

Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь

Н.В. Пизова¹✉,
e-mail: pizova@yandex.ru

Н.А. Пизов¹
О.А. Скачкова¹

М.А. Соколов²
И.А. Измайлов²

Р.Б. Тарамакин²

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Фарм-Синтез; 121357, Россия, Москва, Верейская, д. 29, стр. 134

Резюме

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, представляет глобальную угрозу для здоровья. Неврологические нарушения, обнаруженные у пациентов с коронавирусной инфекцией, имеют широкий спектр клинических признаков: головная боль, головокружение, измененный уровень сознания, острый ишемический инсульт, внутри-мозговое кровоизлияние, тромбоз венозного синуса головного мозга. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов с более тяжелыми системными проявлениями чаще возникали неврологические симптомы. Рассмотрены основные факторы риска развития ишемического инсульта у пациентов с коронавирусной инфекцией. Показано, что COVID-19 чаще развивался у людей, имеющих сосудистые факторы риска, среди них отмечалась более высокая смертность. Подробно описаны различные возможные и не взаимоисключающие механизмы, которые могут играть роль в развитии ишемического инсульта у пациентов с COVID-19, в т. ч. гипервоспалительное состояние («цитокиновый шторм»), «коагулопатия, связанная с COVID-19», синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Представлены факторы риска развития инсульта, связанные с критическим состоянием у этих пациентов. Инсульт, являясь основной причиной смерти и инвалидности во всем мире, требует незамедлительного лечения и принятия решений, а также готовности в режиме 24/7 для специализированных сосудистых центров. Представлены результаты наблюдения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в специализированных сосудистых центрах за 2 мес. до и через 15 дней после объявления карантина из-за COVID-19. Рассмотрена тактика ведения пациентов с ишемическим инсультом в условиях коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, сосудистые факторы риска, неврологические осложнения, ишемический инсульт, нейропротективная терапия

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Соколов М.А., Измайлов И.А., Тарамакин Р.Б. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский совет.* 2020;(8):18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease

Nataliia V. Pizova¹✉,
e-mail: pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov¹
Olga A. Skachkova¹

Mikhail A. Sokolov²
Ismail A. Izmaylov²

Ruslan B. Taramakin²

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Pharm-Sintez; Bldg. 134, 29, Vereyskaya St., Moscow, 121357, Russia

Abstract

The new COVID-19 coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is a global health threat. Neurological disorders detected in patients with coronavirus infection have a wide range of clinical signs: headache, dizziness, altered level of consciousness, acute ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, cerebral venous sinus thrombosis. Evidence suggests that patients with more severe systemic symptoms were more likely to experience neurological symptoms. The main risk factors for the development of ischemic stroke in patients with coronavirus infection are considered. It was shown that COVID-19 more often occurred in people with vascular risk factors, among which the mortality rate was higher. Various possible and not mutually exclusive mechanisms which may play a role in the development of ischemic stroke in patients with COVID-19 are described in detail, including hyper-inflammatory state ("cytokine storm"), "COVID-19-associated coagulopathy", and disseminated intravascular coagulation syndrome. Stroke risk factors associated with the critical condition in these patients are presented. Stroke, the leading cause of death and disability worldwide, requires immediate treatment and decision-making as well as 24/7 availability for specialized vascular centers. The results of observation of patients with acute cerebral circulation disorder in specialized vascular centers 2 months before and 15 days after quarantine due to COVID-19 are presented. The tactics of managing patients with ischemic stroke under conditions of coronavirus infection is considered.

Keywords: coronavirus disease, vascular risk factors, neurological complications, ischemic stroke, neuroprotective therapy

