

Азимов Анвар Таирович
невролог

**Кафедра неврологии и медицинской психологии Ташкентской
медицинской академии
Узбекистан, г. Ташкент**

ВЫЯВЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ОСТРЫХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19.

В условиях COVID-19, инсульт оказался относительно часто встречающимся осложнением. Наличие цереброваскулярных заболеваний является независимым фактором риска плохого прогноза у пациентов с тяжелой формой COVID-19. В статье представлен литературный обзор касательно риска развития цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19. На сегодняшний день, по имеющимся данным литературы, нет единого мнения касательно риска возникновения острых тромботических цереброваскулярных осложнений (ишемического инсульта, церебрального венозного тромбоза) при тяжелом течении COVID-19.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, COVID-19, прогнозирование.

Azimov Anvar Tairovich
neurologist

**Department of Neurology and Medical Psychology of Tashkent Medical
Academy
Uzbekistan, Tashkent**

IDENTIFICATION OF RISK GROUPS FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS IN SEVERE COVID-19.

In the context of COVID-19, stroke has proven to be a relatively common complication. The presence of cerebrovascular disease is an independent risk factor for poor prognosis in patients with severe COVID-19. The article presents a literature review on the risk of developing cerebrovascular complications in severe COVID-19. To date, according to the available literature data, there is no consensus regarding the risk of acute thrombotic cerebrovascular complications (ischemic stroke, cerebral venous thrombosis) in severe COVID-19.

Key words: cerebrovascular disease, COVID-19, prognosis.

Цель данного исследования определить прогностическое значение факторных признаков на эффективность антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии у больных с тяжелым течением COVID-19.

Резюме данных литературы. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкологические заболевания, дислипидемия, фибрилляция предсердий, каротидный стеноз, заболевания легких и предшествующие цереброваскулярные заболевания являются факторами риска, связанные с повышенной вероятностью возникновения инсульта на фоне COVID-19 [1]. Однако бывают случаи ишемического инсульта у молодых пациентов с COVID-19, где наблюдается окклюзия крупных артерий при отсутствии традиционных факторов риска инсульта [2].

Гиперкоагуляция у пациентов с COVID-19 включает повышенный уровень D-димера, удлиненное протромбиновое время и аномальные уровни тромбоцитов [3].

Для уточнения патогенеза острой ишемии головного мозга в настоящее время принято выделять патогенетические подтипы инсультов соответственно классификации TOAST [4]. Согласно этой классификации, около 80% всех ишемических инсультов распределяются между следующими подтипами – атеротромботический (атеросклероз магистральных артерий шеи и головного мозга), кардиоэмболический (основная причина – мерцательная аритмия), лакунарный (микроангиопатия – болезнь малых сосудов, например при сахарном диабете). Формально, инсульт на фоне COVID-19 можно отнести в категорию «иные установленные причины» («other causes»). Однако существуют несколько важных аргументов против такого формального распределения. Эти аргументы требуют больше детального исследования причин и механизмов COVID-ассоциированного ишемического инсульта:

первый аргумент исходит из предположения, что эта форма инсульта не связана с атеросклерозом, а, следовательно, имеет уникальный патогенез и совершенно иную этиологию;

второй аргумент основывается на фактах, свидетельствующих об участии провоспалительных маркеров в патогенезе COVID-ассоциированного ишемического инсульта;

наконец, третий аргумент исходит из сложившейся практики лечения COVID-ассоциированных инсультов. В отличие от стандартных методов лечения, основанных на применении антиагрегантов и препаратов нормализующих уровень липопротеидов с целью предупреждения атеротромбоза[80], у больных с COVID-19 лучшие результаты демонстрируют антикоагулянты, что не соответствует действующим клиническим рекомендациям профилактики ишемических инсультов [5].

