

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.1:616.98

Особенности этиопатогенетических факторов и течения геморрагического инсульта, ассоциированного с COVID-19

Л. Б. Новикова¹, Р. Ф. Латыпова¹, А. И. Новиков²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

² Бюджетное учреждение «Нижневартовская городская поликлиника», Нижневартовск, Россия

Контактная информация:

Новикова Лилия Бареевна,
ФГБОУ ВО БГМУ,
ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450000.
E-mail: novicova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
18.08.21 и принята к печати 12.09.21.

Резюме

Острый инсульт является высокоспецифичным неврологическим симптомом в острой фазе COVID-19. Геморрагический инсульт (ГИ) — нечастое, но жизнеугрожающее осложнение COVID-19. **Цель исследования** — анализ этиопатогенетических факторов и течения ГИ, ассоциированного с COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 27 историй болезни пациентов с ГИ, ассоциированным с COVID-19 (основная группа), и 14 историй болезни пациентов с ГИ (контрольная группа). У пациентов основной группы COVID-19 подтвержден методом полимеразной цепной реакции. ГИ развивался как в дебюте у 10 (37,04 %) пациентов, так и на фоне COVID-19 через 4–16 дней у 17 (62,96 %) пациентов. **Результаты.** Проведенное нами исследование свидетельствует о значительных различиях в показателях состояния сердечно-сосудистой, особенно артериального давления (АД), дыхательной систем, лабораторных данных, нейровизуализационной картины у больных основной и контрольной групп. В развитии ГИ, ассоциированного с COVID-19, значительную роль играют коагулопатия, тромбоцитопения, гипоксия, наличие почечно-печеночной недостаточности, в отличие от классического ГИ (без COVID-19), где большую значимость имеет гипертоническая болезнь. В то же время в основной группе показатели АД были ниже и соответствовали гипертонической болезни 1-й степени. **Заключение.** Выявленные нами особенности этиопатогенетических механизмов и течения ГИ, ассоциированного с COVID-19, требуют дифференцированной и патогенетически обоснованной терапии по сравнению с ГИ без COVID-19.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, COVID-19, этиопатогенез, коагулопатия, гипоксия, гипертоническая болезнь

Для цитирования: Новикова Л. Б., Латыпова Р. Ф., Новиков А. И. Особенности этиопатогенетических факторов и течения геморрагического инсульта, ассоциированного с COVID-19. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):662–670. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-662-670

Etiopathogenetic factors and the course of hemorrhagic stroke associated with COVID-19

L. B. Novikova¹, R. F. Latypova¹, A. I. Novikov²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Nizhnevartovsk City Polyclinic, Nizhnevartovsk, Russia

Corresponding author:

Liliia B. Novikova,
Bashkir State Medical University,
3 Lenina street, Ufa, 450000 Russia.
E-mail: novikova@inbox.ru

Received 18 August 2021;
accepted 12 September 2021.

Abstract

Background. Acute stroke is a highly specific neurological symptom in the acute phase of COVID-19. Hemorrhagic stroke (HS) is an infrequent, but life-threatening complication of COVID-19. **Objective.** To analyze etiopathogenetic factors and the course of HS associated with COVID-19. **Design and methods.** A retrospective analysis of 27 medical histories of patients with HS associated with COVID-19 (the main group) and 14 medical histories of patients with HS not related to COVID-19 (the control group) was performed. In the main group, COVID-19 was confirmed by the positive polymerase chain reaction method. HS developed before COVID-19 symptoms in 10 (37,04%) patients and after 4–16 days of COVID-19 symptoms onset in 17 (62,96%) patients. **Results.** Our study indicates significant differences in blood pressure (BP), respiratory system parameters, laboratory data, neuroimaging data in patients of the main and control groups. Coagulopathy, thrombocytopenia, hypoxia, and the renal and hepatic failure play a significant role in the development of HS associated with COVID-19 compared to the classic HS (without COVID-19), where hypertension seems to be the important. At the same time BP is significantly lower in the main group. **Conclusions.** The etiopathogenetic factors and the course of HS associated with COVID-19 require pathogenetically different therapy compared to HS without COVID-19.