For citation: Pizova N.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Sokolov M.A., Izmaylov I.A., Taramakin R.B. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(8):18–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 2019 г. (COVID-19), уже затронула более 3,5 млн пациентов во всем мире к началу мая, изменив ритм жизни планеты в последние месяцы¹. COVID-19 представляет глобальную угрозу для здоровья. У части пациентов с COVID-19 выявлялись неврологические проявления, включая инсульт. J. Helms et al. сообщали о неврологических признаках примерно у 84% пациентов с COVID-19 [1]. Головная боль, головокружение и измененный уровень сознания наблюдались у 11%, 8% и 9% пациентов с COVID-19 соответственно [2]. Ишемический инсульт (ИИ), внутримозговое кровоизлияние и тромбоз венозного синуса головного мозга также были зарегистрированы у пациентов с COVID-19 [3]. В ранних сообщениях описывали китайского пациента с COVID-19 с левосторонним гемипарезом, вызванным ИИ и окклюзией крупного кровеносного сосуда [4], а также пациента с COVID-19 с массивным внутримозговым кровоизлиянием без предшествующей истории артериальной гипертонии (АГ) или использования антикоагулянтов [5]. По результатам исследования в Китае, в период с 27 января по 5 марта 2020 г. из 1875 пациентов с COVID-19 у 50 развился инсульт, причем у 5 (10%) был геморрагический инсульт (ГИ), а у 45 (90%) – ИИ [6]. В то же время имеются ограниченные данные о клинических характеристиках, механизмах развития инсульта и исходах у пациентов, перенесших инсульт и COVID-19 [7].

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА

В настоящее время показано, что неврологические симптомы чаще встречаются у пациентов с тяжелой инфекцией, у которых развиваются ИИ, ГИ и энцефалопатия [8]. Так, среди 214 пациентов, госпитализированных в Ухане (Китай), 78 пациентов имели неврологические симптомы [8]. Цереброваскулярное заболевание наблюдалось у 6 (2,8%) пациентов и чаще встречалось при более тяжелом течении заболевания (5 из 6 пациентов). J. Helms et al. исследовали 58 пациентов с COVID-19, из которых у 13 была выполнена МРТ головного мозга, ИИ развился у 3 из 13 пациентов (23%) [1]. Li Y. et al. сообщили, что из 221 пациента с COVID-19 у 11 (5%) был острый ИИ, у 1 (0,5%) – тромбоз венозного синуса головного мозга и у 1 (0,5%) – внутримозговое кровоизлияние [9].

Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 ИИ был наиболее распространенным и чаще встречался у пожилых лиц и людей среднего возраста с сосудистыми факторами риска, при этом 38% из них умерли [8, 9]. Также отмечено, что COVID-19 чаще развивался у людей, имеющих сосудистые факторы риска, и среди них же отмечалась более высокая смертность [10]. В недавнем метаанализе

76 993 пациентов с COVID-19 [11] общая распространенность АГ, сердечно-сосудистых заболеваний, курения в анамнезе и сахарного диабета (СД) была оценена в 16,37% (95% ДИ: 10,15–23,65%), 12,11% (95% ДИ 4,40–22,75%), 7,63% (95% ДИ 3,83–12,43%) и 7,87% случаев (95% ДИ 6,57–9,28%) соответственно. Другой систематический обзор также показал, что преобладающими сопутствующими заболеваниями являются АГ и СД [12].

В Нью-Йорке было проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с ИИ, которые были госпитализированы в период с 15 марта по 19 апреля 2020 г. [7]. В течение периода исследования из 3556 госпитализированных пациентов с COVID-19 32 пациента (0,9%) имели визуально подтвержденный ИИ. Из 32 пациентов инсульт был причиной госпитализации 43,8%, симптомы COVID-19 – причиной госпитализации 56,2%, при этом инсульт развивался во время пребывания в стационаре. Средний возраст 32 пациентов с COVID-19 и инсультом составлял 62,5 (52,0–69,25) года, 71,9% (23/32) – мужчины. У 65,6% пациентов (21/32) был диагностирован криптогенный подтип ИИ, а 34,4% (11/32) соответствовали критериям эмболического инсульта неопределенного источника. Среднее время от первых симптомов COVID-19 до выявления инсульта составляло в среднем 10 (5–16,5) дней. Наиболее заметными клиническими проявлениями были кашель (84,4%), лихорадка (71,9%) и гипоксия (78,1%). При последнем наблюдении 81,3% пациентов (26/32) соответствовали критериям тяжелой болезни, при этом 75,0% из них (24/32) умерли или были тяжелобольными. Средний уровень D-димера перед развитием инсульта составлял 3913 нг/мл (2549–10 000), а средний уровень С-реактивного белка – 101,1 нг/мл (38,8–214,3). Лечение до появления симптомов инсульта / постановки диагноза включало гидроксихлорохин (40,6%, n = 13), лопинавир/ритонавир (3,1%, n = 1) и тоцилизумаб (6,3%, n = 2). На основании проведенного исследования авторы сделали выводы, что по сравнению с современным контролем пациенты с COVID-19 и инсультом были моложе (в среднем 63 года против 70 лет, p = 0,001), имели более высокий балл NIHSS при поступлении (среднее значение NIHSS – 19 против 8 баллов, p = 0,007), более высокий пиковый уровень D-димера (среднее значение: >10 000 против 525 нг/мл, p = 0,011), чаще лечились антикоагулянтами (78,1% против 23,9%, p < 0,001), чаще имели криптогенный подтип инсульта (65,6% против 30,4%, p = 0,003), отмечалась более высокая смертность в стационаре (63,6% против 9,3%, p < 0,001) [7].

