

Цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции у лиц молодого и среднего возраста

Ф. З. Олимова, Е. Г. Ключева, С. В. Лобзин, В. В. Голдобин, М. С. Парташи

Кафедра неврологии имени академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), ставшая пандемией, имеет широкий спектр осложнений, в том числе со стороны нервной системы. Несмотря на то что пожилые люди с наличием сопутствующей патологии более подвержены риску развития осложнений на фоне перенесенного заболевания COVID-19, в литературных источниках все чаще упоминается значимая связь между новой коронавирусной инфекцией и цереброваскулярными расстройствами у лиц молодого и среднего возраста. Развитие цереброваскулярных осложнений у лиц молодого и среднего возраста зависит не только от повреждающего влияния новой коронавирусной инфекции на макроорганизм, но и от ряда других факторов, в частности от генетической предрасположенности к тромбозам. Дальнейшее изучение возможного влияния новой коронавирусной инфекции на развитие цереброваскулярных осложнений, с учетом генетических факторов свертывающей системы крови у лиц молодого и среднего возраста, позволит обеспечить раннюю профилактику и своевременную коррекцию цереброваскулярных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, лица молодого и среднего возраста, цереброваскулярные осложнения, молекулярно-генетический анализ факторов риска тромбоза, ранняя диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Cerebrovascular complications of novel coronavirus infection in young and middle-aged people

F. Z. Olimova, Ye. G. Klocheva, S. V. Lobzin, V. V. Goldobin, M. S. Partavi

Department of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection manifested by a pandemic and has a wide range of complications, including the nervous system's complications. Despite the fact that older people with comorbidities are more at risk of developing complications from the sequelae of previous COVID-19 disease, a significant link between the novel coronavirus infection and cerebrovascular disorders in young and middle-aged people is increasingly mentioned in the literature. The development of cerebrovascular complications in these people not only depends on the damaging effect of the novel coronavirus infection on the macroorganism, but also on a number of other factors, in particular, on the genetic factors of the blood coagulation system. Further study of the possible influence the novel coronavirus infection on the development of cerebrovascular complications, taking into account the genetic factors of the blood coagulation system in young and middle-aged people will provide early prevention and timely correction of cerebrovascular disorders.

KEY WORDS: the novel coronavirus infection, young and middle-aged people, cerebrovascular complications, molecular-genetic analysis of risk factors for thrombosis, early diagnosis.

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

В декабре 2019 года в китайском городе Ухань появилась серия случаев пневмонии различной степени тяжести неизвестного происхождения, похожая на вирусную пневмонию. 11 марта 2020 года заболевание было классифицировано как пандемия, поскольку количество инфицированных и пораженных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) стремительно расло [1].

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая *SARS-CoV-2*, является высококонтагиозным вирусным заболеванием, распространившимся по всему миру [2] и передающимся главным образом через дыхательные пути, при чихании или кашле инфицированного человека как при распространении вируса гриппа и других респираторных патогенов [3]. Существуют также алиментарный и фекально-оральный пути передачи вируса [4].

Вдыхаемый вирус *SARS-CoV-2*, связываясь с эпителиальными клетками полости носа, реплицируется, а основным рецептором как для *SARS-CoV-2*, так и *SARS-CoV* является

ангиотензинпревращающий фактор 2 (АПФ-2) [5]. Распространяясь по проводящим дыхательным путям, инфицированные эпителиальные клетки являются основным источником бета- и лямбда-интерферонов, и вирус формирует устойчивый врожденный иммунный ответ, следовательно, в мазках из носа или мокроте можно выявить как вирусы (*SARS-CoV-2*), так и ранние маркеры врожденного иммунного ответа [6].

Из-за снижения иммунного ответа и мукоцилиарного клиренса нарушается способность восстанавливать поврежденный эпителий, происходит быстрое распространение вируса в газообменные единицы легких, что обуславливает высокий риск заболеваемости у пожилых людей [7]. Проведенное T.T. Yao *et al.* исследование (2020) показало, что у пожилых пациентов, инфицированных COVID-19, отмечалось повышенное количество лейкоцитов и нейтрофилов, снижение лимфоцитов по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста. Выявляемое снижение лимфоцитов, по-видимому, связано с изменениями в анатомии легких

и атрофией дыхательной мускулатуры, что обуславливает изменения физиологических функций дыхательной системы: уменьшение просвета дыхательных путей, [8] резерва легких [9] и снижение функции защитного барьера [10]. Диссеминация вируса в легких, вызывающая диффузную интерстициальную и альвеолярную воспалительную экскузию, приводит к отеку, нарушению газообмена и гипоксии ЦНС, увеличивая бескислородный метаболизм в митохондриях клеток головного мозга, способствуя развитию инсульта, особенно у пациентов, имеющих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Вторичное поражение нервной системы при *SARS-CoV-2* возникает вследствие развития острого или подострого аутоиммунного процесса [11].

