

Инсульт и COVID-19

Т. М. Остроумова¹, О. Д. Остроумова², Н. А. Араблинский³, О. В. Головина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Частота развития всех острых нарушений мозгового кровообращения при COVID-19 варьирует в пределах 0,2–1,3%, при этом чаще встречается ишемический инсульт (ИИ) – 1,1%, доля геморрагического инсульта составляет около 0,2%. Наличие COVID-19 ассоциировано с увеличением риска ИИ в 3,58 и внутрибольничной смертности – в 5,60 раза. Инфекция COVID-19 увеличивает риск развития разных подтипов инсульта, особенно криптогенного, для которого характерно наиболее тяжелое течение. Патогенез инсульта при COVID-19 сложен и включает ряд патофизиологических механизмов: коагулопатию, тромбоэмболии, васкулиты, прямое нейрональное повреждение. Многие патофизиологические механизмы инсульта COVID-19 еще предстоит идентифицировать, что диктует необходимость проведения дальнейших научных исследований. Для инсультов у пациентов с COVID-19 часто характерны более тяжелое течение, высокая летальность. Возникновение инсульта при COVID-19 сравнительно нередко встречается в более молодых возрастных группах, у лиц без каких-либо традиционных факторов риска инсульта. Из-за коагулопатии, развивающейся при COVID-19, потенциально снижается эффективность реперфузионной терапии (тромболизис и тромбоэкстракция). Все это диктует необходимость раннего начала мероприятий по вторичной профилактике и ранней активной реабилитации, одним из звеньев которой является назначение препаратов, обладающих цитопротективными и нейропротективными свойствами. Выбирая определенный нейропротективный препарат, следует обращать особое внимание на наличие у данного лекарственного средства доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность именно при инсультах; не менее важно, чтобы препарат обладал мультимодальным механизмом для воздействия на максимально возможное количество многообразных патофизиологических механизмов развития инсульта у пациентов с COVID-19. Цитиколин представляется перспективным препаратом для пациентов, перенесших инсульт в сочетании с COVID-19, поскольку его эффективность в условиях острой ишемии обусловлена несколькими механизмами действия, кроме того, препарат имеет большую доказательную базу именно при лечении инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, инсульт, цитиколин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stroke and COVID-19

T. M. Ostroumova¹, O. D. Ostroumova², N. A. Arablinsky³, O. V. Golovina²

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The incidence of all acute cerebrovascular events in COVID-19 patients ranges between 0.2 and 1.3%, while ischemic stroke (IS) is more common – 1.1%, the proportion of hemorrhagic stroke is about 0.2%. The presence of COVID-19 is associated with 3.58 times increased risk of IS and 5.60 times risk of in-hospital mortality. COVID-19 infection increases the risk of different subtypes of IS, especially cryptogenic stroke, which is characterized by the most severe course. The pathogenesis of stroke in COVID-19 is complex and includes a number of pathophysiological mechanisms: coagulopathy, thromboembolism, vasculitis, direct neuronal damage. The main pathophysiological mechanisms in COVID-19 stroke are yet to be established and need further investigation. Strokes in patients with COVID-19 are often characterized by a more severe course and high mortality. The stroke onset in COVID-19 patients is relatively common in younger age groups and in people without any traditional stroke risk factors. Due to the coagulopathy in COVID-19, the effectiveness of reperfusion therapy (thrombolysis and thromboextraction) is potentially reduced. Thus, early initiation of secondary prevention and active rehabilitation, which includes the drugs with cytoprotective and neuroprotective properties, are needed. When choosing a specific neuroprotective drug, special attention should be paid to the drug's evidence base confirming its efficacy and safety, especially in stroke, it is equally important that the drug has a multimodal mechanism of action to affect the maximum possible diverse pathophysiological mechanisms of stroke development in patients with COVID-19. Citicoline appears to be a promising drug for stroke patients with COVID-19, since its effectiveness in acute ischemia is due to several mechanisms of action, in addition, the drug has a large evidence base in the treatment of stroke.