Эпидемиологические данные о частоте инсульта во время пандемии COVID-19 еще не опубликованы, но отдельные исследования указывают на увеличение частоты тромботического инсульта у молодых пациентов [13].

В условиях инфекции COVID-19 пациенты с наличием сосудистых факторов риска могут иметь повышенный риск инсульта [11, 14]. Так, в Италии из 355 пациентов, умерших от COVID-19, у 352 были сопутствующие заболевания, в т. ч. СД – у 35,5%, ишемическая болезнь сердца – у 30%, мерцательная аритмия – у 24,5% и инсульт – у 9,6% [15].

¹ World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507covid-19-sitrep-108.pdf?sfvrsn=44cc8ed8_2. Accessed May 8, 2020.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Различные возможные и не взаимоисключающие механизмы могут играть роль в развитии ИИ у пациентов с COVID-19. Большая длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) делает пациентов с COVID-19, нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке, более уязвимыми к осложнениям, связанным с развитием критического состояния, включая риск гипотонии и неадекватной церебральной перфузии; риск относительной гипертензии, приводящей к синдрому задней обратимой энцефалопатии; возможности возникновения септической эмболии в случае присоединения бактериальной инфекции; возможности возникновения кардиомиопатии и сопутствующего снижения фракции выброса левого желудочка [7].

Кроме того, тяжелый COVID-19 был связан с гипервоспалительным состоянием («цитокиновый шторм») [16]. COVID-19 увеличивает уровень провоспалительных молекул, включая интерлейкин (IL) -1 и -6 [17]. Системный воспалительный ответ может также привести к разрыву или эрозии атеросклеротической бляшки и дестабилизации ранее бессимптомных сердечно-сосудистых состояний, таких как инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность и миокардит [18, 19].

Более того, у пациентов с COVID-19 может развиваться более тяжелая коагулопатия, определяемая как «коагулопатия, связанная с COVID-19», которая индуцируется острым системным воспалительным ответом, предположительно опосредованным инфекционным агентом или его продуктами. SARS-CoV-2 может привести к серьезному воспалению, включая воспалительный «цитокиновый шторм», который, в свою очередь, приводит к «коагулопатии, связанной с COVID-19» или тромбозу [20].

У пациентов с COVID-19 чаще встречается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) по сравнению с пациентами, имеющими другие причины развития критических состояний. N. Tang et al. сообщили о 8,7% случаев развития ДВС-синдрома, при этом смертность составила 94% [21]. Также выявлено, что смертность была связана с более высокими уровнями продуктов распада фибрина, удлинением протромбиновым временем и частичным активированным тромбопластиновым временем [22]. По данным из Уханя, уровень D-димера был повышен у 36% пациентов с COVID-19 [23], что ассоциировалось с более высоким риском смертности [14], предположительно связанным с увеличением тромботических осложнений. Хотя у многих пациентов с COVID-19 случился инсульт из-за кардиоэмболии и атеросклеротического поражения крупных сосудов [9], было высказано предположение, что воспалительные и гиперкоагуляционные механизмы, включая присутствие антифосфолипидных антител, могут способствовать возникновению тромботических осложнений [8, 24]. Предварительные отчеты из Китая описывают пациентов с COVID-19, у которых развились множественные двусторонние ишемические инфаркты головного мозга, отмечалось наличие антифосфолипидных антител и гематологических

показателей, свидетельствовавших о приобретенной тромбофилии [24].