Известно, что вирус оказывает повреждающее влияние на лимфоциты, главным образом на Т-клетки [12]. Гипофункция Т- и В-клеток и чрезмерная продукция цитокинов второго типа у пожилых людей нарушает процесс подавления репликации вируса, способствуя более сильному врожденному ответу макроорганизма с устойчивым цитокиновым штормом и потенциально может привести к неблагоприятному исходу [13].

Следовательно, ослабление функции иммунной системы может быть основной причиной высокой смертности пожилых людей, инфицированных новой коронавирусной инфекцией [14].

Ряд исследований показывают, что COVID-19 чаще поражает мужчин, чем женщин [15], что подтверждается в исследовании S. Lusignan, J. Dorward *et al.* (2020) с соотношением 18,4 против 13,3% [16]. Такое гендерное преобладание мужчин, вероятно, связано с ролью половых гормонов и защитой X-хромосомы, играющей важную роль в адаптивном и врожденном иммунитете [17]. Мужской пол более подвержен тяжелому течению заболевания, необходимости в искусственной вентиляции легких и высокой смертности, что, возможно, связано с преобладанием у мужчин андрогенов и более низкой концентрации антител к патогенному агенту, чем у женщин [18]. Более высокому риску смертности также подвержены представители этнических меньшинств, азиаты и чернокожие в сравнении с пациентами белой расы [16].

Иммунитет к вирусу *SARS-CoV-2* включает как клеточно-опосредованные, так и гуморальные реакции, но его защитная роль от повторного инфицирования, а также окончательный клиренс вируса сомнительны [19].

Клинический спектр течения COVID-19 весьма широк: от бессимптомного течения вплоть до тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и отека легких, приводящих к полиорганной недостаточности и даже смерти [20]. К наиболее частым симптомам COVID-19 относятся лихорадка, одышка, кашель и миалгия [21]. Продолжающиеся научные исследования показывают, что пациенты также демонстрируют атипичные симптомы, влияющие на тяжесть и прогрессирование заболевания, включая головную боль, заложенность носа, диарею, потерю вкуса или запаха, сыпь и конъюнктивит [22].

Появляется все больше сведений о многоступенчатости повреждающего влияния COVID-19, утверждающих возможность вируса способствовать развитию полиорганной недостаточности, к которой относятся интерстициальная пневмония, спленомегалия, гемоглобинурийный нефроз,

гепатопатия, миопатия, цереброваскулярные нарушения и др [23].

Установить прямую причинно-следственную связь между COVID-19 и острым ишемическим инсультом, особенно при наличии множества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и других механизмов инсульта, таких как атеросклероз крупных артерий или кардиоэмболия, возникающая из-за фибрилляции предсердий, присутствующие у множества пациентов с COVID-19, является трудным [24]. К цереброваскулярным осложнениям COVID-19 можно отнести острое нарушение мозгового кровообращения, [25] судороги и энцефалопатию [26]. О неврологических проявлениях COVID-19, в частности инсульте, обычно сообщают на более позднем этапе течения заболевания [27]. Следует отметить, что COVID-19 может поражать как центральную нервную систему, так и периферическую, типичными симптомами поражения могут быть головная боль, вертиго, когнитивные нарушения, эпилепсия, острая цереброваскулярная атаксия, агевзия, аносмия и невралгия [28]. В ходе обследования и лечения ряда пациентов с диагнозом COVID-19 на момент постановки диагноза вместо типичных респираторных симптомов, таких как лихорадка и кашель, выявлялись только неврологические симптомы в виде неспецифических симптомов проявления COVID-19 – головной боли, вялости, нарушений ходьбы и недомогания, а также более тяжелых нарушений – васкулитов и (или) васкулопатий, венозных тромбозов, кровоизлияний, инфаркта мозга, реверсивных синдромов и других неврологических расстройств [29].

