. Цереброваскулярная патология, ассоциированная с COVID-19.	22
2.2. Эпидемиология инсульта во время пандемии COVID-19	22
2.3. Острая ишемия спинного мозга, ассоциированная с COVID-19.	25
ГЛАВА 3. Механизмы острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с коронавирусной инфекцией	26
3.1. Роль воспаления	26
3.2. Прогрессирование и уязвимость бляшек, вызванных воспалением.	27
3.3. Роль периферических биомаркеров.	28
3.4. Вирус-индуцированная дисфункция коагуляции.	29
3.5. Роль эндотелия	30
3.6. Дефицит закиси азота	30
3.7. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дефицита ангиотензин-превращающего фермента 2	31
3.8. Состояние гиперкоагуляции	33
3.9. Контактная система	37
3.10. Васкулит	40
3.11. Кардиомиопатия	43
3.12. Механизмы геморрагического инсульта при COVID-19.	44
ГЛАВА 4. Интенсивная терапия ишемического инсульта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.	46
4.1. Тромболизис	47
4.2. Механическая тромбэктомия.	50

4.3. Применение Аспирина ^а , ингибиторов рецепторов P2Y ₁₂ и гепарина	53
4.4. Оказание помощи в послеоперационном периоде инсульта	53
4.5. Ведение пациентов, не отвечающих критериям вмешательства с применением внутривенного тканевого активатора плазминогена или механической тромбэктомии	54
ГЛАВА 5. Церебральный венозный тромбоз, ассоциированный с COVID-19	55
5.1. Факторы риска церебрального венозного тромбоза	56
5.2. Инфекционное заболевание COVID-19 — новый фактор риска церебрального венозного тромбоза	56
5.3. Взаимоотношения между церебральным венозным тромбозом и COVID-19	58
5.4. Патогенез развития церебрального венозного тромбоза при COVID-19	58
5.5. Клинические проявления церебрального венозного тромбоза	59
5.6. Нейровизуализационная диагностика церебрального венозного тромбоза	60
5.7. Особенности церебрального венозного тромбоза при COVID-19	62
5.8. Лечение пациентов с церебральным венозным тромбозом ...	63
ГЛАВА 6. Церебральный венозный тромбоз, ассоциированный с вакцинацией от COVID-19	66
6.1. Влияние типа вакцины от COVID-19 на развитие церебрального венозного тромбоза и вакцино-индуцированной тромботической тромбоцитопении	68
6.2. Патогенез развития церебрального венозного тромбоза и вакцино-индуцированной тромботической тромбоцитопении после вакцинации	68
6.3. Диагностика вакцино-индуцированной тромботической тромбоцитопении (основные клинико-лабораторные проявления и последовательность действий)	70

6.4. Лечение пациентов с церебральным венозным тромбозом, ассоциированным с вакцино-индуцированной тромботической тромбоцитопенией	72
6.5. Основное лечение	72
ГЛАВА 7. Синдром задней обратимой энцефалопатии, ассоциированный с COVID-19	76
ГЛАВА 8. COVID-19 и сердечно-сосудистая система	82
8.1. Эпидемиология	83
8.2. Патогенез повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19	85
8.3. Клинические варианты повреждения сердечно-сосудистой системы.	86
8.4. Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших COVID-19	89
8.5. Терапевтические стратегии.	91
Литература	94

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19

Нейроинвазивность известна для многих коронавирусов человека (OC43, 229E, MERS, SARS-CoV-1), и SARS-CoV-2 также проявляет тропность к клеткам центральной и периферической нервной системы.

Многочисленные научные исследования патогенеза коронавирусной инфекции свидетельствуют о том, что вирус SARS-CoV-2 может проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему и поражать оболочки, сосуды, периферические нервы и паренхиму мозга.

Первоначальное распознавание вируса происходит через эпителиальные клетки обонятельных и дыхательных путей инфицированного человека и активирует врожденный иммунитет. Предполагается, что клетки респираторного эпителия высвобождают первый набор цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин (ИЛ)-6, которые затем активируют дальнейшее накопление провоспалительных макрофагов и моноцитов в альвеолах. Привлеченные моноциты и макрофаги являются еще одним богатым источником цитокинов и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 с дополнительной армией иммунных клеток.

На фоне тяжелой коронавирусной инфекции у уязвимых людей острая тяжелая воспалительная реакция на респираторный дистресс, вызванный COVID-19, приводит к снижению уровня циркулирующих лимфоцитов, вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, сдвигу иммунной защиты в сторону естественного киллера (NK) и циркулирующих макрофагов (синдром активации макрофагов), а также повышению количества нейтрофилов. Ранним и важным медиатором

этого процесса является значительное повышение провоспалительных цитокинов, которые поддерживают различные процессы при цереброваскулярной ишемии.