Z. Varga et al. продемонстрировали, что SARS-CoV-2 вызывает инфекцию, поражающую эндотелиальные клетки, и способствует развитию эндотелиита [25]. Развитие системного сосудистого эндотелиита способствует вазоконстрикции, отеку и прокоагулянтному состоянию [26], что имеет большое значение для развития цереброваскулярного инсульта. Согласно данным A.J. Flammer et al. [27] эндотелиальная микрососудистая дисфункция приводит к сужению сосудов с последующей ишемией органов, воспалением с ассоциированным отеком тканей и протромботическим состоянием [26, 27]. Эндотелиальная дисфункция также является важным фактором развития атеросклероза [26, 27].

Во время первой вспышки атипичной пневмонии в начале 2000-х гг. в посмертных исследованиях был выявлен васкулит в нескольких артериальных бассейнах [28], и неизвестно, имеет ли место эта патология при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном коронавирусной инфекцией.

COVID-19 может также косвенно влиять на сердечно-сосудистые заболевания через усиленные эмоциональные реакции у пациентов, такие как стресс [29].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Инсульт является одной из наиболее частых причин смерти и инвалидности во всем мире. Это заболевание требует незамедлительного лечения и принятия решений, а также готовности в режиме 24/7 для специализированных сосудистых центров. Пандемия COVID-19 несет в себе много проблем [4, 30], будь то перегруженные отделения неотложной помощи, проблемы с кадрами, проблемы с тестированием, ограниченность ресурсов, расстановка приоритетов, создание большего количества помещений для карантина, забота о работниках здравоохранения путем предоставления адекватных средств индивидуальной защиты, а также оптимизация помощи при остром инсульте пациентам, которые являются подозреваемыми на COVID-19 или положительными. Китай сообщил о снижении функционирования центров инсульта, главным образом из-за боязни перекрестной инфекции в стационаре и отсутствия опытных специалистов по лечению инсульта [4]. J. Montaner et al. представили результаты поступления пациентов с ОНМК в специализированные сосудистые центры за 2 мес. до и через 15 дней после объявления карантина из-за COVID-19 в Севилье (Испания). После объявления карантина поступление пациентов с инсультом в сосудистые центры снизилось на 25% (среднее число случаев было 58 каждые 15 дней в предыдущие месяцы до карантина и 44 случая за 15 дней после вспышки, $p < 0,001$). Количество ИИ уменьшилось в среднем с 50 случаев за 15 дней до COVID-19 до 36 случаев в течение 15 дней после объявления карантина ($p < 0,001$). Это снижение было не столь выраженным для ГИ – в среднем 9 случаев за 15 дней до и 8 случаев через 15 дней после начала карантина ($p = 0,371$). Доля ИИ была примерно одинаковой в оба периода времени (84% до COVID-19

против 81% после начала карантина, $p = 0,62$). Также наблюдалось сокращение поступающих в отделение неотложной помощи пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) на 40%. Среднее количество случаев ТИА за 15 дней до начала COVID-19 составляло 14,6 и снизилось до 9 случаев в течение 15 дней после начала карантина ($p = 0,14$). Никаких различий в средних баллах по шкале NIHSS при поступлении не наблюдалось в оба периода времени (7 баллов до COVID-19 и 8 баллов после начала карантина, $p = 0,51$). Время поступления пациентов с инсультом от появления первых симптомов было увеличено на >30 мин, количество случаев проведения реперфузионной терапии сократилось, а период времени «от двери до иглы» увеличился на 16 мин [31].

Европейская организация по борьбе с инсультом (ESO) недавно выпустила пресс-релиз, в котором предупреждается о возможном увеличении риска смерти или инвалидности от инсульта во время пандемии COVID-19². В этом пресс-релизе сделан вывод о том, что отсутствие оптимальной помощи, вероятно, приведет к большему риску смерти и меньшей вероятности полного выздоровления. ESO также отметила, что пациенты с симптомами инсульта должны по-прежнему поступать в больницу как можно скорее и что следует предпринять усилия для поддержания обычного уровня лечения инсульта, включая стратегии внутривенной и эндоваскулярной реперфузии, независимо от статуса пациента с COVID-19, чтобы избежать ненужного «побочного ущерба» из-за неадекватного лечения этого часто инвалидизирующего или опасного для жизни состояния. Американская кардиологическая ассоциация и Американская ассоциация по инсульту (AHA/ASA) предоставили временное руководство для центров инсульта во время текущего кризиса [32].