KEY WORDS: COVID-19, stroke, citicoline.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

К моменту написания данного обзора пандемия нового вируса SARS-CoV-2 2019 года (COVID-19), по данным Всемирной организации здравоохранения, затронула более 103 млн человек в мире [1]. В нашей стране насчитывается более 3,8 млн подтвержденных случаев, из которых более 74 тыс. закончились летальным исходом [1]. Около 36% пациентов с COVID-19 имеют неврологические осложнения, включающие гипо- и аносию, синдром Гийена-Барре, острую некротизирующую энцефалопатию и инсульт [2, 3].

В метаанализе 18 когортных исследований [4] (67845 участников с COVID-19) частота развития всех острых нарушений мозгового кровообращения варьировала в пределах 0,2–1,3%. При этом чаще всего встречался ишемический инсульт (ИИ) – 1,1%, а доля геморрагического инсульта и тромбоза венозного синуса составляла 0,200 и 0,003% соответственно. Наличие COVID-19 было ассоциировано с увеличением риска ИИ в 3,58 раза (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,43–8,92), а также внутрибольничной смертности (отношение шансов [ОШ] = 5,60; 95% ДИ: 3,19–9,80).

Факторы риска и особенности инсульта у пациентов с COVID-19

К факторам риска как ИИ, так и внутримозгового кровоизлияния, при COVID-19 можно отнести возраст, тяжелое течение COVID-19, также потенциально увеличивают риск всех типов инсульта сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [4–6].

Связь риска инсульта при COVID-19 с отдельными сопутствующими заболеваниями у полиморбидных больных еще только предстоит установить, поскольку имеющихся данных недостаточно и они противоречивы. Так, в одном из метаанализов [5] (61 статья – 33 когортных исследования, четыре исследования по типу «случай – контроль», 24 серии клинических случаев) у пациентов с COVID-19 и инсультом ($n = 113$) по сравнению с пациентами с COVID-19 без инсульта ($n = 11\,683$) чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ) (ОШ = 7,35; 95% ДИ: 1,94–27,87), сахарный диабет 2-го типа (ОШ = 5,56; 95% ДИ: 3,34–9,24) и ишемическая болезнь сердца (ОШ = 3,12; 95% ДИ: 1,61–6,02). Однако при сравнении подгрупп пациентов с инсультом и COVID-19 и пациентов с инсультом без COVID-19 было выявлено, что пациенты с инсультом и COVID-19, напротив, реже страдали АГ (ОШ = 0,65; 95% ДИ: 0,45–0,96), были моложе (средняя разница в возрасте – 6,0 года; 95% ДИ: 12,3–1,4), а также реже имели инсульт в анамнезе (ОШ = 0,34; 95% ДИ: 0,18–0,63). При этом статистически значимых различий по частоте сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и статусу курения выявлено не было.

С другой стороны, в вышецитируемом метаанализе [4] у пациентов с инсультом и COVID-19, по сравнению с пациентами с инсультом без COVID-19, чаще встречался лишь сахарный диабет 2-го типа, в то время как частота АГ и ишемической болезни сердца статистически значимо не различалась.

Также имеются данные о развитии инсульта у пациентов с COVID-19 младше 50 лет. Так, при анализе электронной базы данных TriNetX [7] (9358 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте до 50 лет, тяжелое течение COVID-19 – у 33,2%) ИИ развился у 64 участников (0,7%). По сравнению с лицами, у которых не было выявлено ИИ, эти пациенты были статистически значимо старше ($39,3 \pm 9,0$ и $36,7 \pm 8,5$ года соответственно; $p < 0,001$), у них статистически значимо чаще имелись в наличии сердечно-сосудистые заболевания и другие факторы риска ИИ: АГ (61,0 vs 11,7% соответственно); сахарный диабет (32,8 vs 6,5%); хроническая сердечная недостаточность (15,6 vs 1,5%); хроническая обструктивная болезнь легких (15,6 vs 1,0%); инсульт в анамнезе (28,1 vs 0,5%); почечная недостаточность (15,6 vs 2,0%), ожирение (46,9 vs 17,4%); $p < 0,001$ во всех случаях. Также среди пациентов с COVID-19 и ИИ было больше курильщиков (34,4 vs 5,9%; $p < 0,001$).

