

УДК 616.5-002.524

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.2.2021.229891>Трепет Г.С.<sup>1</sup>, Трепет Л.М.<sup>2</sup>, Гаврилюк Я.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

## Ішемічний інсульт як наслідок коагулопатії при коронавірусній хворобі

**Резюме. Мета:** порівняти стан згортальної системи крові в пацієнтів з ішемічним інсультом та коронавірусною хворобою та в пацієнтів з ішемічним інсультом без коронавірусної хвороби. **Матеріали та методи.** Обстежені 40 хворих у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту віком від 69 до 87 років (середній вік —  $77,30 \pm 2,08$  року). Пацієнти були розділені на дві групи: I група — SARS-CoV-2-позитивні, II група — SARS-CoV-2-негативні. I групу становили 20 хворих (9 жінок та 11 чоловіків) віком від 69 до 84 років (середній вік —  $76,9 \pm 3,0$  року). У II групу увійшли 20 хворих (10 жінок та 10 чоловіків) віком від 72 до 87 років (середній вік  $78,5 \pm 2,5$  року). **Результати.** У 12 (60 %) пацієнтів I групи було захворювання середнього ступеня тяжкості, у 8 (40 %) — відзначено тяжкий перебіг. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS вірогідно не відрізнялася в пацієнтів обох клінічних груп: у I групі він становив  $14,0 \pm 0,7$  бала, у II —  $10,00 \pm 1,37$  бала, що відповідало інсульту середнього ступеня тяжкості, рівень значимості  $p = 0,05$ . У неврологічному статусі в обох групах спостерігалися руховий та сенсорний дефіцит у поєднанні з мовленнєвими розладами й атаксичні порушення. Середній показник протромбінового індексу (ПТИ) в I групі становив  $101 \pm 6$  %, у II —  $83 \pm 2$  %,  $p = 0,01$ . Рівень фібриногену в I групі становив  $401,0 \pm 18,6$  мг/дл, у II групі —  $250 \pm 12$  мг/дл, що може призводити до тимчасової гіперкоагуляції і спричинювати розвиток тромбоемболії ( $p < 0,05$ ). У I групі рівень D-димеру дорівнював  $465 \pm 8$  нг/мл, у II —  $175 \pm 4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). **Висновки.** Отримані дані свідчать, що для SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів з ішемічним інсультом порівняно із SARS-CoV-2-негативними пацієнтами з ішемічним інсультом характерна наявність коагулопатії, про що свідчать вірогідно вищі рівні фібриногену, ПТИ, D-димеру та помірна тромбоцитопенія, а також вірогідно вищі рівні C-реактивного білка, що вказує на наявність гострого запального процесу, який також спричиняє тромбоутворення.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт; коронавірусна хвороба; D-димер; неврологічний дефіцит; C-реактивний білок

### Вступ

У грудні 2019 року в м. Ухань, Китай, було діагностовано кілька випадків незрозумілої пневмонії, а потім її діагностували в інших регіонах світу, що створило глобальну пандемію [1]. На момент написання статті пандемія охопила понад 217 країн, у них зафіксовані понад 55,6 мільйона підтверджених випадків та понад 1,34 мільйона смертельних випадків [2]. У більшості пацієнтів захворювання характеризується лихоманкою, сухим кашлем, задишкою з

особливостями інтерстиціальної пневмонії на рентгенологічному дослідженні або комп'ютерній томографії. COVID-19 — захворювання, що викликається вірусом SARS-CoV-2 та переважно вражає нижні дихальні шляхи, спричиняючи розвиток двобічної полісегментарної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому [3].

Коронавірусна хвороба — 2019 (COVID-19) перетворилася на глобальну пандемію, що вражає мільйони людей. Останнім часом ми зустрічаємо дуже багато публі-

кацій на тему ураження ЦНС на фоні COVID-19, порушення в системі гемостазу, тромботичних ускладнень, розвитку системних васкулітів [4]. Однак взаємозв'язок між COVID-19 та гострими цереброваскулярними захворюваннями залишається незрозумілим. Чи можна вважати COVID-19 фактором ризику розвитку інсульту, досі не встановлено. Також мало відомо про будь-які конкретні характеристики інсульту, асоційованого з COVID-19.