Основой терапии ИИ являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»). Основные методы реперфузии – тромболитизис и тромбоэкстракция. Основные методы нейропротекции включают восстановление и поддержание гомеостаза; медикаментозную защиту мозга и такие немедикаментозные методы, как гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия.

Антитромботические препараты, включающие антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательны для всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА [33, 34]. При наличии COVID-19, когда возможно наличие системной гиперкоагуляции, требуется дальнейшее изучение вопроса о том, снижает ли терапевтическая антикоагуляция в этой ситуации риск ИИ. Также необходимо учитывать, что все прямые пероральные антикоагулянты взаимодействуют с противовирусным средством ритонавир (ингибитор протеазы, используемый в сочетании с другим ингибитором

протеазы – лопинавиром, в качестве комбинации лопинавир/ритонавир для терапии COVID-19), который является сильным ингибитором как цитохрома P450, так и переносчика P-гликопротеина, и это требует контроля показателей свертываемости крови³. Результаты крупных исследований показали необходимость проведения адекватной и долгосрочной вторичной профилактики, что способствовало снижению риска смерти и повторного инсульта, а также влияло на улучшение результатов реабилитации [33, 35, 36]. Важным остается проведение активной ранней реабилитации пациентов в остром периоде инсульта [37, 38].

Проведение нейропротективной терапии направлено на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга. В раннем восстановительном периоде инсульта широко используются препараты, обладающие цитопротективными и нейрорепаративными механизмами действия [39]. В настоящее время, несмотря на значительное количество изучаемых препаратов, пока не разработана такая система нейропротекции, которая в клинических исследованиях определяла бы достоверное улучшение исхода заболевания и способствовала бы оптимальной нейрореабилитации. В то же время понимание патобиохимического процесса ишемии дает теоретическое обоснование нейропротекции и позволяет надеяться на ее эффективность, особенно с учетом разработки новых лекарственных средств с мультимодальным механизмом действия в условиях церебральной ишемии.

В настоящее время одним из лекарственных средств, разработанных российскими учеными, является Целлекс, который обладает доказанным нейропротективным и нейротрофическим действиями. Эффективность препарата доказана в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Препарат представляет собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс, который получают из фетальной ткани свиней⁴. В состав Целлекса входит ряд сигнальных белков и пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток. Основные клинические эффекты препарата обусловлены существенным уменьшением или полным устранением последствий перенесенного повреждения мозгового вещества, обусловленного, в частности, его ишемией: нормализацией белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров, активацией процессов регенерации нервной ткани. В экспериментальных условиях было показано, что нейропротективные и нейротрофические функции Целлекса связаны с активацией процессов синаптогенеза сохранных нейронов, восстановления сигналов аутофагии, нормализации тканевой иммунорегуляции, угнетения иммунотоксичности активированных макрофагов [40]. В нескольких экспериментальных исследованиях

² <https://eso-stroke.org/news>.

³ Medicines.org.uk. Eliquis 5 mg film-coated tablets-summary of product characteristics (SPC). EMC, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2878/smpc> (2015, accessed 4 April 2020); Medicines.org.uk. Pradaxa 150 mg hard capsules-summary of product characteristics (SPC). EMC, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4703/smpc> (2015, accessed 4 April 2020); Medicines.org.uk. Xarelto 15 mg film-coated tablets-summary of product characteristics (SPC). EMC, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6402/smpc> (2015, Accessed 4 April 2020)
⁴ https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49945.htm.

было показано, что нейропротекторное действие Целлекса обеспечивает сохранение нейронов в зоне критической перфузии, ведет к торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека, восстановлению локального кровотока ишемизированной зоны с ее реперфузией, а также уменьшению очага некроза мозговой ткани за счет прерывания процесса апоптоза в области ишемической полутени⁵ [41, 42].