Известен способ предсказания скорости образования тромбов при тяжелом течении COVID-19. С помощью прибора «Регистратор тромбодинамики» компании «ГемаКор» определяются нужные дозы антикоагулянтов. Прибор позволяет оперативно изменять дозу гепарина в зависимости от тяжести состояния пациента. Скорость тромбоза согласно данным аппарата компании «ГемаКор» должна лежать в диапазоне от 20 до 30 микрон в минуту. Если эта скорость 31–32 микрона в минуту, это считается начальным предвестником тромбоза и требует коррекции антикоагулянтной терапии. Если показатель составляет 40 микрон в минуту, то высока вероятность тромбоза. Превышение показателя 50 микрон в минуту свидетельствует о развивающемся тромбозе. При такой скорости тромбоз происходит не только в сосудах с поврежденным эндотелием, но также в здоровых сосудах. Однако научные исследования по данному методу тромбопрофилактики при COVID-19 находятся на стадии клинических испытаний. Также индексы тромбодинамики позволяли производить контроль только гепаринотерапии [6].

Материалы и методы исследования.

Отбор пациентов определялся конкретными задачами данной диссертационной работы, их детальное описание представлено ниже. При

этом, необходимо отметить, что нам удалось включить в анализ все случаи цереброваскулярных осложнений (ЦВО), отмеченные у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в период госпитализации и, а также в 3-месячный период наблюдения. В целом, проводилось проспективное обсервационное сравнительное исследование.

Вторым большим направлением для исследования явилось изучение частоты, структуры и особенностей ЦВО при тяжелом течении COVID-19. Для этого проводилось проспективное исследование с участием 983 пациентов с COVID-19. Дизайн отбора пациентов для исследований приведен на Рисунке 1.



Рис.1. Дизайн отбора пациентов для исследований

Всего в исследовании приняли участие 983 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19. Определялась доля ЦВО (ишемический инсульт, ЦВТ) среди пациентов с тяжелым течением

коронавирусной инфекции. Если пациент перенес инсульт до начала исследования, то подобные случаи исключались из исследования.

Результаты исследования:

При исследовании абсолютного и относительного риска острых ЦВО у пациентов с тяжелым течением COVID-19, используя критерий интенсивных показателей Байеса (теорема Байеса) в модификации Школы общественного здравоохранения ТМА (проф. Маматкулов Б. и др.) мы вычисляли прогностический показатель.

Таблица 1. Показатели относительного и абсолютного риска ЦВО у пациентов с COVID-19, с прогностическими показателями.

Фактор риска	Градации факторов риска	Без ЦВО	С развитием ЦВО	Абсолютный риск	Относительный риск	Прогностический показатель
Использованный антикоагулянт (n=580)	Гепарин	176	15	0,089	5,93 (гепарин vs эноксапарин и ривароксабан)	0,44
	Эноксапарин	213	3	0,02		0,08
	Ривароксабан	171	2	0,015		0,07
Возраст, лет (n=580)	<60	335	9	0,05	2,7	0,05
	>60	225	11	0,12		0,08
Уровень тромбоцитов (n=580)	<=100	13	10	0,43	6,5	10,53
	>=100	547	10	0,07		0,43
Поражение легких на МСКТ ГК	<25%	296	2	0,02	24,3 (<25% vs	0,06
	25-	180	12	0,11		0,61

(n=580)	50%				>25%)	
	50-75%	66	3	0,17		
	>75%	18	3	0,41		
СД (n=580)	Есть	117	16	0,20	4,2	1,62
	Нет	443	4	0,05		0,12
АГ (n=580)	Есть	129	15	0,19	4,5	0,95
	Нет	431	5	0,04		0,10
Ожирение (n=580)	Есть	151	9	0,13	1,9	0,12
	Нет	409	11	0,06		0,06
ИБС (n=580)	Есть	178	12	0,17	2,6	0,19
	Нет	382	8	0,04		0,06
ФП (n=580)	Есть	51	8	0,136	5,89	0,80
	Нет	509	12	0,023		0,14
ЦАС (n=580)	Есть	113	11	0,089	4,5	0,40
	Нет	447	9	0,02		0,09
ДСЛП (n=580)	Есть	100	9	0,083	3,53	0,29
	Нет	460	11	0,023		0,08
Курение (n=580)	Есть	68	6	0,081	2,93	0,24
	Нет	492	14	0,028		0,08
Прием статинов (n=580)	Есть	90	13	0,126	8,6	1,09
	Нет	470	7	0,015		0,13
Д-Димеры, нг/мл (n=580)	>1000	111	18	0,140	31,47	4,39
	<1000	449	2	0,004		0,14
Прокальцитонин, нг/мл (n=580)	>0,5	56	16	0,222	28,22	6,27
	<0,5	504	4	0,008		0,22
СРБ, мг/мл	>100	131	13	0,09	5,62	0,51