Учені дійшли висновку, що новий коронавірус SARS-CoV-2 через рецептори ACE2 [5] призводить до загального запалення ендотелію, оскільки цей рецептор експресується в легенях, серці, нирках та ендотелії судин. Пряма вірусна інвазія клітин ендотелію викликає запалення, або ендотеліт, що був розглянутий як один із субстратів для тромботичних ускладнень COVID-19 [6]. Це, у свою чергу, може спричинити серйозні порушення мікроциркуляції, що призводить до поліорганної недостатності.

За даними американських учених, у третини пацієнтів із коронавірусною інфекцією виявляються неврологічні симптоми. У більшості випадків ідеться про легкий головний біль або порушення нюху й смаку [7].

У понад 80 % пацієнтів із COVID-19 спостерігаються порушення смакових і нюхових відчуттів. Агевзія (розлад смаку) або аносмія (втрата нюху) виникають на самому початку інфекції, на підставі цих симптомів можна діагностувати ранню стадію захворювання на COVID-19. Ці специфічні симптоми свідчать про те, що нервова система уразлива щодо впливу SARS-CoV-2 [8].

Brent Griffith et al. у журналі «Radiology» вперше описують ураження головного мозку, що виникло внаслідок коронавірусної інфекції COVID-19 у вигляді гострої геморагічної некротизуючої енцефалопатії, ураження тканин мозку з ділянками крововиливів і некрозу через пошкодження гематоенцефалічного бар'єра і так званого «цитокінового шторму» — безконтрольної гіперактивації імунної системи. На КТ і МРТ головного мозку було виявлене симетричне ураження таламуса, на МРТ також виявили ураження медіальних відділів скроневих часток [9].

У період лікування хворого з коронавірусною інфекцією важливо запобігати не тільки легеневим, а й іншим можливим ускладненням, одним із яких може бути інсульт.

У проведеному метааналізі всіх досліджень, які виявляли інсульти в пацієнтів із коронавірусною інфекцією, був зареєстрований 108 571 пацієнт із COVID-19, із яких у 1106 пацієнтів був ішемічний або геморагічний інсульт, що дало в метааналізі загальну об'єднану частоту гострих серцево-судинних захворювань 1,4 %. Ці дослідження проводились у різних країнах із різними етнічними та демографічними ознаками.

На підставі даних 829 випадків встановлено, що найпоширенішими механізмами інсульту були крипто-

генний (44,7 %), кардіоемболія (21,9 %) та атеросклероз великих судин (10,6 %). Рідко повідомлялося про інсульт малих артерій (3,3 %).

Порівняно з пацієнтами з інсультами без COVID-19 особи з цереброваскулярними хворобами та COVID-19 були молодшими, страждали від більш тяжкого інсульту, інсульт частіше був спричинений оклюзією великих артерій. Середній показник NIHSS у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом становив 15 балів, а картина оклюзії великих судин була описана у 79,6 % випадків.

Ще в кінці квітня минулого року американський нейрохірург Томас Окслі з медичного центру Маунт-Синай розповів виданню «Washington Post» про декілька пацієнтів віком від 33 до 49 років, які надійшли в його клініку з інсультами та COVID-19. Більшість цих пацієнтів не мали серцево-судинних захворювань в анамнезі. У неврологічному статусі в них виявляли руховий та сенсорний дефіцит у поєднанні з мовленнєвими розладами, а також часткову втрату зору та атаксичні порушення. Один пацієнт помер, а інші знаходилися в реабілітаційних установах, реанімації чи в інсультному відділенні. Тільки один був виписаний додому, але потребував подальшого інтенсивного догляду. Найефективнішим методом лікування інсульту великих судин у даному випадку є механічна тромбекстракція, яку необхідно проводити протягом перших 6 годин, а в інших випадках впродовж 24 годин [10, 11].

Виникнення інсульту у хворих на COVID-19 не дає прямих доказів причинового зв'язку між цими двома захворюваннями. Як і в усіх спостережних дослідженнях, залишкова плутанина може бути поясненням, оскільки значна частина пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 та інсультом, має кілька судинних факторів ризику; також деякі фактори, пов'язані з COVID-19, такі як менш контрольовані судинні фактори ризику та психічний стрес, можуть спричинювати інсульт. Однак низка доказів свідчить про те, що COVID-19 може бути тригером або фактором ризику розвитку інсульту, принаймні в частині випадків.