Key words: hemorrhagic stroke, COVID-19, etiopathogenesis, coagulopathy, hypoxia, hypertension

For citation: Novikova LB, Latypova RF, Novikov AI. Etiopathogenetic factors and the course of hemorrhagic stroke associated with COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):662–670. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-662-670

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения — актуальная медико-социальная проблема в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью [1]. Острый инсульт является высокоспецифичным неврологическим симптомом в острой фазе COVID-19 [2]. Геморрагический инсульт (ГИ) — нечастое, но жизнеугрожающее осложнение COVID-19 [3, 4]. Риск возникновения ГИ у пациентов с COVID-19 варьирует от 0,14% до 0,86% [5]. Этот показатель превышает общемировую заболеваемость ГИ, которая составляет 24,6 на 100 000 человек в год или 0,0246% [5]. Имеются единичные публикации об этиопатогенезе ГИ

с COVID-19 [2, 3, 6]. В работе А. Квернланд и соавторов (2020) наиболее распространенной причиной ГИ, ассоциированного с COVID-19, была коагулопатия в 73,7% случаев [7]. Согласно данным R. Beyrouti (2020), коагулопатия была причиной ГИ в 51% случаев COVID-19 [8]. Состояние гипоксии у пациентов с дыхательной недостаточностью может также индуцировать нарушение гематоэнцефалического барьера, тем самым пациенты становятся более восприимчивыми к ГИ [4]. Последующие воздействия гипоксии и воспаления могут привести к эндотелиальной дисфункции [4]. J. Conklin и соавторы (2020) наблюдали пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых при проведении магнитно-

резонансной томографии головного мозга были обнаружены микрокровоизлияния в мозолистом теле, в субкортикальных областях и в глубинных отделах белого вещества [9]. У пациентов с COVID-19 локализация микрокровоизлияний не отличалась по анатомическому распределению у пациентов с дыхательной недостаточностью и сепсисом, не обусловленных COVID-19 инфекцией, что, возможно, указывает на потенциальную роль церебральной гипоксии в поражении головного мозга при тяжелом COVID-19 [9]. Недостаточное количество публикаций, различие полученных результатов ГИ с COVID-19 послужили основанием для данного исследования.

Цель исследования — анализ этиопатогенетических факторов и течения ГИ, ассоциированного с COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 27 историй болезни пациентов с ГИ, ассоциированным с COVID-19 (основная группа), и 14 историй болезни пациентов с ГИ без COVID-19 (контрольная группа). У пациентов основной группы COVID-19 подтвержден методом полимеразной цепной реакции. ГИ развивался как в дебюте у 10 (37,0%) пациентов, так и на фоне COVID-19 через 4–16 дней у 17 (63,0%) пациентов, что согласуется с литературными данными. Согласно I. Cheruiyot и соавторам (2020), интервал между возникновением респираторных симптомов и постановкой диагноза ГИ варьировал от 2 до 25 дней [5]. По данным R. Beyrouti (2020), интервал составил от 5 до 20 дней, а манифестация с ГИ без признаков COVID-19 была у 23% пациентов [8]. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила в основной группе $10,41 \pm 6,72$ дней, в контрольной — $14,43 \pm 7,22$ дней ($p = 0,084$). Всем больным проводились клинико-инструментальные, лабораторные, нейровизуализационные исследования согласно стандартам. Оценка уровня сознания проводилась по шкале Глазго, оценка степени тяжести инсульта — по шкале инсульта Национального института здоровья (the National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS). Для оценки функционального исхода использовалась модифицированная шкала Рэнкин.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excell 2007, SPSS v.26. Для описания числовых характеристик признаков для выборок, для которых гипотеза нормальности не выполняется, использовались медиана и межквартильный размах (Me [$Q1$; $Q3$]), для нормально распределенных выборок — среднее и стандартное

отклонение $M(SD)$. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью критерия Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, а также t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При анализе номинальных переменных использовались критерии χ^2 -квадрат Пирсона и Фишера. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