Рецептор [ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2)], с которым связывается белок спайка (S) SARS-CoV-2, широко экспрессируется на эндотелиальных клетках сосудов головного мозга. S может в той или иной степени напрямую повреждать целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Кроме того, S может вызывать воспалительную реакцию эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле, которая изменяет функцию ГЭБ. Еще одна возможность пересечь ГЭБ — транссинаптический перенос посредством каналов зрительного и обонятельного нервов и эндотелиальных клеток сосудов. Также существуют данные, что SARS-CoV-2 может использовать клетки иммунной системы (макрофаги) для проникновения через ГЭБ, так называемый механизм «троянского коня».

Быстрая репликация вируса, прямое повреждение клеток, массивный синдром системного воспаления, включая «цитокиновый шторм», гиперкоагуляционное состояние, специфическое поражение митохондрий являются вероятными причинами острых симптомов COVID-19 и могут объяснять долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2, в том числе в отношении всех отделов нервной системы.

Патогенное действие вируса на нервную систему можно условно сгруппировать в следующие блоки: «нарушение обмена нейротрансмиттеров, острое и хроническое воспаление, гипоксия/ишемия, нейродегенерация».

Проявления COVID-19 могут быть связаны с нарушением холинергической нейротрансмиссии, связанной с регуляцией нейровоспаления. Данная гипотеза основана на том факте, что некоторые из симптомов и клинических признаков COVID-19 (прежде всего, «цитокиновый шторм») можно объяснить дисфункцией холинергических противовоспалительных сигнальных путей. Например, никотиновый рецептор ацетилхолина $\alpha 7$ потенциально вовлечен в модулирование секреции провоспалительных цитокинов (и, следовательно, в подавление «цитокинового шторма»). Повышенный фон воспаления наряду с возможностью проникновения вирионов SARS-CoV-2 через ГЭБ способствует повреждению дыхательного центра в стволе головного мозга, что усугубляет гипоксию пациентов с COVID-19. Гипоксия стимулирует дальнейшее повреждение нервной ткани и разрушение ГЭБ, что приводит к формированию порочного круга «вирусная пневмония—гипоксия».

мозга—повреждение дыхательного центра—усиление гипоксии» и объясняет частую встречаемость неврологических нарушений у пациентов с тяжелым течением инфекции (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Патологические изменения нервной системы, ассоциированные с COVID-19

Исследования культур клеток *in vitro* установили, что глиальные клетки после инфицирования различными коронавирусами увеличивают секрецию провоспалительных цитокинов. Этот гиперовоспалительный синдром в центральной нервной системе может вызвать хроническое воспаление и повреждение головного мозга. Особое внимание необходимо уделить нарушению когнитивных функций как клиническому проявлению последствий инсульта, ассоциированного с COVID-19. Имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что пациенты, перенесшие COVID-19-индуцированный инсульт, подвергаются высокому риску последующего развития неврологических заболеваний с нарушением когнитивных функций.

Симптомы длительного COVID-19 включают стойкий «мозговой туман», утомляемость, одышку, беспокойство, депрессивное настроение и двигательную слабость, поражающие подгруппы пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, включая значительную часть

пациентов, у которых проявлялись только легкие симптомы на стадии инфицирования. Вероятно, такой синдром возникает из-за стойкого воспаления после инфекции COVID-19. Эти осложнения, несомненно, создают серьезные проблемы для нейрореабилитационного общества.

Нельзя не упомянуть еще один аспект новой коронавирусной инфекции — психиатрические проблемы у пациентов, тесно связанные с повреждением мозговых структур. Известно, что в случае любой эпидемии, а тем более пандемии, возрастает количество случаев психических расстройств в связи с развитием стрессовых ситуаций, связанных со страхом заражения и смерти, условиями карантина и социальной изоляции. В такой ситуации стресса из нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса у чувствительных к стрессу индивидуумов секретируется стрессзависимый кортикотропный гормон (CRH) и активирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось за счет связывания CRH-рецепторов передней части гипофиза, что стимулирует выделение адренокортикотропного гормона. Увеличение в крови адренокортикотропного гормона приводит к подъему концентрации глюкокортикоидов в крови, которые связываются с глюкокортикоидными рецепторами, экспрессирующимися в различных органах, в том числе и в мозге. Гиперактивация эффекторных глюкокортикоидов и глюкокортикоидных рецепторов ведет к экспрессии генов, связанных со стрессом, и вызывает различные варианты поведения.