Для багатьох пацієнтів, інфікованих коронавірусом, характерною є гіперкоагуляція, і ця схильність до утворення тромбів призводить до більшої частоти інсультів у хворих, включаючи молодих пацієнтів [12]. Однією з причин інсульту в осіб молодого віку є антифосфоліпідний синдром, гіпергомоцистеїнемія, прийом оральних контрацептивів, тромбофілія, системні захворювання сполучної тканини, васкуліти, вроджені аномалії судин [13].

Найчастіша картина коагулопатії, що спостерігається в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, характеризується підвищенням рівня бета-фібриногену та D-димеру. Це корелює з паралельним зростанням маркерів запалення (наприклад, С-реактивного білка — СРБ) [14].

У деяких пацієнтів, які померли від інфекції SARS-CoV-2, на автопсії були виявлені тромби у великих су-

динах легень і тромби з великою кількістю тромбоцитів у мікроциркуляторному руслі легень та інших органів [15–19]. Останнє викликало підозру на тромботичну мікроангіопатію (ТМА). Більше того, у крові пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, часто підвищені рівні лактатдегідрогенази і феритину, що також характерне для ТМА [20].

Неврологи з США порівняли ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів із COVID-19 та грипом. Виявилось, що в першому випадку ризик у 7,6 раза вищий. Вони вивчили дані 1916 осіб із COVID-19, які отримували допомогу в приймальню відділенні або були госпіталізовані у дві клінічні лікарні Нью-Йорка. З усіх пацієнтів із коронавірусною інфекцією 31 особа (1,6 %) мала гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом [21].

Голландські вчені також відзначають підвищену кількість тромботичних ускладнень, виявлених у 184 тяжкохворих на COVID-19 із пневмонією. Тромботичні ускладнення, що спостерігалася в дослідженні в 31 % випадків, включали як венозні, так і артеріальні тромбози. Їх серія включала пацієнтів із легеневою емболією, глибоким венозним тромбозом, ішемічним інсультом, інфарктом міокарда або системною артеріальною емболією. Зважаючи на це, використання профілактичної антикоагуляції може бути доцільним [22].

Можна говорити про кілька механізмів, унаслідок дії яких при COVID-19 підвищується ризик розвитку ішемії головного мозку.

«Journal of Alzheimer Disease» опублікував статтю, що докладно описує дію COVID-19 на нервову систему, у якій вказані три стадії пошкодження головного мозку, викликаного коронавірусом. Перша — пошкодження, викликані вірусом, обмежені клітинами епітелію носа й рота, а основні симптоми включають тимчасову втрату смаку й нюху. Друга стадія — вірус викликає запалення, відоме як «цитокіновий шторм», що призводить до утворення кров'яних тромбів. Цитокіни — молекули, що відповідають за передачу клітинам, в основному лімфоцитам, інформації про стан імунної системи. Третя стадія — вибуховий рівень «цитокінового шторму» пошкоджує гематоенцефалічний бар'єр — захисний ізолюючий шар у кровоносних судинах головного мозку. У результаті вміст крові, маркери запалення й вірусні частинки проникають у мозок, і в пацієнтів з'являється неврологічна симптоматика. Нарешті, периваскулярні мікрокрововиливи, видимі на дифузійно-зважених зображеннях МРТ головного мозку, були описані в декількох осіб із тяжкою формою COVID-19 і неврологічними ускладненнями. Розташування їх у мозолистому тілі, підкірці та білій речовині було подібним до такого в пацієнтів із гіпоксичною дихальною недостатністю та сепсисом, що свідчить про потенційну роль церебральної гіпоксії у спричиненні пошкодження головного мозку при тяжкому COVID-19.

Лікарі повинні стежити за станом цих пацієнтів протягом певного терміну, оскільки в деяких

із них у майбутньому можуть з'явитися зниження когнітивних функцій, дефіцит уваги, затьмарення свідомості, хвороба Альцгеймера, депресія, безсоння, хвороба Паркінсона або прискорене старіння мозку [23].

**Мета:** порівняти стан згортальної системи крові в пацієнтів з ішемічним інсультом та коронавірусною хворобою і пацієнтів з ішемічним інсультом без коронавірусної хвороби.