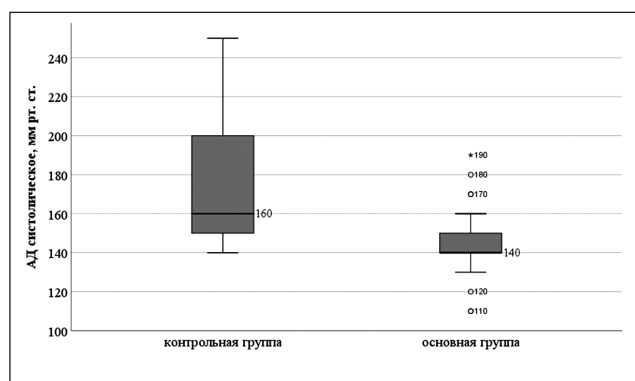
Результаты

По гендерному типу в основной группе пациентов лица женского пола составили 15 (55,6%), мужского — 12 (44,4%). В контрольной группе соотношение мужчин и женщин 1:1. Согласно классификации ВОЗ: до 44 лет в основной группе 1 (3,7%) пациент, в контрольной — 1 (7,1%); от 45 до 59 лет в основной группе 2 (7,4%) пациента, в контрольной — 4 (28,6%); от 60 до 74 лет в основной группе 16 (59,3%) пациентов, в контрольной — 4 (28,6%); от 75 до 90 лет в основной группе 7 (25,9%) пациентов, в контрольной — 5 (35,7%); старше 91 года в основной группе 1 (3,7%) пациент, $p = 0,164$. Средний возраст в основной группе составил $67,7 \pm 12,16$ года (95-процентный доверительный интервал (ДИ): 62,89–72,51 года), а в контрольной 65,71 $\pm$ 14,1 года (95% ДИ: 57,57–73,86 года, $p = 0,641$).

Лекарственный анамнез. В основной группе прием антигипертензивных препаратов в анамнезе отмечен у 12 (44,4%) пациентов, а в контрольной группе у 2 (14,3%) пациентов, $p = 0,039$. Прием антиагрегантов в анамнезе в основной группе у 1 (3,7%) пациента, а в контрольной у 4 (28,6%) пациентов, $p = 0,042$. Антикоагулянтная терапия в основной группе в анамнезе отмечена у 2 (7,4%) пациентов, в контрольной группе у 1 (7,1%) пациента, $p = 1$.

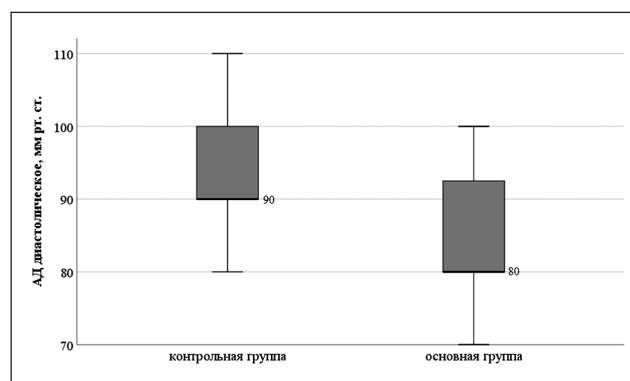
По уровню сознания по шкале Глазго в основной группе большую долю составили пациенты в оглушении — 11 человек (40,7%), в контрольной группе — в ясном сознании — 6 человек (42,9%), $p = 0,895$. В основной группе при поступлении тяжелая степень тяжести наблюдалась у 20 (74,1%) пациентов, а в контрольной группе — у 9 (64,3%), $p = 0,719$. По данным NIHSS, в основной группе преобладали пациенты с инсультом средней степени тяжести — 12 (44,4%) и крайне тяжелой степени тяжести — 10 (37,0%) (19 [12–25] баллов), а в контрольной группе преимущественно преобладали пациенты с инсультом средней степени тяжести у 10 (71,4%) пациентов (11,5 [7–18] баллов), $p = 0,063$. Согласно модифицированной шкале Рэнкин, в обеих группах преобладали пациенты с крайне тяжелым нарушением жизнедеятельности: в основной группе 17 (63,0%) пациентов (5 [4–5] баллов), а в контрольной 9 (64,3%) пациентов (5 [4–5] баллов), $p = 0,881$.

Рисунок 1. Сравнение систолического артериального давления в основной и контрольной группах



Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Сравнение диастолического артериального давления в основной и контрольной группах



Примечание: АД — артериальное давление.