В исследовании, проведенном Mao *et al.* среди 214 пациентов с диагнозом COVID-19, у 78 выявлены неврологические расстройства: со стороны центральной нервной системы (ЦНС) – головная боль, головокружение, нарушение сознания, ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, острый геморрагический энцефалит, некротизирующая энцефалопатия, энцефалопатия критических состояний, таких как цитокиновая и гипокси-ишемическая, энцефалит, менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит, миелит, демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания головного мозга; со стороны периферической нервной системы – аносмия, агевзия, невропатическая боль, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера Фишера, ХВДП, краинальные мононевропатии; со стороны опорно-двигательного аппарата – мышечная боль с повышением уровня сывороточной креатинкиназы, воспалительные миопатии, миастенический криз, злокачественный синдром. Среди всех неврологических проявлений симптомы со стороны ЦНС были наиболее значимыми: так, из пяти пациентов с диагностированным ишемическим инсультом выжил только один [30]. В исследовании A. Mahammed *et al.* (2020) у 108 госпитализированных пациентов с COVID-19, по результатам нейровизуализации, острая ишемия головного мозга была выявлена в 31% случаев [31]. В ретроспективном исследовании 73 пациентов с COVID-19 с неврологическими симптомами у 23% был инфаркт мозга [32]. В отчете крупной медицинской системы Нью-Йорка 2020 года сообщается о 0,9% случаев острого ишемического инсульта (ОИИ) у 3556 госпитализированных пациентов с COVID-19 [33]. В исследовании G. Aggarwal *et al.* (2020) было описано, что проявление цереброваскулярной патологии в 2,5 раза повышает риск тяжелого течения патологического процесса у пациентов с инфекцией COVID-19 [30].

Помимо множественных описанных случаев возникновения острого ишемического инсульта в сочетании с COVID-19 у пожилых пациентов с установленными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, также представлены сведения о развитии данной патологии у лиц молодого возраста, не имеющих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Данные отчета D. E. Klein *et al.* (2020) подтверждают наличие цереброваскулярных осложнений новой коронавирусной инфекции у молодых людей, не имеющих факторов риска, с проявлением атипичной картины болезни и первичными цереброваскулярными синдромами [34]. Подтверждением цереброваскулярных осложнений при коронавирусной инфекции являются данные T.J. Oxley *et al.* (2020), свидетельствующие о семикратном увеличении частоты ишемического инсульта у пациентов в возрасте до 50 лет [35]. В работах S. Fridman *et al.* (2020) был проведен анализ факторов риска, частоты сопутствующих сосудистых заболеваний, подтипов, клинических характеристик и исходов у молодых пациентов (до 50 лет) с COVID-19, перенесших инсульт, в сравнении с пациентами среднего (50–70 лет) и пожилого (старше 70 лет) возраста. У пациентов в возрасте до 50 лет с ишемическим инсультом отмечалась самая низкая распространенность гипертонии, фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца по сравнению с другими возрастными группами. Почти у 50% пациентов в возрасте до 50 лет инсульт был выявлен до появления респираторных симптомов COVID-19 в сравнении с другими возрастными группами. Результаты этого исследования имеют важное клиническое значение и свидетельствуют, что в эпоху пандемии COVID-19 более молодые пациенты, поступающие в отделение неотложной помощи с острым нарушением мозгового кровообращения, должны быть обследованы на наличие SARS-CoV-2 даже при отсутствии конкретных типичных симптомов ковидной инфекции или независимо от отсутствия в анамнезе COVID-19 [36]. У пациентов до 50 лет с ишемическим инсультом был выявлен повышенный уровень сердечного тропонина (80,0%; $p = 0,046$), являющегося маркером острого или хронического повреждения миокарда, а также признаком риска инсульта [37]. Этому свидетельствует также результат исследования J. F. Scheitz *et al.* (2015), показавший повышение уровня тропонина у 80% лиц молодого возраста с ишемическим инсультом в сравнении с пациентами других возрастных групп (40%) [38]. Как известно, основной причиной кардиогенной эмболии у лиц молодого возраста являются поражение клапанов сердца (врожденные, приобретенные, искусственные клапаны), инфаркты миокарда, кардиомиопатии, опухоли сердца. Фибрилляция предсердий, как фактор риска, у таких пациентов встречается редко [39]. Из этого следует, что поражение сердца у лиц молодого возраста может быть потенциальным механизмом, связывающим COVID-19 с острым ишемическим инсультом, следовательно, такие осложнения COVID-19, как миокардит, аритмия и гипотония, могут способствовать гипоперфузии головного мозга и развитию острого ишемического инсульта [40]. Более редкой причиной инсульта у пациентов с COVID-19 является тромбоз экстракраниальных сонных артерий (M. F. Goldberg, *et al.*, 2020) [41]. Механизм тромбоза до сих пор до конца не изучен, предполагают, что процесс обусловлен нарушением регуляции каскада свертывания крови, эндотелиальной