## Матеріали та методи

На базі відділення цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва обстежені 40 хворих у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту віком від 69 до 87 років (середній вік —  $77,30 \pm 2,08$  року). Пацієнти були поділені на дві групи: I група — SARS-CoV-2-позитивні та II група — SARS-CoV-2-негативні. I групу становили 20 хворих (9 жінок та 11 чоловіків) віком від 69 до 84 років (середній вік —  $76,9 \pm 3,0$  року). II групу — 20 хворих (10 жінок та 10 чоловіків) віком від 72 до 87 років (середній вік —  $78,5 \pm 2,5$  року).

В анамнезі в обох групах були такі супутні захворювання: гіпертонічна хвороба (ГХ), атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД), ожиріння. У жодного хворого не було антитромботичної терапії в анамнезі.

Ступінь тяжкості коронавірусної хвороби був визначений за допомогою Міжнародної шкали класифікації COVID-19 [24].

Вираженість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS, ступінь інвалідизації — за шкалою Ренкіна. Орофарингеальні зразки були досліджені методом полімеразної ланцюгової реакції на виявлення РНК коронавірусу nCoV-2019 на приладі CFX-96.

Усім пацієнтам на момент надходження були проведені КТ/МРТ головного мозку, що підтвердили ішемічний інсульт, загальний аналіз крові, були визначені показники фібриногену, протромбінового індексу (ПТІ), D-димеру, СРБ.

Використовували статистичні методи розрахунку стандартного відхилення, непараметричної статистики.

## Результати та обговорення

Різниця між наявністю ГХ, ІХС, ЦД, атеросклерозу, ожиріння в обох групах статистично не значима,  $p > 0,05$ .

У 12 (60 %) пацієнтів I групи було захворювання середнього ступеня тяжкості, у 8 (40 %) — тяжкий перебіг.

Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS вірогідно не відрізнялася в пацієнтів обох клінічних груп: у I групі він становив  $14 \pm 0,7$  бала, у II —  $10,00 \pm 1,37$  бала, що відповідало інсульту середнього ступеня тяжкості, рівень значимості  $p = 0,05$ . У неврологічному статусі в обох групах спостерігалися руховий та сенсорний дефіцит у поєднанні з мовленнєвими розладами, а також атаксичні порушення.

Середній рівень ПТІ в I групі становив  $101 \pm 6$  %, у II —  $83 \pm 2$  %,  $p = 0,01$ .

Рівень фібриногену в I групі становив  $401,0 \pm 18,6$  мг/дл, у II групі —  $250 \pm 12$  мг/дл, що може призводити до тимчасової гіперкоагуляції і спричинювати розвиток тромбоемболії ( $p < 0,05$ ).

У I групі рівень D-димеру дорівнював  $465 \pm 8$  нг/мл, у II —  $175 \pm 4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із SARS-CoV-2 із позитивним результатом відмічалися вищі рівні СРБ (середнє значення в I групі  $116 \pm 5$  мг/дл, у II групі —  $7 \pm 2$  мг/дл,  $p = 0,000000$ ) та схильність до помірної тромбоцитопенії, що виникає, імовірно, через підвищене руйнування тромбоцитів унаслідок ушкодження ендотелію судин (в I групі рівень тромбоцитів був  $130 \pm 5$  Г/л, у II групі —  $205,0 \pm 7,8$  Г/л,  $p = 0,000000$ ), а також тенденція до помірного лейкоцитозу (в I групі показник лейкоцитів був  $11 \pm 3$  Г/л, у II групі —  $6,0 \pm 2,4$  Г/л) та лімфопенії (в I групі —  $13,0 \pm 1,5$ , у II групі —  $22 \pm 3$ ), що може вказувати на посилення запальної реакції, однак ці показники не досягали статистичної значущості.

Лікування відрізнялося в пацієнтів обох клінічних груп. У II групі терапію проводили за стандартним протоколом ведення пацієнтів з ішемічним інсультом (наказ № 602, 2012 р.), за оновленими рекомендаціями Американської асоціації серця та Американської асоціації з вивчення інсульту 2019 р. Для лікування хворих I групи користувалися протоколом МОЗ «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» № 762.