Объективный статус. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем: частота сердечных сокращений при поступлении в основную группу составила 78 [71–85] уд/мин, в контрольной — 77,5 [70–88,25] уд/мин, $p = 0,903$. Характеристика артериального давления (АД) у пациентов при поступлении представлена в таблице 1. Исходя из представленной таблицы, доля пациентов в основной группе с нормальным систолическим АД и гипертензией 1-й степени имела статистически значимые различия по сравнению с группой контроля, где преобладали пациенты с гипертензией 2-й и 3-й степени ($p = 0,015$). Выявленные различия объяснялись существенно более высокой долей пациентов с гипертензией 3-й степени в контрольной группе (66,7%) по сравнению с пациентами в основной группе (33,3%, $p = 0,02$). Сила связи между группами и систолическим АД была относительно сильная ($V = 0,54$). Также бы-

ли установлены статистически значимые различия диастолического АД между группами ($p = 0,014$). Выявленные различия объяснялись существенно более высокой долей пациентов в основной группе с нормальным диастолическим АД (87,5%) по сравнению с группой контроля (12,5%, $p = 0,019$) и высокой долей пациентов с гипертензией 1-й степени в группе контроля (57,1%) по сравнению с основной группой (42,9%, $p = 0,025$). Сила связи между группами и диастолическим АД была относительно высокая ($V = 0,53$). В основной группе систолическое и диастолическое АД при поступлении были ниже, чем в контрольной группе (рис. 1 и 2). Частота дыхания при поступлении в основную группу — 19 [17–20] уд/мин, в контрольной — 17 [17–18] уд/мин, $p = 0,039$. Сатурация кислорода при поступлении в основную группу — 94 [89–96]%, в контрольной — 98 [97–98]%, $p < 0,001$.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

Показатель	ГИ	ГИ + COVID-19	p-значение
АД систолическое, мм рт. ст.	160 [150–205]	140 [140–150]	0,001
АД диастолическое, мм рт. ст.	90 [90–100,75]	80 [80–95]	0,067
1. АД систолическое норма	0	3 (100%)	$p = 0,015$ $p4 = 0,02$
2. Высокое нормальное	0	3 (100%)	
3. Гипертензия 1-й степени	4 (20%)	16 (80%)	
4. Гипертензия 2-й степени	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
5. Гипертензия 3-й степени	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
1. АД диастолическое норма	2 (12,5%)	14 (87,5%)	$p = 0,014$ $p1 = 0,019$ $p3 = 0,025$
2. Высокое нормальное	0	1 (100%)	
3. Гипертензия 1-й степени	8 (57,1%)	6 (42,9%)	
4. Гипертензия 2-й степени	2 (25%)	6 (75%)	
5. Гипертензия 3-й степени	2 (100%)	0	

Примечание: ГИ — геморрагический инсульт; АД — артериальное давление.

Инструментальные данные. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга, преобладали внутримозговые гематомы (ВМГ) в основной группе у 25 (92,6%) пациентов, а в контрольной группе — у 13 (92,9%) пациентов. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) в основной группе у 2 (7,4%) пациентов, в контрольной группе — у 1 (7,1%) пациента. Среди ВМГ преобладали пациенты с субкортикальным типом в основной группе у 14 (56%) пациентов, а в контрольной — у 5 (38,5%) пациентов. На втором месте путамеальные ВМГ в основной группе у 6 (24%), а в контрольной группе у 1 (15,4%) пациента. Смешанный тип ВМГ в основной группе был у 1 (4%) пациента, а в контрольной у 5 (38,5%) пациентов. Таламические гематомы в основной группе у 3 (12%), а в контрольной группе — у 2 (15,4%) пациентов. В основной группе был 1 (4%) пациент со стволовой ВМГ. Согласно представленным данным, частота смешанного типа ВМГ была статистически значима в сравнении основной и контрольной групп ($p = 0,006$). По данным КТ, объем ВМГ в основной группе составил 22 [7,25–44] см³, в контрольной — 24 [3,25–54,5] см³ ($p = 0,98$). В обеих группах преобладали пациенты с объемом ВМГ до 20 см³: в основной группе 12 (48%), в контрольной группе — у 5 (38,5%) пациентов. Объем ВМГ от 20 до 40 см³ в основной группе у 6 (24%) пациентов против 4 (30,8%) в контрольной группе. С объемом ВМГ 40–60 см³ у 4 (16%) пациентов основной группы и у 2 (15,4%) пациентов контрольной группы. Объем 60–80 см³ — в основной группе у 2 (8%) пациентов, а в контрольной группе отсутствовал. Объем больше 80 см³ в основной группе у 1 (4%) и у 2 (15,4%) пациентов в группе контроля. Также, по данным КТ головного мозга, в основной группе преобладали отек головного мозга у 16 (59,3%) пациентов, а в контрольной группе — у 5 (35,7%) ($p = 0,197$), дислокационный синдром в основной группе у 14 (51,9%) пациентов, а в контрольной у 6 (42,9%) ($p = 0,744$), компрессия желудочков в основной группе у 5 (18,5%), а в контрольной — у 2 (7,4%) ($p = 1$). По данным КТ-ангиографии, аневризмы сосудов головного мозга в основной группе были у 2 (7,4%), а в контрольной — у 1 (7,1%) пациента.