(n=580)	<100	429	7	0,016		0,09
ИЛ-6, пг/мл	>20	32	7	0,57	17,0	1,97
(n=99)	<20	60	0	0,03		0,18
Ферритин, нг/мл	>1200	73	18	0,34	5,7	2,95
(n=242)	<1200	149	2	0,06		0,20
Фибриноген, г/л	>6	99	18	0,154	35,62	1,2
(n=580)	<6	461	2	0,004		0,4

Расчитанные суммированием минимальных и максимальных прогностических показателей $\sum\text{Min}=2,7$, $\sum\text{Max}=34,41$, означают, что при сумме прогностических показателей равном 2,7, вероятность развития ЦВО составляет менее 1%. При прогностическом показателе равном 34,41, вероятность развития ЦВО приближается к 100%.

Таблица 2. Прогностическая шкала развития ЦВО при тяжелом течении COVID-19.

Риск развития ЦВО	Показатели диапазона рисков	Группа риска
Низкий риск	2,7-11,57	Группа не требующая настороженности в развитии ЦВО
Средний риск	11,58-20,14	Группа, требующая настороженности в развитии ЦВО
Высокий риск	20,15-34,41	Группа с высоким риском развития ЦВО и требующая особого внимания
Всего	2,7-34,41	

На основании установленной прогностической таблицы больных можно разделить на 3 группы:

1. Группа с низким риском развития осложнений,
2. Группа пациентов, требующих внимания

3. Группа с высоким риском развития осложнений.

Заключение.

По результатам прогнозирования ЦВО на фоне антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии при COVID-19 была разработана шкала расчета относительного и абсолютного риска развития инсультов, согласно которой самый высокий абсолютный риск (57%; прогностический показатель 1,97, $p=0.004$) развития инсульта отмечается при показателе ИЛ-6 более чем 20 пг/мл. Также, уровень тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ создает 43%-абсолютный риск инсульта (прогностический показатель 10,53, $p<0.001$), а поражение легких более 75% по данным КТ грудной клетки создает 41%-абсолютный риск (прогностический показатель 0,61, $p<0.01$).

Предложенную прогностическую шкалу, учитывающую патогенетические особенности взаимоотношения маркеров воспаления и коагуляции, следует использовать при лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19, где путем суммирования прогностических показателей в зависимости от наличия коморбидных состояний сердечно-сосудистого континуума и уровней маркеров воспаления и тромбоза, выделить когорту пациентов с высоким риском развития ЦВО. В данной шкале определены минимальные и максимальные суммы прогностических показателей, на основе чего составлен диапазон рисков развития ЦВО у коморбидных пациентов с тяжелым течением COVID-19. Сумма прогностических показателей в диапазоне 11,58-20,14 требует настороженности в отношении развития ЦВО, и такие пациенты относятся к группе среднего риска. При сумме прогностических показателей в диапазоне 20,15-34,41, такие пациенты требуют особого внимания в отношении развития ЦВО и их следует включить в группу высокого риска.

Список использованной литературы:

1. Андреев В.В., Подунов А.Ю., Лапин Д.С., Гиляева З.Л., Никифорова Е.Н., Голиков К.В., Руденко Д.И. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):46-56.
2. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. // N Engl J Med. 2020;382(20) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. // Lancet (London, England) 2020;395:507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика 2020;11(1):100–13.
5. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, et al. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. Postgraduate Medical Journal 2022;98:395-402.
6. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибeko А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(4):114-126 . doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126