Среди выживших после COVID-19 были выявлены различные степени депрессии и тревоги. Интересно, что метаанализ обсервационных исследований также отмечает, что среди пациентов с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2 в значительной степени присутствовали нейropsychиатрические проявления, такие как депрессия, тревога, раздражительность, нарушение памяти, бессонница, тревожность. Различные психопатологические последствия оказывают неблагоприятное воздействие на качество жизни и реабилитации пациентов.

В данном обзоре мы рассмотрим поражения нервной системы, вызванные нарушениями кровообращения, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией, и поражения сердечно-сосудистой системы, непосредственно вовлеченной в этот патологический процесс.

Опубликованы данные исследований по оценке цереброваскулярных и сердечно-сосудистых рисков у пациентов в постковидном периоде. Показано, что новые случаи развития инсульта, транзиторной ишемической атаки, воспалительных заболеваний сердца, ишемической

болезни сердца, сердечной недостаточности встречаются несколько чаще у пациентов с традиционными факторами риска после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

2.1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С COVID-19

- ◆ Ишемический инсульт.
- ◆ Геморрагический инсульт.
- ◆ Церебральные венозные тромбозы.
- ◆ Синдром задней обратимой энцефалопатии.

2.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Неврологические осложнения COVID-19 отмечаются почти у 1/3 пациентов. У больных с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, распространенность неврологических осложнений достигает 84%. По данным разных исследований, частота цереброваскулярной патологии у пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 колеблется от 1 до 3% и увеличивается до 6% у пациентов в отделении интенсивной терапии. Инсульт считается самым тяжелым последствием, возникающим на фоне коронавируса. Согласно исследованиям американских ученых, частота сосудистых осложнений в виде инсульта у больных с COVID-19 в 8 раз выше, чем у пациентов с гриппом (1,6 и 0,2% соответственно).

Для уточнения характера связи между COVID-19 и острыми цереброваскулярными заболеваниями был проведен широкомасштабный метаанализ, включивший 24 наблюдательных когортных исследования и 108 571 пациента с COVID-19. Метаанализ выявил частоту цереброваскулярной патологии у пациентов с COVID-19 в диапазоне от 0,4 до 8,1%. Частота острой цереброваскулярной патологии в среднем составила 1,4%. Наиболее частым проявлением был острый ишемический инсульт (87,4%), реже встречались внутримозговые кровоизлияния (11,6%).

В систематическом обзоре, проведенном в мае 2020 г., сообщалось, что из 48,8% неврологических осложнений при COVID-19 19% были

цереброваскулярными, из которых ишемический инсульт составлял 87,5%, тромбоз церебральных вен — 5%, внутримозговые кровоизлияния (ВМК) — 5% и субарахноидальные кровоизлияния — 2,5%. Среди вариантов сосудистого повреждения преобладала окклюзия крупных сосудов (77%). 75,8% больных с COVID-19 и ВМК получали антикоагулянтную терапию с лечебной или профилактической целью. В тяжелых случаях, требующих проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации с постоянной антикоагуляцией, у пациентов развивались паренхиматозные кровоизлияния с плохим прогнозом.

Парадоксально, но во время пандемии в медицинских учреждениях по всему миру наблюдалось снижение количества экстренных госпитализаций по поводу инсульта, которое сохранялось даже после снижения числа подтвержденных случаев COVID-19. В 2021 г. в ВОЗ сообщили о снижении на 38% количества вновь диагностированных пациентов с инсультом и уменьшении на 25% числа телемедицинских консультаций по поводу инсульта в местных учреждениях.

Уровни первичной заболеваемости острым нарушением мозгового кровообращения по Российской Федерации и Уральскому федеральному округу снизились по отношению к среднесноголетним показателям 2015–2019 гг. Это может быть связано с тем, что страх заразиться SARS-CoV-2 при нахождении в медицинском учреждении удерживал пациентов с легкими симптомами от обращения за медицинской помощью и лечения. Хотя для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования, однако важно понимать, что реальная частота острых нарушений мозгового кровообращения на фоне COVID-19 может быть выше, чем представлено в ранних исследованиях. Это требует дальнейшего изучения, поскольку SARS-CoV-2 представляет постоянную угрозу неврологическому благополучию пациентов с COVID-19.