При поступлении у 25 (92,6%) больных основной группы была внебольничная вирусная пневмония, подтвержденная нейровизуализационными данными (КТ легких) с типичными признаками «матового стекла», из которых вирусно-бактериальная пневмония была у 16 (59,3%) больных. Согласно «эмпирической» визуальной шкале распространенности вирусной пневмонии, на КТ легких в основной группе преобладало поражение, соответствующее

КТ-1 (распространенность менее 25% объема легких) у 12 (44,4%) пациентов и КТ-2 (распространенность 25–50% объема легких) у 9 (33,3%) пациентов. По степени тяжести пневмонии в основной группе диагностирована пневмония средней степени тяжести у 17 (63,0%) пациентов и тяжелой степени тяжести у 7 (25,9%) пациентов. В контрольной группе пневмония бактериальной этиологии была у 6 (42,9%) больных средней степени тяжести. Двусторонняя пневмония в основной группе была у 19 (70,4%), а в контрольной группе — у 5 (35,7%) больных, $p = 0,019$. На аппарате искусственной вентиляции легких в основной группе было 6 (22,2%) больных, а в контрольной группе — 9 (64,3%) больных, $p = 0,017$.

У большинства пациентов имелась соматическая патология. У всех пациентов была гипертоническая болезнь. Фибрилляция предсердий отмечена у 8 (29,6%) больных в основной группе, а в контрольной группе — у 3 (21,4%) больных, $p = 0,719$. Также в основной группе отмечены заболевания почек в анамнезе (хроническая почечная недостаточность, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит) у 6 (22,2%) больных, а в контрольной группе — у 1 (7,1%) пациента, $p = 0,389$. У пациентов с заболеваниями почек в анамнезе по данным коагулограммы в основной группе у 3 было состояние гиперкоагуляции, у 3 пациентов сочетание гипо- и гиперкоагуляции, а в контрольной группе у 1 пациента состояние гиперкоагуляции. Заболевания печени в анамнезе (цирроз) диагностированы в основной группе у 3 (11,1%) пациентов, а в контрольной ни у одного пациента, $p = 0,539$. У пациентов с заболеваниями печени по данным коагулограммы у 2 было состояние гиперкоагуляции, у 1 — сочетание гипо- и гиперкоагуляции. Новообразования в анамнезе (образование в правом легком, образование в левой почке, меланома кожи, миома матки) в основной группе отмечались у 4 (14,8%) пациентов, в контрольной указания на новообразования в анамнезе отсутствовали, $p = 0,645$. У всех пациентов с новообразованиями по данным коагулограммы было состояние гиперкоагуляции. Сахарный диабет 2-го типа в основной группе был у 3 (11,1%) пациентов, в контрольной у 2 (14,3%), $p = 1$. Лабораторные данные представлены в таблице 2 и 3. Показатели газового состава крови в основной группе указывали на состояние гипоксии (парциальное давление кислорода), в то время как в контрольной группе этот показатель приближался к нормальным параметрам.

Учитывая прогностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам, в частности, для оценки индивидуального воспалительного