Данные о сроках развития инсульта при COVID-19 сильно варьируют в зависимости от исследования. Однако очевидно, что инсульт может развиваться как до появления респираторных симптомов COVID-19, так и в течение 1–3 недель после их дебюта [4, 5, 8, 9].

Среди всех типов инсульта чаще всего у пациентов с COVID-19 развивается ИИ (около 80% случаев) [4, 5, 9]. Среди подтипов ИИ чаще всего встречается криптогенный

ИИ (около 45,0%) [4, 10], реже встречаются кардиоэмболический (21,9%) и атеротромботический подтипы (10,6%), а наиболее редким является лакунарный инсульт (3,3%) [5]. При этом, по данным анализа регистра Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN) [10], у пациентов с криптогенным инсультом и COVID-19 были выше уровни С-реактивного белка и Д-димера по сравнению с пациентами с другими подтипами ИИ и COVID-19 ($p < 0,05$). Среди пациентов с внутримозговым кровоизлиянием чаще выявляются лобарные гематомы (около 44%) [5].

Наконец, как ИИ, так и внутричерепные кровоизлияния у пациентов с COVID-19, как правило, протекают тяжелее по сравнению с инсультами у пациентов без COVID-19 [5].

Смертность

Профилактика и своевременное лечение пациентов с COVID-19 и инсультом крайне важны в связи с высокой смертностью, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, однако смертность у больных с COVID-19 и инсультом высока и среди более молодых пациентов [7, 8, 10]. В исследовании S. Fridman и соавт. [8] ($n = 160$) было выявлено, что внутрибольничная смертность у пациентов с инсультом и COVID-19 младше 50 лет на 67% ниже по сравнению с пациентами старше 70 лет (ОШ = 0,33; 95% ДИ: 0,12–0,94; $p = 0,039$). При этом внутрибольничная смертность у пациентов старше 70 лет, имеющих большее число коморбидных заболеваний и тяжелое течение COVID-19, достигала 58,6%. В другой работе [7] пациенты младше 50 лет с инсультом и COVID-19 имели меньшую выживаемость по сравнению с пациентами без инсульта той же возрастной группы ($p < 0,001$). Также имеются данные, что криптогенный подтип ИИ был ассоциирован с пятикратным увеличением риска внутрибольничной смертности (ОШ = 5,16; 95% ДИ: 1,41–18,87; $p = 0,01$) [10].

Патофизиологические механизмы развития инсульта при COVID-19

Патогенез инсульта при COVID-19, наиболее вероятно, является мультифакторным и включает в себя как наличие хорошо известных факторов риска инсульта (например, АГ), так и изменения, вызванные самим вирусом.

Одним из основных механизмов развития инсульта при COVID-19 является коронавирус-индуцированная коагулопатия. У 20–50% пациентов в первые недели заболевания отмечаются повышенные уровни D-димера примерно в два раза, увеличение протромбинового времени (на 1–3 с) и, на поздних стадиях, снижение уровня фибриногена [11], в том числе и у пациентов с ИИ [12, 13]. Так, в ретроспективном когортном исследовании S. Yaghi и соавт. [13] (3556 госпитализированных пациентов с COVID-19, ИИ у 32 [0,9%] человек) у пациентов с ИИ и COVID-19 уровень D-димера был выше по сравнению с пациентами с COVID-19, но без инсульта. Авторы предположили, что именно гиперкоагуляция является причиной столь большой частоты ИИ у пациентов с COVID-19. Кроме того, имеются публикации серий клинических случаев тромбоза общей сонной артерии, которые привели к развитию ИИ [14–16], причем как у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [15], так и у пациентов с легким течением данного заболевания [16].