Для поліпшення мозкової перфузії в первинно ішемізованій ділянці використовували антитромбоцитарні засоби — аспірин по  $160$ – $325$  мг/добу впродовж 5 діб із подальшим зменшенням дози до  $75$ – $100$  мг/добу. Пацієнтам із кардіоемболічним підтипом інфаркту з високим ризиком реемболії проводили ранню терапевтичну антикоагуляцію з використанням низькомолекулярного гепарину в малих або середніх дозах упродовж 7 діб із подальшим переходом на прийом нових оральних антикоагулянтів. Водночас гепаринотерапію обережно проводили після розвитку територіального інфаркту через ризик геморагічної трансформації. Артеріальний тиск у перші години та 1–2 дні підтримували на рівні  $160$ – $180$  мм рт.ст., після чого проводили планову гіпотензивну терапію: інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори Са-каналів,  $\beta$ -адреноблокатори, тiazидні діуретики.

Із метою вторинної профілактики ішемічного інсульту призначали статинотерапію.

Для нейтралізації вільних радикалів патогенетично обґрунтованим вважали застосування препарату з цитопротекторними та антиоксидантними властивостями едаравону (Ксаврон). Препарат призначали по  $30$  мг у  $100$  мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу тривалістю  $10$ – $14$  днів. Доцільність використання в лікуванні гострого мозкового інсульту та коронавірусної хвороби едаравону ґрунтується на доведених механізмах фармакологічної дії: здатності впливати на мітохондріальну проникність, блокувати сигналь-

ні шляхи початку запалення (інтерлейкіни-1, -6, -18), здатності працювати в синергізмі з водорозчинними антиоксидантами (у цитоплазмі), цілеспрямовано взаємодіяти з пероксильними радикалами. Завдяки своїй амфифільності він поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалові електрон; пригнічує окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримує цей ланцюжок. Протизапальні властивості едаравону обумовлені пригніченням каскаду «цитокінового шторму», що відіграє важливу роль у патогенезі тяжких форм COVID-19 і розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому [27]. Едаравон має численні плейотропні властивості (протизапальні, імуномодулюючі, антицитокінові, антиапоптотичні, антинекротичні, антифіброзні, мембраностабілізуючі, протекторні щодо легенів) [28].

Едаравон легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр на відміну від інших акцепторів вільних радикалів, що обумовлює його виражений лікувальний ефект [29].

На момент виписки або переведення в неврологічне відділення практично в усіх пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу спостерігався істотний регрес неврологічного дефіциту: зменшення мовленнєвих та рухових розладів. На 14-ту добу відзначали вірогідне зниження неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS: у I групі —  $4,00 \pm 0,33$  бала, у II —  $8,00 \pm 1,05$  бала,  $p < 0,05$ .

Розподіл пацієнтів з урахуванням показника інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна був таким: у I групі в 5 (25 %) обстежених неврологічні порушення не виявлені (0 балів); у 12 (60 %) — відсутність суттєвих порушень або легке порушення життєдіяльності (1–2 бали); у 3 (15 %) хворих зберігалось помірне порушення життєдіяльності, обмеження рухових функцій, у II групі у 20 хворих зберігалось помірне порушення життєдіяльності.

Отримані дані свідчать, що застосування комплексної цитопротективної терапії в пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу та COVID-19 на додаток до традиційної схеми лікування допомагає значно зменшити неврологічний дефіцит, підвищити функціональну незалежність.

## Висновки

1. Отримані дані свідчать, що для SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів з ішемічним інсультом порівняно із SARS-CoV-2-негативними пацієнтами з ішемічним інсультом характерна наявність коагулопатії, про що свідчать вірогідно вищі рівні фібриногену, ПТІ, D-димеру та помірна тромбоцитопенія, а також вірогідно вищі рівні СРБ, що вказує на наявність гострого запального процесу, який спричиняє розвиток тромботворення. Аналіз подібних клінічних випадків є необхідним для того, щоб клініцисти могли звернути увагу на можливе виникнення тромботичних ускладнень, а



також лікарі повинні проявляти пильність щодо появи симптомів та ознак гострого ішемічного інсульту в пацієнтів із COVID-19.

2. На підставі отриманих результатів дослідження можна стверджувати, що в пацієнтів із коронавірусною хворобою необхідно проводити антикоагулянтну терапію (застосування низькомолекулярного гепарину) та контролювати ПТІ, рівні фібриногену, D-димеру, кількість тромбоцитів.