Таблица 2

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ**

Лабораторные показатели	ГИ + COVID-19	ГИ	Референсные значения	p-значение
	Me [IQR]	Me [IQR]		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,4 [7,1–12]	11,4 [7,55–13,45]	3,46–8,84	0,391
Гемоглобин, г/л	133 [114–154]	132 [120,25–153,25]	111–147	0,924
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	163 [139–199]	183,5 [157–273,25]	180–409	0,167
Нейтрофилы, абс	7,17 [4,73–9,6]	8,45 [4,53–12,13]	1,53–4,98	0,273
Лимфоциты, абс	1,1 [0,8–1,5]	1,55 [1,15–2,1]	1,13–3	0,026
Моноциты, абс	0,57 [0,27–0,7]	0,5 [0,45–0,66]	0,22–0,63	0,936
Глюкоза, ммоль/л	6,95 [6,3–9,1]	7,4 [6,17–10,48]	3,3–6,3	0,842
Креатинин, ммоль/л	92,3 [76,9–128,4]	76 [63–100,25]	44–99	0,185
Мочевина, ммоль/л	8,1 [5,62–11,36]	6,1 [4,85–13,35]	2,5–8,3	0,696
АЛТ, ед/л	28 [19,78–43]	24 [17,25–48,75]	0–41	0,528
АСТ, ед/л	57,05 [37,9–82,4]	28 [20,5–54]	0–38	0,048
Общий билирубин, ммоль/л	14 [8,5–23,5]	17,3 [12,38–24,98]	0–21	0,246
Калий, ммоль/л	3,82 [3,26–4,25]	4,05 [3,45–4,23]	3,5–5,1	0,624
КФК, ед/л	155 [130–668]	153 [99,25–489,25]	0–167	0,561
СОЭ, мм в час	38 [18–49]	17 [12,5–25,75]	2–40	0,034
СРБ, мг/л	48,9 [11,6–121,2]	187,9 [86,15–197,7]	0–5	0,005
Д-димер	522 [248–1687]	400 [261–423,25]	0–245	0,35
Фибриноген, г/л	4,05 [3,1–4,9]	3,95 [3,23–4,3]	2–4	0,604
АЧТВ, сек	36,5 [30,25–43,5]	29 [24,75–33,25]	23–33	0,2
МНО	1,16 [0,99–1,3]	1,15 [1,02–1,18]	0,8–1,3	0,685
РФМК, г/л	8,5 [6,75–11]	6 [5,5–9]	0–4	0,113
ХС, ммоль/л	5,4 [4,25–6,05]	5,04 [4,23–6,09]	0,1–5,2	0,689
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,35–3,5]	2,77 [2,6–3,6]	0–3,9	0,866
ЛПОНП, ммоль/л	0,45 [0,3–0,6]	0,6 [0,5–0,6]	0,1–0,4	0,435
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,22–1,68]	1,33 [1,17–1,64]	0,1–1,6	0,82
ИА	2,7 [2–3]	2,7 [2,15–3]	1–4	0,68
ТГ, ммоль/л	1,03 [0,81–1,24]	1,03 [0,81–1,34]	0,1–1,7	0,825
Показатели	M ± SD	M ± SD	Референсные значения	p
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,45 ± 0,79	4,61 ± 0,63	4,5–6	0,51
Гематокрит, %	39,27 ± 6,51	39,74 ± 5,46	43,2–54,5	0,819
Натрий, ммоль/л	139,03 ± 5,84	137,13 ± 5,6	136–145	0,326

Примечание: ГИ — геморрагический инсульт; Me — медиана; IQR — межквартильный размах; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; РФМК — растворимые фибриномономерные комплексы; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ИА — индекс атерогенности; ТГ — триглицериды; M — среднее; SD — стандартное отклонение.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ В ОСНОВНОЙ
И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ**