Также при COVID-19 была выявлена ассоциация между уровнем антифосфолипидных антител и тромботическими осложнениями [17], однако их связь с развитием инсульта на настоящий момент не до конца ясна. Так, в ранней публикации серии клинических случаев из Уханя (КНР) [18] у трех пациентов, находившихся в отделении реанимации в крайне тяжелом состоянии, развились множественные билатеральные ИИ, а также были выявлены антитела к β_2 -гликопротеину-1 и антикардиолипидные антитела, при этом волчаночный антикоагулянт не был обнаружен ни у одного пациента. В другой серии клинических случаев [19] у 6 из 8 пациентов с ИИ и COVID-19 были выявлены антикардиолипидные антитела, в то время как антитела к β_2 -гликопротеину-1 и волчаночный антикоагулянт были отрицательны.

Внутричерепные кровоизлияния при COVID-19 могут развиваться как вследствие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который часто развивается на поздних стадиях заболевания [17], так и как нежелательная реакция на проводимую антикоагулянтную терапию [20]. Так, в ретроспективном когортном исследовании [20] было обнаружено, что у 89,5% пациентов с внутричерепным кровоизлиянием и COVID-19 ($n = 19$) была начата эмпирическая антикоагулянтная терапия по сравнению с 4,2% в группе пациентов с внутричерепным кровоизлиянием без COVID-19 ($n = 24$; $p \leq 0,001$) и 10,0% в группе пациентов с внутричерепным кровоизлиянием, которым не проводился анализ на COVID-19, поскольку они были госпитализированы до начала массового тестирования ($n = 20$; $p \leq 0,001$).

Причиной кардиоэмболических ИИ при COVID-19 могут быть имевшиеся ранее заболевания сердца (например, фибрилляция предсердий), лимфоцитарный миокардит, вызванный SARS-CoV-2 [21], или ухудшение насосной функции сердца при критических состояниях.

Кроме того, за счет способности связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа SARS-CoV-2 может вызывать развитие эндотелиальной дисфункции и эндотелиита [22], приводя, таким образом, к нарушениям микроциркуляции в разных сосудистых бассейнах и развитию инсульта. Помимо непосредственного влияния вируса на эндотелий сосудистой стенки, васкулит при COVID-19 может быть ассоциирован с развитием воспаления вследствие цитокинового шторма [23].

Тактика ведения

Данных о тактике ведения пациентов с COVID-19 и инсультом весьма мало, и они требуют дальнейшего изучения. Наиболее целесообразным представляется следование стандартным протоколам по лечению как ИИ, так и внутричерепного кровоизлияния, с соблюдением всех необходимых противоэпидемических мероприятий. Обязательной также является оценка состояния печени и почек из-за потенциально повышенного риска контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с инсультом и COVID-19 [9]. Основой терапии ИИ является реперфузионная терапия – тромболитическая и тромбэкстракция, однако, согласно рекомендациям Всемирной организации по борьбе с инсультом, следует ожидать снижения их эффективности из-за коагулопатии, развивающейся при COVID-19.

Дезагрегантная терапия у пациентов с ИИ после тромболитической или тромбэкстракции потенциально может не назначаться в течение 24 часов, пока не удастся более точно оценить риски, а у пациентов, которым тромболитическая или тромбэкстракция не выполнялись, может быть назначена в соответствии с текущими рекомендациями [9]. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, схемы дозирования антикоагулянтов, в том числе их дозы, при кардиоэмболическом ИИ и COVID-19, а также тактика ведения пациентов с геморрагическим инсультом на фоне COVID-19 находятся на стадии изучения.

Из-за высокой смертности для пациентов, перенесших COVID-19 и инсульт, крайне важно проведение комплексной вторичной профилактики. Кроме того, поскольку течение как ИИ, так и внутримозгового кровоизлияния у пациентов с COVID-19 обычно более тяжелое, им необходима ранняя активная реабилитация для улучшения качества жизни. Одним из способов реабилитации пациентов после перенесенного инсульта являются препараты, которые обладают цитопротективными и нейропротективными свойствами. Выбирая определенный нейропротективный препарат, следует обращать особое внимание на наличие у данного лекарственного средства доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность именно при инсультах; не менее важно, чтобы препарат обладал мультимодальным механизмом действия, поскольку, как уже было сказано выше, патогенез инсульта у пациентов с COVID-19 состоит из множества патофизиологических механизмов, взаимно усугубляющих друг друга.