В последние годы проведен ряд клинических исследований с целью изучения эффективности и безопасности препарата. В одном из первых исследований (многоцентровое сравнительное открытое клиническое исследование) оценивались терапевтическая эффективность и переносимость Целлекса в лечении больных с ОНМК на базе 6 российских клинических центров с включением 178 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет (146 – с ИИ и 32 – с ГИ). По завершении 4-недельной терапии в группе больных, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых, чувствительных расстройств и хороший профиль безопасности и переносимости препарата в реальной клинической практике [43]. В 2013 г. по завершении двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования TSEL-IV-2013, проведенного в 8 крупных российских клиниках с включением 480 пациентов, также были показаны эффективность и безопасность препарата в лечении пациентов с ИИ. В основной группе (240 пациентов, в т. ч. 136 мужчин, 104 женщины; средний возраст – 62,6 года) в дополнение к стандартной терапии инсульта назначался Целлекс в дозировке 0,1 мг (1 мл) 1 р/сут (в утренние или дневные часы), начиная с первого дня включения пациента в исследование, а в контрольной группе (240 пациентов, в т. ч. 139 мужчин, 101 женщина; средний возраст – 63,8 года) в дополнение к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 р/сут в течение 10 дней. Результаты показали, что применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ приводило к достоверному уменьшению количества пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания: в основной группе доля пациентов с клиническим улучшением составила 84,6%, в группе плацебо – 67,0% ($p < 0,05$). Также в этом исследовании было выявлено, что наиболее значимые раз-

личия показателей между группами характерны для более тяжелого течения заболевания [44]. В ряде исследований отмечено положительное влияние препарата на восстановление нарушенных речевых функций у пациентов после ОНМК и уменьшение когнитивных расстройств [42, 45–48].

Несколько исследований было посвящено изучению применения препарата при ранней реабилитации пациентов. В них было отмечено, что применение Целлекса повышало эффективность реабилитации пациентов после инсульта [42, 46, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пандемия COVID-19 привела к огромной нагрузке на системы здравоохранения. Пациенты с тяжелыми симптомами COVID-19 могут также иметь острые нарушения мозгового кровообращения. ИИ у этих пациентов может быть результатом осложнений, связанных с COVID-19, или декомпенсацией ранее бессимптомных цереброваскулярных нарушений, или следствием наличия распространенных факторов риска инсульта при COVID-19. Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на ведение неврологических больных, независимо от того, инфицированы они или нет, негативно повлияла на большинство служб по лечению инсульта во всем мире. В различных исследованиях обсуждается, что отсутствие оптимальной помощи, вероятно, может привести к большему риску смерти и увеличению количества нетрудоспособных лиц после инсульта. Обсуждается вопрос об особенностях лечебных мероприятий в условиях пандемии, особенно таких, как внутривенный тромболитизис и механическая тромбэкстракция, устранение пороков развития сосудов головного мозга (аневризмы, артериовенозные мальформации); об особенностях специализированного ухода за пациентом с инсультом; стратегии вторичной профилактики инсульта и реабилитации. Необходимо отметить, что зарегистрированные случаи ОНМК среди пациентов с COVID-19, вероятно, являются серьезной проблемой, и количество лиц с ОНМК недооценено, т. к. многие пациенты находятся в режиме седации и на ИВЛ. Понимание факторов, связанных с инсультом у пациентов с COVID-19, поможет в диагностике, лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний, связанных с COVID-19, а также потенциально определит основные механизмы его развития.



Поступила / Received 02.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2020

Принята в печать / Accepted 18.06.2020

Список литературы

- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Divani A.A., Andalib S., Di Napoli V., Lattanzi S., Hussain M.S., Biller J. et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
- Zhao J., Rudd A., Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51(5):1356–1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.
- Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental?. *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Yang S., Zhang S., Chen M. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients With a History of Stroke in Wuhan, China. *Stroke.* 2020;51(7):2219–2223. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030365.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS-2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.