дисфункцией и эндотелиитом [42]. Более того, гипоксемия, возникающая на фоне повышения вязкости крови и активации генов, которые опосредуют коагуляцию и фибринолиз, способствует развитию тромботических явлений [43].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19, в отличие от пациентов с более легкими формами, отмечено повышение уровня d-димера и продуктов распада фибрин/фибриногена (H. Han, L. Yang, *et al.*, 2020) [44]. Так, в работах S. T. Reddy, *et. al.* (2020) у 6 пациентов с ишемическим инсультом из 10 были обнаружены инсульты неустановленной этиологии, которые могут быть связаны с состоянием гиперкоагуляции, вызванной инфекцией COVID-19, сопровождающейся повышением уровня D-димера, лактат-дегидрогеназы и лимфопенией [45]. Развитие гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией COVID-19 повышает риск артериальной и венозной тромбоэмболии, венозного тромбоза, ДВС-синдрома, тромбоэмболии легочных артерий и инсульта [33]. По данным Яги и др. (2020), у 32 госпитализированных пациентов с положительным тестом на COVID-19 из 3556 был подтвержден криптогенный инсульт, почти половина которых (43,8%) были госпитализированы из-за инфаркта головного мозга, что еще раз свидетельствует о том, что развитие инсульта неизвестной этиологии, вероятно, связано с гиперкоагуляцией, вызванной инфекцией SARS-CoV-2 [46]. В исследовании A. E. Merkler *et al.* (2020) обследованы 1916 пациентов (средний возраст 64 года), которые были разделены на две группы: перенесшие COVID-19 в сочетании с ишемическим инсультом ($n = 31$) и перенесшие COVID-19 без цереброваскулярных осложнений ($n = 1885$). Среди причин цереброваскулярной патологии у пациентов с COVID-19 ведущее место занимает криптогенный инсульт (19,7–39,5%), в том числе у лиц молодого и среднего возраста. Выяснилось, что риск смертности среди пациентов с COVID-19 и ишемическим инсультом выше, чем у пациентов с COVID-19 без ишемического инсульта: 32 против 14% [47].

Коагулопатия при COVID-19 связана с выраженной воспалительной реакцией и воспалительным ответом, коррелирует с тяжестью и прогнозом COVID-19, что является существенным фактором риска инсульта у госпитализированных пациентов, предвещающий повышение смертности [48].

В когортном исследовании REGARDS (2019) отмечено значение уровня циркулирующего ИЛ-6, значительно увеличивающего риск инсульта и тяжести симптомов COVID-19 независимо от наличия предрасполагающих факторов [49]. Повышенный уровень интерлейкина-6 может играть ключевую роль в патогенезе заболевания у пациентов с COVID-19 в сочетании с инсультом, что определяет значимость провоспалительных антител к рецепторам интерлейкина в качестве потенциального варианта в лечении определенной группы пациентов [50].

Результаты многочисленных исследований утверждают, что одним из важных факторов развития ишемического инсульта у лиц молодого возраста являются обменные нарушения гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению эндотелия и усиливает протромботическую тенденцию, способствуя развитию церебральной сосудистой окклюзии или стенозу, тромбозу и ишемии головного мозга [51, 52, 53].

В отличие от инсультов, обусловленных поражением артерий головного мозга при ковидной инфекции, значительно (0,5–1,0%) реже возникает инсульт, связанный с тромбозом венозных синусов головного мозга, корелирующий с тяжелой формой COVID-19 [54]. У пациентов с церебральным венозным тромбозом выявляются генетическая предрасположенность к тромбофилии, дефицит протеина C, S и антитромбина III, лейденский фактор V и мутации гена протромбина G20210A. Мутации этих генов тромбофилии являются дополнительным фактором развития инсультов. Выявление у молодых пациентов с инсультом данных мутаций, ассоциирующихся с тромбофилией, необходимо проводить, если в анамнезе имеются тромбозы и наследственная предрасположенность [55]. Генетические факторы риска тромбоза в сочетании с активацией тромбоцитарного гемостаза у пациентов с наличием патологической извитости магистральных артерий головы повышают риск тромбообразования, способствуя развитию цереброваскулярных нарушений [56]. Следовательно, клиницисты должны опасаться, что тромботические последствия, такие как инсульт, могут наблюдаться как на ранней, так и на поздней фазах инфекции [57].