Наиболее перспективным препаратом для пациентов, перенесших инсульт в сочетании с COVID-19, представляется цитиколин. Эффективность цитиколина в условиях острой ишемии обусловлена несколькими механизмами действия. Так, цитиколин обладает мембраностабилизирующим эффектом за счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, что в свою очередь приводит к уменьшению высвобождения жирных кислот и свободных радикалов [24]. Подобное действие цитиколина способно улучшить нейрональную пластичность и потенциально ускорить двигательную реабилитацию после перенесенного инсульта [24]. Кроме того, цитиколин оказывает влияние и на другие звенья ишемического каскада. Так, в экспериментальных исследованиях цитиколин влиял на холинергическую систему, увеличивал содержание норадреналина и дофамина, а также был способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз нейронов [25].

За прошедшие годы было проведено множество рандомизированных клинических исследований, которые показали эффективность цитиколина в остром и подостром периодах ИИ [26]. Так, в анализе четырех рандомизированных клинических исследований [26] (1372 пациента с ИИ: 789 получали цитиколин, 583 – плацебо) через 12 недель 25,2% пациентов в группе цитиколина полностью восстановились по сравнению только с 20,2% в группе плацебо (ОШ = 1,33; 95% ДИ: 1,10–1,62; $p = 0,0034$). При этом наилучший прогноз был в группе пациентов, получавших цитиколин в дозе 2000 мг в сутки (ОШ = 1,38; 95% ДИ: 1,10–1,72; $p = 0,0043$). В исследовании А. Mehta и соавт. [27] в группе цитиколина отмечалось статистически значимое уменьшение среднего

балла по шкале инсульта Национального института здоровья NIHSS (National Institute's of Health Stroke Scale): на базовом визите средний балл составлял $14,00 \pm 4,34$, через 11 дней – $8,90$, а через 90 дней – $3,53$ по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Похожие результаты были получены в крупном корейском исследовании [28] (4191 пациент с ИИ: 3736 участников получали цитиколин в течение первых суток после инсульта, 455 – позднее первых 24 часов после инсульта). В постмаркетинговом анализе [29] также было показано, что на фоне применения цитиколина снижается риск смертности через 30 и 90 дней после перенесенного инсульта ($p < 0,050$ и $p = 0,047$ соответственно), а также снижался риск развития инфекционных осложнений и сепсиса ($p = 0,001$). Наконец, в работе J. Alvarez-Sabín и соавт. [30] у пациентов, перенесших ИИ, отмечалось статистически значимо лучшее качество жизни в группе цитиколина по сравнению с группой контроля ($p = 0,041$). При этом независимым предиктором ухудшения качества жизни являлось отсутствие лечения цитиколином (ОШ = 2,321; 95% ДИ: 1,057–5,100; $p = 0,036$).

Отечественным препаратом цитиколина является Нооцил® (ООО «Озон», Россия). Нооцил выпускается в виде раствора для приема внутрь во флаконах по 10 мл (1000 мг цитиколина в одном флаконе). Препарат принимают во время еды или между приемами пищи. При ИИ рекомендованным режимом дозирования является 1000 мг (один флакон) каждые 12 часов в течение не менее 6 недель. В восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсультов дозировка Нооцила составляет 500–2000 мг в день (5–10 мл 1–2 раза в день). Дозировка и длительность лечения зависят от тяжести симптомов.

Заключение

В настоящее время установлено, что инфекция COVID-19 увеличивает риск развития разных подтипов инсульта, особенно криптогенного, для которого характерно наиболее тяжелое течение. Это подчеркивает важность профилактики и своевременного лечения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19, а также своевременного обследования больных COVID-19 для выявления факторов риска инсульта и (или) ранней диагностики любых неврологических расстройств.