3. Установлена висока терапевтична ефективність препарату едаравон у лікуванні гострого ішемічного інсульту на фоні COVID-19, що було доведено вірогідно більш вираженим зменшенням неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS та більш сприятливою оцінкою функціонального стану за шкалою Ренкіна.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

- Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 727-733.
- Coronavirus: COVID-19. 18 November 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J. Thromb. Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.1482.
- Iba T., Levy J.H., Levi M. et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med.* 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
- Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- Goshua G. et al. Endotheliopathy is essential in COVID-19 associated coagulopathy. *EHA Congress. Abstract LB2605.*
- Machado C., Gutierrez J. Anosmia and Ageusia as Initial or Unique Symptoms after SARS-CoV-2 Virus. Preprints. Posted: 16 April 2020. DOI: 10.20944/preprints202004.0272.v1.
- Keyhan S., Fallahi R., Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due the novel 2019 novel Coronavirus: a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery.* 2020. 42.
- Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* Published online: Mar 31, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Li Y., Wang M., Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. March 13, 2020. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3550025](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550025)
- Umapathi T., Kor A.C., Venketasubramanian N. et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J. Neurol.* 2004. 251. 1227-1231.
- Glatter R. Why Is COVID-19 Coronavirus Causing Strokes In Young And Middle-Aged People. Apr 27, 2020. <https://www.forbes.com/sites/robertglatter/2020/04/27/why-is-covid-19-coronavirus-causing-strokes-in-young-and-middle-aged-people/>
- Rahma Beyrouti et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2020. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586. <https://jnnp.bmj.com/content/early/2020/04/30/jnnp-2020-323586>
- Young K. COVID-19: Stroke in Young Adults/New Presentation in Kids/ACS Admissions. *The New England Journal of Medicine.* 2020, April 28.
- Ning Tang et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 2020. 191. 148-150.
- Pinna P., Grewal P., Hall J.P. et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J. Neurol. Sci.* 2020. 415. 116969.
- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. 77. 1-9.
- Ömer Karadaş, Bilgin Öztürk, Ali Rıza Sonkaya. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol. Sci.* 2020. 41. 1991-1995.
- Fan S., Xiao M., Han F. et al. Neurological manifestations in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Front. Neurol.* 2020. 11. 806. 21. Markus H.S. and Brainin M. COVID-19 and stroke — a global World Stroke Organization perspective. *Int. J. Stroke.* 2020. 15. 361-364.
- Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 889-891.
- Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 May. 18(5). 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Садов'як І.Д., Микучак І.В. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», Наказ МОЗ України № 2116, від 17 вересня 2020 року. 6-22.
- Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. *J. Thromb. Haemost.* doi: 10.1111/jth.12155.
- Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020. 12(4). e7889. doi: 10.7759/cureus.7889.
- Watanabe K. et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018 Jan. 62 (1). 20-38.
- Pradhan B., Pradhan G., Pradhan D. Edaravone: A Free Radical Scavenger with Multiple Pleiotropic Actions can be a Potential Game Changer Agent in Prevention and Alleviation of COVID-19 — Induced Cytokine Storm. *Journal of Medical Science And Clinical Research.* 2020. 8 (7). 227-236.
- Toth A.E., Walter F.R., Bocsik A. et al. Edaravone Protects against Methylglyoxal-Induced Barrier Damage in Human Brain Endothelial Cells. *PLoS ONE.* 2014. 9(7). e100152.

Отримано/Received 13.02.2021

Рецензовано/Revised 23.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

H.S. Trepet<sup>1</sup>, L.M. Trepet<sup>2</sup>, Ya.A. Havryliuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>MNPE "Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

### Ischemic stroke as a consequence of coagulopathy in coronavirus disease

**Abstract. Objective:** to compare the state of the coagulation system in patients with ischemic stroke and coronavirus disease in those with ischemic stroke without coronavirus disease. **Materials and methods.** We examined 40 patients in the acute period of cerebral ischemic stroke, aged from 69 to 87 years (average age of  $77.30 \pm 2.08$  years). They were divided into two groups: group I — SARS-CoV-2-positive, group II — SARS-CoV-2-negative. Group I consisted of 20 individuals (9 women and 11 men) aged 69 to 84 years (average age of  $76.9 \pm 3.0$  years). Group II included 20 patients (10 women and 10 men) aged 72 to 87 years (average age of  $78.5 \pm 2.5$  years). **Results.** Twelve (60 %) patients of group I had a moderate disease severity, 8 (40 %) — severe. The severity of neurologic deficits on the National Institutes of Health Stroke Scale did not differ significantly in patients of both clinical groups: in group I it was  $14.0 \pm 0.7$  points, in group II —  $10.00 \pm 1.37$  points, which corresponded to moderate stroke, the significance level  $p = 0.05$ . In the neurological status, motor and sensory