Помимо того что COVID-19 ассоциирован с нарушением коагуляции, повышением D-димера, воспалением сосудистой стенки, нарушением обмена гомоцистеина, повышением уровня интерлейкинов, факторами риска тромбоза, данные научно-исследовательского центра (Н. И. Долгова и др., 2020) утверждают, что в развитии цереброваскулярных осложнений важная роль принадлежит также психосоматическим факторам, так как боязнь заразиться способствует повышению артериального давления, вызывая спазм сосудов, в том числе головного мозга, тем самым повышается риск развития сосудистых осложнений [58].

Вследствие развития цереброваскулярных нарушений ухудшается качество жизни не только заболевшего, но и всей его семьи, так как, помимо колossalных моральных страданий, требуются также материальные расходы, связанные с лечением, реабилитацией и уходом. Все это указывает на необходимость повышения эффективности лечения и снижения затрат при ведении пациентов с цереброваскулярными расстройствами [59]. При коррекции цереброваскулярных нарушений наибольший интерес представляют препараты с комплексным действием, влияющие одновременно на несколько основных звеньев патологического процесса, одним из них является Семакс.

Семакс представляет собой синтетический пептид, являющийся аналогом фрагмента АКТГ_{4–10} (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), полностью лишенный гормональной активности и имеющий нейропротективный, нейрометаболический, антиоксидантный, ноотропный, нейротрофический, антиастенический и, что особенно важно, антитромботический эффекты. Препарат обладает фибринодеполимеризационной и антикоагулянтной активностью, активирует тканевой активатор плазминогена и снижает агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, подробное изучение патологического влияния новой коронавирусной инфекции на развитие цереброваскулярной патологии, с учетом клинически значимых лабораторных показателей, генетических факторов свертывающей системы крови, активации тромбоцитарного

гемостаза на фоне факторов риска, способствующих возможному стремительному развитию цереброваскулярных осложнений у лиц молодого и среднего возраста на фоне коронавирусной инфекции, позволит обеспечить раннюю диагностику, профилактику и своевременную целенаправленную коррекцию цереброваскулярных нарушений.

Список литературы / Reference

- Mohammad-Rafi B, Ahmadreza E, Zahra K, Nasrin Sh, Parisa Z, Hamed D. Epidemiological and clinical aspects of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak based on global data: A review article. *Journal of Health Sciences & Surveillance System*. 2020; 8: (3): 100–104. DOI: 10.30476/jhss.2020.86851.1102.
- W. Guan., Z. Ni., Yu Hu., W. Liang. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* April 30, 2020382 (18): 1708. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Sahin A., Erdogan A., Mutlu Agaoglu P., Diner Y., Cakirci A., Senel M., Okyay R., Tasdogan A. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *EJMO*. 2020; 4 (1): 1–7. DOI: 10.14744/ejmo.2020.12220.
- Cowling Benjamin J., Leung Gabriel M. Epidemiological research priorities for public health control of the ongoing global novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Euro Surveill*. 2020; 25 (6). DOI: 10.2807/1560–9719.
- Yushan Wan., Jian Shang., Rachel Graham., Ralph S., Fang Li. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology* Mar 2020, 94 (7): e00127–20; DOI: 10.1128/JVI.00127–20.
- Hancock A.S., Stairker C.J., Boesteanu A.C., Monzón-Casanova E., Lukasiak S., Mueller YM., Stubbs AP., García-Sastre A., Turner M., Katsikis PD. Transcriptome Analysis of Infected and Bystander Type 2 Alveolar Epithelial Cells during Influenza A Virus Infection Reveals In Vivo Pathway Downregulation. *J Virol*. 2018 Oct 12; 92 (21): e01325–18. DOI: 10.1128/JVI.01325–18.
- Ho J.C., Chan K.N., Hu W.H., Lam W.K., Zheng L., Tipoe G.L., Sun J., Leung R., Tsang KW. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar; 163 (4): 983–8. DOI: 10.1164/ajrccm.163.4.9909121.
- Yao T.T., Qian J.D., Zhu W.Y., Wang Y., Wang G.Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020 Jun; 92 (6): 556–563. DOI: 10.1002/jmv.25729.
- Zuo M.Z., Huang Y.G., Ma W.H., Xue Z.G., Zhang J.Q., Gong Y.H., Che L. Chinese Society of Anesthesiologist Task Force on Airway Management, Airway Management Chinese Society of Anesthesiology Task Force on Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically Ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Chin Med Sci J*. 2020 Feb; 35 (2): 105–9. DOI: 10.24900/003724.
- Xu J., Zhao S., Teng T., Abdalla AE., Zhu W., Xia L., Wang Y., Guo X. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. 2020 Feb 22; 12 (2): 244. DOI: 10.3390/v12020244.
- Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul; 87: 18–22. DOI: 10.1016/j.bbbi.2020.03.031.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.
- Opal S.M., Girard T.D., Ely E.W. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15; 41 Suppl 7: S504–12. DOI: 10.1086/432007.
- Shi P., Ren G., Yang J., Li Z., Deng S., Li M., Wang S., Xu X., Chen F., Li Y., Li C., Yang X., Xie Z., Wu Z., Chen M. Clinical characteristics of imported and second-generation coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in Shaanxi outside Wuhan, China: a multicentre retrospective study. *Epidemiol Infect*. 2020 Sep 30; 148: e238. DOI: 10.1017/S0950268820002332.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie E., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao J., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Simon de L., Jienchi D., Ana C., Nicholas J. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*. Volume 20, Issue 9, 2020, Pages 1034–1042. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30371-6.
- Hassan S.A., Sheikh F.N., Jamal S., Ezeb J.K., Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2020 Mar 21; 12 (3): e7355. DOI: 10.7759/cureus.7355.
- Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., Schenck E.J., Chen R., Jabri A., Sattin M.J., Campion T.R., Nahid M., Ringel J.B., Hoffman K.L., Alshak M.N., Li H.A., Wehmeyer G.T., Rajan M., Reshetnyak E., Hupert N., Horn E.M., Martinez F.J., Gulick R.M., Safford M.M. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11; 382 (24): 2372–2374. DOI: 10.1056/NEJM2010419.
- Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I., Mateus J., Dan J.M., Moderbacher C.R., Rawlings S.A., Sutherland A., Premkumar L., Jadi R.S., Marrama D., de Silva A.M., Frazier A., Carlin A.P., Greenbaum J.A., Peters B., Kramer F., Smith D.M., Croft S., Sette A. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020 Jun 25; 181 (7): 1489–1501. e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
- Singhal A. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020 Apr; 87 (4): 281–286. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.
- Adhikari S., Sasmida Poudelet et al. "Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review." *Infectious diseases of poverty* vol. 9, 1 29. 17 Mar. 2020, DOI: 10.1186/s40249-020-00646-x.
- Mukherjee S., Shreyas., Kalipada Pahan. "Is COVID-19 Gender-sensitive?" *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on Neuroimmunopharmacology* vol. 16, 1 (2021): 38–47. DOI: 10.1007/s11481-020-09974-z.
- Вознюк И.А., Ильина О.М., Коломенцев С.В. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; 4 (98): 90–98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98>.