Патогенез инсульта при COVID-19 сложен, он включает множество патофизиологических механизмов: коагулопатию, тромбоэмболии, васкулиты, прямое нейрональное повреждение. В настоящее время исследования продолжают, они в том числе направлены на выявление других патогенетических механизмов инсульта при инфекции SARS-CoV-2, которые еще предстоит идентифицировать.

Для инсультов у пациентов с COVID-19 часто характерны более тяжелое течение, высокая летальность. Кроме того, к сожалению, возникновение инсульта при COVID-19 сравнительно нередко встречается в более молодых возрастных группах, у лиц без каких-либо традиционных факторов риска инсульта. К сожалению, из-за коагулопатии, развивающейся при COVID-19, потенциально снижается эффективность реперфузионной терапии (тромболизис и тромбоэкстракция). Все это диктует необходимость раннего начала мероприятий по вторичной профилактике и ранней активной реабилитации.

Одним из способов реабилитации пациентов после перенесенного инсульта является назначение препаратов, обладающих цито- и нейропротективными свойствами. Выбирая определенный нейропротективный препарат, следует обращать особое внимание на наличие у данного лекарственного средства доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность именно при инсультах, не менее важно, чтобы препарат обладал мультимодальным механизмом действия для воздействия на максимально возможное количество многообразных патофизиологических механизмов развития инсульта у пациентов с COVID-19.

Наиболее перспективным препаратом для пациентов, перенесших инсульт в сочетании с COVID-19, представляется цитиколин. Во-первых, его эффективность в условиях острой ишемии обусловлена несколькими механизмами действия, а во-вторых, препарат имеет огромную доказательную базу, что позволяет говорить о его высокой эффективности и безопасности именно при лечении инсульта.

Список литературы / References

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Accessed February 5, 2021. <https://covid19.who.int>
2. Гусев Е.И., Мартьянов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (6): 7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>.
Gusev E.I., Martynov M. Yu., Boyko A.N., et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020; 120 (6): 7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617> (In Russ.)
3. 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): 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
4. Katsanos A.H., Palaioodimou L., Zand R. et al. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. Ann Neurol. 2021; 89 (2): 380–388. <https://doi.org/10.1002/ana.25967>.
5. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2021; 16 (2): 137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>.
6. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. Annie F., Bates M.C., Nanjundappa A. et al. Prevalence and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Among Patients ≤ 50 Years of Age with Laboratory Confirmed COVID-19 Infection. Am J Cardiol. 2020; 130: 169–170. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.010>.
8. Friedman S., Bres Bullrich M., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. Neurology. 2020; 95 (24): e3373–e3385. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010851>.
9. Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. International Journal of Stroke. 2020; 15 (5): 540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>.
10. Ramos-Araque M.E., Siegler J.E., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. BMC Neurol. 2021; 21 (1): 43. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-1>.
11. Lee S.G., Fralich M., Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. CMAJ. 2020; 192 (21): E583. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200685>.
12. Beyroufi R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91 (8): 889–891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>.
13. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020; 51 (7): 2002–2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
14. Mohamad A.Y., Griffith B., Rehman M. et al. Intraluminal Carotid Artery Thrombus in COVID-19: Another Danger of Cytokine Storm? AJNR Am J Neuroradiol. 2020; 41 (9): 1677–1682. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6674>.
15. Viguier A., Delamarre L., Duplantier J. et al. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. J Neuroradiol. 2020; 47 (5): 393–394. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.04.003>.
16. Fara M.G., Stein L.K., Skliut M. et al. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. J Thromb Haemost. 2020; 18 (8): 2031–2033. <https://doi.org/10.1111/jth.14938>.
17. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30 (5): 645–657. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>. [Galstyan G. M. Coagulopathy in COVID-19. PULMONOLOGIYA. 2020; 30 (5): 645–657. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>. (In Russ.)]
18. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382 (17): e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
19. Rothstein A., Oldridge O., Schwennesen H. et al. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. Stroke. 2020; 51 (9): e219–e222. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030995>.
20. Kvernland A., Kumar A., Yaghi S. et al. Anticoagulation use and Hemorrhagic Stroke in SARS-CoV-2 Patients Treated at a New York Healthcare System. Neurocrit Care. 2020; 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01077-0>.

21. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и соавт. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020; 60 (7): 4–10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>.
Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Blagova O.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologia*. 2020; 60 (7): 4–10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>. (In Russ.)
22. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
23. Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020; 49 (4): 451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.
24. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-chole improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*. 2007; 26 (1): 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.12.005>.
25. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem*. 2012; 123 (2): 217–25. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x>.
26. Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002; 33 (12): 2850–2857. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000038691.03334.71>.
27. Mehta A., Mahale R., Buddaraju K. et al. Efficacy of Neuroprotective Drugs in Acute Ischemic Stroke: Is It Helpful? *J Neurosci Rural Pract*. 2019; 10 (4): 576–581. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700790>.
28. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009; 31 (3): 171–176. <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.3.1364241>.
29. Leon-Jimenez C., Chiquete E., Cantu C. et al. Citicoline for acute ischemic stroke in Mexican hospitals: a retrospective postmarketing analysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010; 32 (5): 325–330. <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.5.1465004>.
30. Alvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O. et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (3): 390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>.

Статья поступила / Received 25.01.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.02.2021
Принята в печать / Accepted 02.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Татьяна Максимова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹. E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Араблинский Никита Александрович, студент VI курса лечебного факультета³. E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Головина Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии². E-mail: olenka_golovina@list.ru

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Ostroumova Tatiana M.¹ E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Ostroumova Olga D.² E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Arablinsky Nikita A.³ E-mail: nekit1868@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Golovina Olga V.² E-mail: olenka_golovina@list.ru

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga D. Ostroumova. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Араблинский Н.А., Головина О.В. Инсулт и COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021; (1): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-26-30>

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Arablinsky N.A., Golovina O.V. Stroke and COVID-19. *Medical alphabet*. 2021; (1): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-26-30>



Мероприятия ассоциации «Качественные медицинские технологии»

Уважаемые коллеги!

Ассоциация «Качественные медицинские технологии» приглашает вас принять участие в цикле интерактивных онлайн-школ «Кардиоонкология» и «Кардиопульмонология» для кардиологов, пульмонологов, онкологов, терапевтов, клинических фармакологов, врачей общей практики и лечебного дела.

Научный руководитель мероприятий – О.Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Москва).

Школа «**Кардиоонкология**» осветит вопросы противоопухолевой терапии и токсичности, а также подбора адекватной кардиопротективной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и сердечно-сосудистой патологией. С докладами выступят: д.м.н., проф. Ю.А. Васюк; д.м.н., проф. О.Д. Остроумова; д.м.н., проф. Е.А. Никитин и др. Мероприятие пройдет 29 апреля 2021 года на интернет-портале ассоциации aqmt.ru.

Школа «**Кардиопульмонология**» затронет вопросы диагностики и лечения заболеваний бронхолегочной системы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, подбора рациональной фармакотерапии у коморбидных пациентов. Отдельно будут рассмотрены особенности

терапии инфекции COVID-19. С докладами выступят: д.м.н., проф., член-корр. РАН С.Н. Авдеев; д.м.н., проф. О.Д. Остроумова; д.м.н., проф. А.И. Синопальников и др. Мероприятие пройдет на интернет-портале ассоциации aqmt.ru. Дата уточняется.

Интерактивный формат школы подразумевает возможность проведения опросов аудитории в режиме реального времени с обсуждением ответов в прямом эфире, а также общения участников в чате между собой и отдельный чат для вопросов к лекторам. Записи мероприятий будут выложены на сайте ассоциации.

Планируется участие не менее 500 врачей из России и зарубежья.