Лабораторные показатели	n (%) ГИ	n (%) ГИ + COVID-19	p
Коагулопатия (всего)	12 (85,7%)	26 (96,29%)	0,37
Сочетание гипо- и гиперкоагуляции	2 (14,3%)	4 (14,81%)	0,405
Гиперкоагуляция	10 (71,4%)	18 (66,67%)	0,328
Гипокоагуляция	0	4 (14,81%)	0,143
Гиперфибриногенемия	5 (35,7%)	13 (48,15%)	0,65
Высокое АЧТВ	2 (14,3%)	9 (33,33%)	0,284
Высокий РФМК	0	11 (40,74%)	0,584
Высокое МНО	0	6 (22,22%)	0,69
Гипергликемия	9 (64,3%)	20 (74,07%)	1
Дислипидемия	7 (50%)	18 (66,67%)	0,33
Парциальное давление кислорода ниже нормы	2 (14,29%)	15 (55,56%)	0,012
Парциальное давление углекислого газа выше нормы	1 (7,14%)	9 (33,33%)	0,066
Нейтрофильный лейкоцитоз	9 (64,3%)	16 (59,26%)	0,76
Лимфоцитопения	9 (64,3%)	25 (92,59%)	0,035
Моноцитопения	3 (21,4%)	10 (37,04%)	0,41
Тромбоцитопения	7 (50%)	17 (62,96%)	0,51
Высокий Д-димер	1 (7,1%)	11 (40,74%)	0,857
Высокий креатинин	3 (21,4%)	12 (44,44%)	0,22
Высокая мочевины	4 (28,6%)	12 (44,44%)	0,61
Низкий гемоглобин	2 (14,3%)	4 (14,81%)	0,75
Высокая аланинаминотрансфераза	4 (28,6%)	8 (29,63%)	1
Высокая аспаратаминотрансфераза	6 (42,9%)	20 (74,07%)	0,043
Высокий общий билирубин	4 (28,6%)	8 (29,63%)	1
Повышение креатинфосфокиназы	5 (35,7%)	9 (33,33%)	0,74
Высокая СОЭ	0	10 (37,04%)	0,39
Высокий СРБ	9 (64,3%)	15 (55,56%)	0,54

Примечание: ГИ — геморрагический инсульт; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы; МНО — международное нормализованное отношение; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

статуса [10, 11], мы рассчитали данный параметр у больных обеих групп. Среднее отношение нейтрофилов к лимфоцитам в основной группе составило 6,35 [3,93–10,17], в контрольной группе — 4,92 [2,5–9,81], $p = 0,167$.

Обсуждение

Таким образом, в основной группе преобладали пациенты пожилого возраста, а в контрольной группе — пациенты старческого возраста, что соответствует литературным данным [8, 12].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о значительных различиях в показателях состояния сердечно-сосудистой системы, особенно АД, дыхательной системы, лабораторных данных, нейровизуализационной картины

у больных основной и контрольной групп. В группе пациентов с ГИ и COVID-19 систолическое и диастолическое АД было ниже при возникновении ГИ, чем в группе пациентов с ГИ без COVID-19. По данным литературы, ГИ чаще бывает у пациентов с неконтролируемым АД [13]. Согласно анамнезу, в основной группе 44,4% пациента получали антигипертензивную терапию, что дает основания предположить вторичные механизмы развития ГИ у этих пациентов. Прием антикоагулянтов в анамнезе отмечен в обеих группах у небольшого числа пациентов (7,41%). Двусторонняя локализация и тяжелая степень тяжести пневмонии преобладали в основной группе. Частота дыхания была значительно выше и сатурация кислорода ниже в основной группе. Следует также отметить наличие хрониче-

ческих заболеваний почек, печени и онкологических заболеваний в анамнезе, которые могут играть роль в развитии коагулопатии. Инсульт в основной группе протекал тяжелее, нежели в контрольной группе согласно данным NIHSS.

Согласно лабораторным данным (табл. 2, 3), в основной группе отмечены лимфоцитопения, высокие показатели аспаратаминотрансферазы и скорости оседания эритроцитов, снижение парциального давления кислорода, что соответствует литературным данным [14]. У 40,7% пациентов основной группы была тенденция к повышению уровня Д-димеров по сравнению с контрольной группой (7,1%), что также описано в литературе [10, 15].

Самыми частыми проявлениями ГИ были ВМГ. По результатам клинико-инструментального исследования значительных отличий ВМГ по размеру в основной и контрольной группах не найдено. Однако по локализации в основной группе преобладали ВМГ субкортикальные (56%) и путаменальные (24%), а в контрольной группе — субкортикальные (38,5%) и смешанные (38,5%), что соответствует данным некоторых исследований, которые обнаружили преобладание субкортикальных ВМГ у пациентов с COVID-19 [3, 8]. Нами в основной группе были обнаружены аневризмы, которые привели к САК у 2 (7,4%) больных. По мнению S. Muhammad и соавторов (2020), нестабильность аневризм может быть связана с системным воспалением после вирусной инфекции, что и приводит к САК [16].

Выводы

Таким образом, полученные нами результаты позволяют высказать суждение об особенностях этиопатогенетических факторов ГИ, ассоциированного с COVID-19, и тяжести течения больных по сравнению с больными без COVID-19. В развитии ГИ, ассоциированного с COVID-19, значительную роль играют коагулопатия, тромбоцитопения, гипоксия, наличие почечно-печеночной недостаточности, в отличие от классического ГИ (без COVID-19), где большую значимость имеет гипертоническая болезнь. В то же время в основной группе показатели АД были ниже и соответствовали гипертонической болезни 1-й степени.