- Voznjouk I.A., Illyina O.M., Kolomentsev S.V. Ischemic Stroke as a Clinical Form and Pathogenetic Model in the Structure of Central Nervous System Lesions in COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; 4 (98): 90–98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98>
24. Tiwari A., Berekashvili K., Vulkanov V., Agarwal S., Khaneja A., Turkel-Parella D., Liff J., Farkas J., Nandakumar T., Zhou T., Frontera J., Kahn D.E., Kim S., Humbert K.A., Sanger M.D., Yaghi S., Lord A., Arcot K., Dmytriw A.A. Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke in SARS-CoV-2 Patients in a Cohort of New York City Hospitals. *Front Neurol*. 2020 Sep 17; 11: 1004. DOI: 10.3389/fneur.2020.01004.
25. Khattar N.K., Sharma M., McCallum A.P., Oxford B.G., Zeb H., Suliman S.A., Sieg E.P., Mocco J., Neimat J.S., Zemmar A. Infracranial hemorrhage in a young COVID-19 patient. *Interdiscip Neurosurg*. 2020 Dec; 22: 100878. DOI: 10.1016/j.inat.2020.100878.
26. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
27. Pleasure S.J., Green A.J., Josephson S.A. The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1; 77 (6): 679–680. DOI: 10.1001/jamaneurol.28. Niazkar H.R., Zibaei B., Nasimi A., Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurology*. 2020 Jul; 41 (7): 1667–1671. DOI: 10.1007/s10072-020-04486-3.
29. Wang H-Y., Li X-L., Yan Z-R., Sun X-P., Han J., Zhang B-W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. January 2020. DOI: 10.1177/1756286420917830
30. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
31. Mahammadi A., Saba L., Vagal A., et al. Imaging of Neurologic Disease in Hospitalized Patients with COVID-19: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 Nov; 297 (2): E270–E273. DOI: 10.1148/radiol.2020201933.
32. Chougat L., Shor N., Weiss N., Galanau D., Leclercq D., Mathon P., Belkacem S., Ströer S., Burrel S., Boutelleau D., Demoule A., Rosso C., Delorme C., Seilhean D., Dormont D., Morawiec E., Raux M., Demeret S., Gerber S., Trunet S., Similowski T., Degos V., Rufat P., Corvol J.C., Leheny S., Pyatigorskaya N.; CoCo Neurosciences Study Group. Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations. *Radiology*. 2020 Dec; 297 (3): E313–E323. DOI: 10.1148/radiol.2020202422.
33. Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K., Henninger N., Trivedi T., Lillemoe K., Alam S., Sanger M., Kim S., Scher E., Dehkharghani S., Wachs M., Tanweer O., Volpicelli F., Bosworth B., Lord A., & Frontera J. (2020). SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*, 51 (7), 2002–2011. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030335>
34. David E. Klein., Richard Libman., Claudia Kirsch and Rohan Arora. Cerebral Venous Thrombosis: Atypical Presentation of COVID-19 in the Young. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 29, Issue 12, December 2020, Pages 105222. doi. org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989.
35. Oxley T. J. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: e60. DOI: 10.1056/NEJMco2009787.
36. Friedman S., Bres Bullrich M., Jimenez-Ruiz A., Costantini P., Shah P., Just C., Vela-Duarte D., Linfante I., Sharifi-Razavi A., Karimi N., Bagur R., Debicki D.B., Gofson T.E., Steven D.A., Sposato L.A. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020 Dec 15; 95 (24): e3373–e3385. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010851.
37. McCarthy C.P., Raber I., Chapman A.R., Sandoval Y., Apple F.S., Mills N.L., Januzzi J.L. Jr. Myocardial Injury in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Practical Approach for Clinicians. *JAMA Cardiol*. 2019 Oct 1; 4 (10): 1034–1042. DOI: 10.1001/jamacardio.
38. Scheit J.F., Nolte C.H., Laufs U., Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Apr; 46 (4): 1132–40. DOI: 10.1161/strokeaha.114.007858.
39. Хаханова О.Н., Скорокходов А.П., Куташов В.А., Ульянова О.В. Кардиоэмболический инсульт: факторы риска, прогноз, вторичная профилактика. Саратовский научно-медицинский журнал. 13 (1), 187–192.
- Khakhanova O.N., Skorokhodov A.P., Kutashov V.A., Ulyanova O.V. Cardioembolic stroke: risk factors, forecast, secondary prevention. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 187–192.
40. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 May; 31 (5): 1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479.
41. Goldberg M.F., Goldberg M.F., Cerejo R., Tayal A.H. Cerebrovascular Disease in COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jul; 41 (7): 1170–1172. DOI: 10.3174/ajnr.A6588.