8. Mao L, Jin H, Wang M, Chen S, He Q, Chang J et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
9. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3550025.
10. Weston S, Frieman M.B. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere.* 2020;5(2):e00203–20. doi: 10.1128/mSphere.00203-20.
11. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
12. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232218>.
13. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
14. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
16. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
17. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):1. doi: 10.23812/CONTI-E.
18. Hamming I., Timens W., Bultuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
19. Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K. et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(6):584–594. doi: 10.1056/NEJMs1408795.
20. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.
21. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
22. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
23. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
24. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
25. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
26. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168–175. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
27. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
28. Ding Y., Wang H., Shen H., Li Z., Geng J., Han H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282–289. doi: 10.1002/path.1440.
29. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors During the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
30. Khosravani H., Rajendram P., Notario L., Chapman M.G., Menon B.K. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51(6):1891–1895. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029838.
31. Montaner J., Barragán-Prieto A., Pérez-Sánchez S., Escudero-Martínez I., Moniche F., Sánchez-Miura J.A. et al. Break in the Stroke Chain of Survival Due to COVID-19. *Stroke.* 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030106.
32. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke.* 2020;51(6):1910–1912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023.
33. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. doi: 10.1159/000131085.
34. Klijn C.J., Paciaroni M., Berge E., Korompoki E., Kõrv J., Lal A. et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198–223. doi: 10.1177/2396987319841187.
35. Palnum K.H., Mehnert F., Andersen G., Ingeman A., Krog B.R., Bartels P.D., Johnsen S.P. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study. *Stroke.* 2012;43(3):802–807. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635342.
36. Asberg S., Henriksson K.M., Farahmand B., Asplund K., Norrving B., Appelros P. et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke.* 2010;41(7):1338–1342. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580209.
37. Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke.* 2008;39(2):390–396. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492363.
38. Veerbeek J.M., van Wegen E., van Peppen R., van der Wees P.J., Hendriks E., Rietberg M., Kwakkel G. What is the evidence for physical therapy post-stroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87987. doi: 10.1371/journal.pone.0087987.
39. Танамян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни.* 2017;(3):36–41. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2017/11/nb-3-2017-36.pdf?download=1>.
40. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г., Петрова М.М., Можейко Е.Ю. Нейрорепарация: современные взгляды на проблему. *Фарматека.* 2014;(13):20–24. <https://pharmateca.ru/archive/article/30171>.
41. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. и др. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2010;110(9):52–56. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/9/031997-72982010910>.
42. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Дёмин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет.* 2018;(9):14–19. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19.
43. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;(5):22–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/5/031997-7298201454>.
44. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейрорепаративной терапии на течение церебрального инсульта. *Медицинский совет.* 2016;(11):14–19. doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31.
45. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(5):33–37. doi: 10.17116/jnevro20161165133-37.
46. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Е.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):38–41. doi: 10.17116/jnevro20171172138-41.
47. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):40–44. doi: 10.17116/jnevro20151151140-44.
48. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейрорепаративной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(9):60–63. doi: 10.17116/jnevro20151159260-63.
49. Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Нестерин К.В. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Мысли, знания и опыт ведущих ученых-неврологов Санкт-Петербурга».* 2017;(19):62–73. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_posle_insulta_kriterii_effektivnosti_i_factory_uspekha_rol_fizicheskoy_ney.html.