Наши результаты дают основания предполагать, что выявленные особенности этиопатогенетических факторов при ГИ, ассоциированного с COVID-19, могут иметь значение для дифференцированного патофизиологического подхода в лечении данного контингента больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Стаховская Л. В., Котов С. В. Инсульт. Руководство для врачей. МИА Москва 2018. 488 с. [Stakhovskaya LV, Kotov SV. Stroke. A guide for doctors. MIA Moscow 2018. 488 p. In Russian].
2. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
3. Margos N, Meintanopoulos A, Filioglou D, Ellul J. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: a narrative review. *J Clin Neurosci.* 2021;89:271–278. doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.019
4. Melmed K, Cao M, Dogra S, Zhang R, Yaghi S, Lewis A et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):953–960. doi:10.1007/s11239-020-02288-0
5. Cheruiyot I, Sehmi P, Ominde B, Bundi P, Misilani M, Ngure B et al. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Neurol Sci.* 2021;42(1):25–33. doi:10.1007/s10072-020-04870-z
6. Altschul D, Unda S, de La Garza Ramos R, Zampolin R, Benton J, Holland R et al. Hemorrhagic presentations of COVID-19: risk factors for mortality. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;198:106112. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106112
7. Kvernland A, Kumar A, Yaghi S, Raz E, Frontera J, Lewis A et al. Anticoagulation use and hemorrhagic stroke in SARS-CoV-2 patients treated at a New York Healthcare system. *Neurocrit Care.* 2021;34(3):748–759. doi.org/10.1007/s12028-020-01077-0
8. Beyrouti R, Best JG, Chandratheva A, Perry RJ, Werring DJ. Characteristics of intracerebral haemorrhage associated with COVID-19: a systematic review and pooled analysis of individual patient and aggregate data. *J Neurol.* 2021;268(9):3105–3115. doi:10.1007/s00415-021-10425-9
9. Conklin J, Frosch M, Mukerji S, Rapalino O, Maher M, Schaefer P et al. Cerebral microvascular injury in severe COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.07.21.20159376. doi:10.1101/2020.07.21.20159376
10. Wang H, Tang X, Fan H, Luo Y, Song Y, Xu Y et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10022–10034. doi:10.18632/aging.103335
11. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review. *Transl Stroke Res.* 2019;10(2):137–145. doi:10.1007/s12975-018-0649-4
12. Benger M, Williams O, Siddiqui J, Sztrihai L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun.* 2020;88:940–944. doi:10.1016/j.bbi.2020.06.005
13. Dastur C, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2(1):21–29. doi:10.1136/svn-2016-000047
14. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Filippi CG, Sanelli P, Zlochower A et al. COVID-19 severity and stroke: correlation of imaging and laboratory markers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(2):257–261. doi:10.3174/ajnr.A6920
15. Johansson K, Jansson JH, Johansson L, Wiklund PG, Nilsson TK, Lind M. D-dimer is associated with first-ever intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2018;49(9):2034–2039. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021751

16. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Hänggi D. Letter to editor: severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: a neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:150–151. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.015

Информация об авторах

Новикова Лилия Бареевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, ORCID: 0000–0001–8469–1635, e-mail: novicova@inbox.ru;

Латыпова Раушания Фанисовна — ассистент кафедры неврологии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, ORCID: 0000–0001–7231–8534, e-mail: rau.lat@yandex.ru;

Новиков Альберт Игоревич — кандидат медицинских наук, врач бюджетного учреждения «Нижевартовская городская поликлиника», ORCID: 0000–0003–1566–9543, e-mail: mr.albert70@mail.ru.

Author information

Liliia B. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Neurology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0001–8469–1635, e-mail: novicova@inbox.ru;

Raushaniya F. Latypova, MD, Assistant, Department of Neurology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000–0001–7231–8534, e-mail: rau.lat@yandex.ru;

Albert I. Novikov, MD, PhD, Nizhnevartovsk City Polyclinic, ORCID: 0000–0003–1566–9543, e-mail: mr.albert70@mail.ru.