42. Dimitrios G., Ioannis A., Panagiota G. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*. 2020. Volume 127, 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.07.013.
43. Gupta N., Zhao Y.Y., Evan C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019 Sep; 181: 77–83. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
44. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J., Liu X.H., Zhu C.L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58 (7): 1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
45. Tan L., Wang Q., Zhang D., Ding J., Huang Q., Tang Y.Q., Wang Q., Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27; 5 (1): 33. DOI: 10.1038/s41392-020-0148-4.
46. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J. Med*. 2020 Jun 4; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMca2008597.
47. Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., Schenck E.J., Goyal P., Bruce S.S., Kahan J., Lansdale K., LeMoss N.M., Murthy S.B., Stieg P.E., Fink M.E., Iadecca C., Segal A.Z., Cusick M., Campion T.R. Jr., Diaz I., Zhang C., Navi B.B. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*. 2020 Jul 2; 77 (11): 1–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
48. Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J., Sanelli P., Filippi C.G., Gribko M., Pacia S.V., Kuzniecky R.I., Najjar S., Azhar S. Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke*. 2020 Sep; 51 (9): e227–e231. DOI: 10.1161/strokeaha.120.031265.
49. Jenny N.S., Callas P.W., Judd S.E., McClure L.A., Kissela B., Zaki N.A., Cushman M. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort. *Neurology*. 2019 May 14; 92 (20): e2372–e2384. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007416.
50. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020 Jul; 92 (7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
51. Панкова Е.Д. Особенности развития ишемического инсульта у пациентки молодого возраста [клинический случай]. Е.Д. Панкова, С. С. Бойко. Вестник СМУС74. 2016. №. 3. С. 54–58.
- Pankova Ye. D. *Peculiarities of ischemic stroke in young female patient (clinical case)*. Ye. D. Pankova, S. S. Boiko. Bulletin SMUS74. 2016. No 3. P. 54–58.
52. Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Л. А. Калашникова, А. А. Добрынина, Н. А. Павлова. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. №. 3. С. 4–8.
- Dobrynnina L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. *Ischemic stroke at a young age*. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov. 2011. V. 111. No. 3. P. 4–8.
53. Чев А.П. Особенности клиники и диагностики тромбозов церебральных сосудов: свт. Первый С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И.П.Павлова. 2015. С. 20.
- Chev A.P. *Features of the clinic and diagnosis of thrombosis of cerebral vessels: abs. First St. Petersburg State Med. Univ.n.a. acad. Pavlov*. 2015. P. 20.
54. Garaci F., Di Giuliano F., Picchi E., Da Ros V., Floris R. Venous cerebral thrombosis in COVID-19 patient. *J Neural Sci*. 2020; 414: 116871. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116871.
55. Куташов В.А. Неврологические проявления у больных с антифосфолипидным синдромом. В.А. Куташов. Учебно-методические рекомендации. Воронеж: ВГМУ, 2016. 92 с.
- Kutashov V.A. *Neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome*. V.A. Kutashov. Educational and methodical recommendations. Voronezh: VSMU, 2016. P. 92.
56. Туаршева С.М. Определение факторов риска тромбоза и состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов с патологической извитостью магистральных артерий головы. Е.Г. Ключева, В.В. Голдобин. Актуальные проблемы медицины. 2011. № 4. С. 99.
- Tuarsheva S.M. *Determination of risk factors for thrombosis and the state of platelet hemostasis in patients with pathological tortuosity of the main arteries of the head*. E. G. Klocheva, V. V. Goldobin. Actual problems of medicine. 2011. No. 4. P. 99.
57. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul; 18 (7): 1559–1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
58. Долгова Н.И. Особенности течения и лечения инсультов при COVID-19. Н.И. Долгова. Вселенная мозга. 2020. № 4. С. 32–34.
- Dolgova N.I. *Features of the course and treatment of strokes with Covid-19*. N.I. Dolgova. Universe of the brain. 2020. No. 4. P. 32–34.
59. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. РМЖ. 2009; 4: 261–266.
- Putilina M.V. *Features of combined neuroprotective therapy for acute disorders of cerebral circulation*. Breast cancer; 2009, 4: 261–266.