References

- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Divani A.A., Andalib S., Di Napoli V., Lattanzi S., Hussain M.S., Biller J. et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
- Zhao J., Rudd A., Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51(5):1356–1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.
- Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Yang S., Zhang S., Chen M. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients With a History of Stroke in Wuhan, China. *Stroke.* 2020;51(7):2219–2223. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030365.
- Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
- Mao L., Jin H., Wang M., Chen S., He Q., Chang J. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3550025.
- Weston S., Frieman M.B. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. *mSphere.* 2020;5(2):e00203–20. doi: 10.1128/mSphere.00203-20.
- Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232218>.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
- Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- ti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COV-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):1. doi: 10.23812/CONTI-E.
- Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
- Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K. et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(6):584–594. doi: 10.1056/NEJMs1408795.
- Vaninon N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Biol.* 2003;23(2):168–175. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
- Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
- Ding Y., Wang H., Shen H., Li Z., Geng J., Han H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282–289. doi: 10.1002/path.1440.
- Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
- Khosravi H., Rajendram P., Notario L., Chapman M.G., Menon B.K. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;51(6):1891–1895. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029838.
- Montaner J., Barragán-Prieto A., Pérez-Sánchez S., Escudero-Martínez I., Moniche F., Sánchez-Miura J.A. et al. Break in the Stroke Chain of Survival Due to COVID-19. *Stroke.* 2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030106.
- AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke.* 2020;51(6):1910–1912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. doi: 10.1159/000131083.
- Klijn C.J., Paciaroni M., Berge E., Korompoki E., Körvi J., Lal A. et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischaemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198–223. doi: 10.1177/2396987319841187.
- Palnu K.H., Mehnert F., Andersen G., Ingeman A., Krog B.R., Bartels P.D., Johnsen S.P. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study. *Stroke.* 2012;43(3):802–807. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635342.
- Asberg S., Henriksson K.M., Farahmand B., Asplund K., Norrving B., Appelros P. et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke.* 2010;41(7):1338–1342. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580209.
- Bernhardt J., Dewey H., Thrift A., Collier J., Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke.* 2008;39(2):390–396. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.492363.
- Veerbeek J.M., van Wegen E., van Peppen R., van der Wees P.J., Hendriks E., Rietberg M., Kwakkel G. What is the evidence for physical therapy post-stroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87987. doi: 10.1371/journal.pone.0087987.
- Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases.* 2017;(3):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2017/11/nb-3-2017-36.pdf?download=1>.
- Prokopenko S.V., Shanina E.G., Petrova M.M., Mozheyko E.Yu. Neurorestoration: modern views on the problem. *Farmateka.* 2014;(13):20–24. <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/30171>.
- Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. et al. Effect of cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2010;110(9):52–56. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910>.
- Khasanova D.P., Danilova T.V., Demin T.V., Knii K.S., Gaifutdinova L.V. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(9):14–19. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19.
- Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(5):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>.
- Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(11):26–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31.
- Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A., Gorozha E.N., Butorakina T.L., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;5(116):33–37. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20161165133-37.
- Kotov S.V., Belova Yu.A., Shcherbakova M.M., Chervinskaya A.D., Isakova E.V., Volchenkova E.V. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii*

- i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(2):38–41. (In Russ.) doi: 10.17116/jnev-ro20171172138-41.
47. Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(1):40–44. (In Russ.) doi: 10.17116/jnev-ro20151151140-44.
48. Belskaya G.N., Krilova L.G., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Possibilities of the treatment of speech impairment in the acute stage of ischemic stroke using neuroprotective therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(9):60–63. (In Russ.) doi: 10.17116/jnev-ro20151159260-63.
49. Kovalchuk V.V., Gusev A.O., Minnullin T.I., Nesterin K.V. Post-Stroke Rehabilitation. Efficacy Criteria and Success Factors: a Role of Physical, Neuropsychological and Drug Therapy. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiiatriya. Spetsvypusk "Mysli, znaniya i opyt vedushchikh uchenykh-nevrologov Sankt-Peterburga". = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry. Special Issue "Thoughts, Knowledge and Experience of Leading Researchers-Neurologists of Saint Petersburg"*. 2017;(19):62–73. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_poste_insulta_kriterii_effektivnosti_i_factory_uspekha_rol_fizicheskoy_neyhtml.

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0002-7465-0677; e-mail: pizova@yandex.ru

Пизов Николай Александрович, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0002-3009-3020

Скачкова Ольга Александровна, аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0001-6825-1322

Соколов Михаил Анатольевич, невролог, клинический фармаколог, заместитель директора по разработке новых препаратов, АО «Фарм-Синтез»; 121357, Россия, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134

Измайлов Исмаил Алимханович, к.м.н., невролог, руководитель проекта; АО «Фарм-Синтез»; 121357, Россия, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134

Тарамакин Руслан Борисович, продакт-менеджер, АО «Фарм-Синтез»; 121357, Россия, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134

Information about the authors:

Nataliia V. Pizova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ORCID: 0000-0002-7465-0677; e-mail: pizova@yandex.ru

Nikolai A. Pizov, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ORCID: 0000-0002-3009-3020

Olga A. Skachkova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ORCID: 0000-0001-6825-1322

Mikhail A. Sokolov, Neurologist, Clinical Pharmacologist, Deputy Director for New Drug Development, JSC "Pharm-Sintez"; Bldg. 134, 29, Vereyskaya St., Moscow, 121357, Russia

Ismail A. Izmaylov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Project Manager; JSC "Pharm-Sintez"; Bldg. 134, 29, Vereyskaya St., Moscow, 121357, Russia

Ruslan B. Taramakin, Product Manager, JSC "Pharm-Sintez"; Bldg. 134, 29, Vereyskaya St., Moscow, 121357, Russia