deficits were observed in both groups in combination with speech disorders and ataxia. The average level of prothrombin index in group I was  $101 \pm 6$  %, in II —  $83 \pm 2$  %,  $p = 0.01$ . The level of fibrinogen in group I was  $401.0 \pm 18.6$  mg/dl, in group II —  $250 \pm 12$  mg/dl, which can lead to temporary hypercoagulation and the development of thromboembolism ( $p < 0.05$ ). In group I, the level of D-dimer was  $465 \pm 8$  ng/ml, in group II —  $175 \pm 4$  ng/ml ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** The data suggest that SARS-CoV-2-positive patients with ischemic stroke compared to SARS-CoV-2-negative ones with ischemic stroke are characterized by the presence of coagulopathy, as evidenced by significantly higher levels of fibrinogen, prothrombin index, D-dimer and moderate thrombocytopenia, as well as significantly higher levels of C-reactive protein that indicates the presence of an acute inflammatory process, which also causes thrombosis.

**Keywords:** ischemic stroke; coronavirus disease; D-dimer; neurologic deficit; C-reactive protein

Трепет Г.С.<sup>1</sup>, Трепет Л.М.<sup>2</sup>, Гаврилюк Я.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>КНП «Александровская клиническая больница г. Киева», г. Киев, Украина

### Ишемический инсульт как следствие коагулопатии при коронавирусной болезни

**Резюме. Цель:** сравнить состояние свертывающей системы крови у пациентов с ишемическим инсультом и коронавирусной болезнью и у пациентов с ишемическим инсультом без коронавирусной болезни. **Материалы и методы.** Обследованы 40 больных в остром периоде мозгового ишемического инсульта в возрасте от 69 до 87 лет (средний возраст —  $77,30 \pm 2,08$  года). Пациенты были разделены на две группы: I группа — SARS-CoV-2-положительные, II группа — SARS-CoV-2-отрицательные. I группу составили 20 больных (9 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 69 до 84 лет (средний возраст —  $76,9 \pm 3,0$  года). Во II группу вошли 20 больных (10 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 72 до 87 лет (средний возраст —  $78,5 \pm 2,5$  года). **Результаты.** У 12 (60 %) пациентов I группы было заболевание средней степени тяжести, у 8 (40 %) — отмечено тяжелое течение. Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS достоверно не отличалась у пациентов обеих клинических групп: в I группе он составил  $14,0 \pm 0,7$  балла, во II группе —  $10,00 \pm 1,37$  балла, что соответствовало инсульту средней степени тяжести, уровень значимости  $p = 0,05$ . В неврологическом статусе в обеих группах наблюдались двигательный и сенсорный дефицит

в сочетании с речевыми расстройствами и атаксические нарушения. Средний уровень протромбинового индекса (ПТИ) в I группе составил  $101 \pm 6$  %, во II —  $83 \pm 2$  %,  $p = 0,01$ . Уровень фибриногена в I группе составил  $401,0 \pm 18,6$  мг/дл, во II группе —  $250 \pm 12$  мг/дл, что может приводить к временной гиперкоагуляции и способствовать развитию тромбоза ( $p < 0,05$ ). В первой группе уровень D-димера равен  $465 \pm 8$  нг/мл, во второй —  $175 \pm 4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что для SARS-CoV-2-положительных пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с SARS-CoV-2-негативными пациентами с ишемическим инсультом характерно наличие коагулопатии, о чем свидетельствуют достоверно более высокие уровни фибриногена, ПТИ, D-димера и умеренная тромбоцитопения, а также достоверно более высокие уровни C-реактивного белка, что указывает на наличие острого воспалительного процесса, который также вызывает тромбообразование.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; коронавирусная болезнь; D-димер; неврологический дефицит; C-реактивный белок