Статья поступила / Received 31.03.21
Получена после рецензирования / Revised 05.04.21
Принята к публикации / Accepted 16.04.21

Сведения об авторах

Олимова Фарахноз Зафаровна, аспирант кафедры.
E-mail: farahnoz.zafarovna1994@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2239-0073

Ключева Елена Георгиевна, д.м.н. проф. кафедры. E-mail: klocheva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6814-0454

Лобзин Сергей Владимирович, д.м.н. проф., зав. кафедрой. E-mail: lobzin@szgmu.ru. ORCID: 0000-0002-3272-7293

Голдобин Виталий Витальевич, д.м.н., доцент кафедры. E-mail: vitalii.goldobin@szgmu.ru. ORCID: 0000-0001-9245-8067

Партави Мухиддин С., аспирант кафедры. E-mail: partavi.muhiddin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7358-9691

Кафедра неврологии имени академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Олимова Фарахноз Зафаровна.
E-mail: farahnoz.zafarovna1994@gmail.com.

Для цитирования: Олимова Ф.З., Ключева Е.Г., Лобзин С.В., Голдобин В.В., Партафи М.С. Цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции у лиц молодого и среднего возраста. Медицинский алфавит. 2021; [14]: 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-14-21-25>.

About authors

Olimova Farakhnoz Z., post-graduate student.
E-mail: farahnoz.zafarovna1994@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2239-0073

Klochova Elena G., DM Sci, prof. E-mail: klocheva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6814-0454

Lobzin Sergey V., DM Sci, prof., head of dept. E-mail: lobzin@szgmu.ru. ORCID: 0000-0002-3272-7293

Goldobin Vitaliy V., DM Sci, associate prof. E-mail: vitalii.goldobin@szgmu.ru. ORCID: 0000-0001-9245-8067

Partavi Mukhiddin S., post-graduate student. E-mail: partavi.muhiddin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7358-9691

Department of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Olimova Farakhnoz Z.
E-mail: farahnoz.zafarovna1994@gmail.com.

For citation: Olimova F.Z., Klochova Ye.G., Lobzin S.V., Goldobin V.V., Partavi M.S. Cerebrovascular complications of novel coronavirus infection in young and middle-aged people. Medical alphabet. 2021; [14]: 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-14-21-25>.