Обзор, проведенный группой Всемирной организации по борьбе с инсультом, показал, что риск ишемического инсульта во время COVID-19 составляет около 5%. Геморрагические инсульты, связанные с COVID-19, встречаются гораздо реже, чем ишемические инсульты. Среднее время от постановки диагноза COVID-19 до развития ишемического инсульта, по данным исследований, составило 10 дней. Пациенты с COVID-19, перенесшие инсульт, с большей вероятностью были старше, имели гипертонию и другие сопутствующие заболевания, более высокие уровни D-димера, тромбоцитов, лейкоцитов, сердечного тропонина I, натрийуретического пептида и интерлейкина-6. Наибольшую частоту имели криптогенные ин-

сульты (до 40%), следующим по частоте вариантом инсульта была кардиоэмболия (22%).

Средний возраст пациентов, перенесших инсульт как осложнение COVID-19, составил, по данным метаанализа, 65,5 года. В то же время вероятность развития инсульта у молодых (до 50 лет) больных с COVID-19 была выше, чем в среднем в популяции.

По данным исследования 2021 г. у пациентов с COVID-19 выявлены особенности локализации поражения головного мозга при инсульте: окклюзия крупных сосудов (включая окклюзию внутренней сонной артерии, сегментов М1 и М2 средней мозговой артерии и основной артерии); участие нескольких сосудистых бассейнов; вовлечение редко пораженных сосудов, включая, например, окклюзию периклозальной артерии или наличие множественных очаговых стенозов в сегменте V4 позвоночной артерии. В то же время заболевания мелких сосудов головного мозга, тромбоз церебральных вен и внутримозговые кровоизлияния встречаются реже. Окклюзия крупных сосудов была описана у 60–80% пациентов, а одновременное вовлечение разных сосудистых бассейнов при ишемическом инсульте отмечено в 26–42,5% случаев. Показана достаточно высокая распространенность ишемического инсульта в вертебрально-базилярной системе, который наблюдается у 35% пациентов.

Клиническая картина инсультов, развившихся у пациентов с коронавирусной инфекцией, как правило, характеризовалась тяжелым неврологическим дефицитом (средний показатель по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS; от англ. National Institute of Health Stroke Scale) колеблется от 19 до 21 балла), и примерно в 1/4 случаев имелись признаки системного тромбоза, включая венозный тромбоз, тромбоэмболию легочной артерии и селезенки. В подобранной 1:1 выборке из пациентов с COVID-19 и без него медиана шкалы NIHSS была достоверно выше у пациентов с COVID-19.

По данным литературы можно обобщить особенности клинических проявлений, а также результатов нейровизуализации и исходов инсульта, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. Такие особенности включают предрасположенность к окклюзии крупных сосудов, поражению нескольких сосудистых бассейнов, вовлечению редко страдающих сосудов, наличие случаев сочетания тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, более тяжелого неврологического дефицита. И наоборот, заболевания мелких сосудов головного мозга, тромбоз церебральных вен и внутримозговые кровоизлияния встреча-

ются реже. Данные свидетельствуют о том, что коагулопатия и эндотелиопатия, вызванные цитокиновым штормом, представляют собой возможные важные механизмы и являются факторами риска COVID-19-ассоциированного инсульта.

2.3. ОСТРАЯ ИШЕМИЯ СПИННОГО МОЗГА, АССОЦИИРОВАННАЯ С COVID-19

Появляются сообщения об ишемических событиях спинного мозга, ассоциированных с COVID-19. Ишемия спинного мозга — редкая, но опасная клиническая ситуация с высоким уровнем инвалидности. В популяции спинальные ишемические инсульты составляют порядка 1% от всех ишемических инсультов.

Распространенной этиологией являются заболевание аорты (обычно связанное с процедурой), механическое сдавление корешковых артерий, расслоение аорты, атеросклероз, эмболия, васкулит или состояния гиперкоагуляции. У пациентов часто встречаются сосудистые факторы риска и предшествующие физические маневры (например, проба Вальсальвы, поднятие тяжестей, гиперэкстензия спины).

В литературе появляется все больше сообщений о развитии спинальных инсультов у относительно молодых пациентов с COVID-19 и полным отсутствием классических факторов риска сосудистых заболеваний наряду с отсутствием физических действий, предшествующих появлению симптомов, что делает маловероятным известные патогенетические механизмы этого заболевания.

Вирус SARS-CoV-2 — возможный триггер нервно-сосудистого повреждения, мог сыграть роль в возникновении воспалительного и гиперкоагуляционного состояния и ишемии спинного мозга.

По данным метаанализа случаев спинальной ишемии, ассоциированных с COVID-19, в 66,6% преобладали мужчины. Более чем у половины пациентов была тяжелая форма инфекции. Средний интервал между развитием COVID-19 и развитием неврологического дефицита составил 13 дней. Наиболее распространенным ишемическим паттерном было поражение передней спинальной артерии.