EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.56871/UTJ.2023.57.78.001
УДК 578.834.1+616-036.21/.86+616.8-06-092+616.831-005.1/.4-085

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ COVID-19

© Сергей Григорьевич Щербак[1, 2], Дмитрий Александрович Вологжанин[1, 2], Татьяна Аскаровна Камилова[1], Александр Сергеевич Голота[1]

[1] Городская больница № 40. 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9, лит. Б
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент; начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com

Поступила: 22.08.2022 ***Одобрена: 01.11.2022*** ***Принята к печати: 01.12.2022***

РЕЗЮМЕ. Чаще всего COVID-19 проявляется как респираторное заболевание, однако растущий массив клинических данных показывает, что неврологические симптомы и осложнения вносят значительный вклад в клинический спектр заболевания, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Воздействие на общественное здоровье отдаленных (или даже пожизненных) последствий может быть намного больше, чем острые проявления инфекции SARS-CoV-2. Широкий спектр неврологических проявлений COVID-19 включает в себя острые нарушения мозгового кровообращения, такие как ишемический инсульт, геморрагический инсульт и церебральный венозный тромбоз, у относительно молодых и ранее здоровых пациентов. COVID-19-ассоциированные острые нарушения мозгового кровообращения связаны с гиперкоагуляционными и протромботическими состояниями. Неврологические симптомы и осложнения COVID-19 не обязательно требуют прямого инфицирования структур центральной нервной системы, и могут возникать вторично по отношению к тяжелой системной реакции в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 вне нервной системы. Нейротоксичность инфекции SARS-CoV-2 может быть вторичной по отношению к иммуноопосредованному патогенезу и дисфункции коагуляции. Для определения оптимальных стратегий предотвращения долгосрочных инвалидизирующих последствий COVID-19 и обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; неврологические осложнения; острые нарушения мозгового кровообращения; ишемический инсульт; внутримозговое кровотечение; церебральный венозный тромбоз; гиперкоагуляция; тромбоз.

ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN COVID-19

© Sergey G. Scherbak[1, 2], Dmitry A. Vologzhanin[1, 2], Tatyana A. Kamilova[1], Aleksandr S. Golota[1]

[1] Saint Petersburg City Hospital No 40. Borisova st. 9B, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russian Federation, 197706
[2] Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine. Universitetskaya nab. 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation. E-mail: golotaa@yahoo.com

Received: 22.08.2022 ***Revised: 01.11.2022*** ***Accepted: 01.12.2022***

SUMMARY. Most commonly, COVID-19 presents as a respiratory disease, but a growing body of clinical evidence shows that neurological symptoms and complications make a significant contribution to the clinical spectrum of the disease. The public health impact of long-term (or even life-long) consequences of the disease may be much greater than the acute manifestations of SARS-CoV-2 infection. The wide range of neurological manifestations of COVID-19 includes acute cerebrovascular events such as ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and cerebral venous thrombosis in relatively young and previously healthy patients. COVID-19-associated acute cerebrovascular accidents are related with hypercoagulable and prothrombotic conditions. Neurological symptoms and complications of COVID-19 do not necessarily require direct infection of structures in the central nervous system, but may occur secondary to a severe systemic reaction to SARS-CoV-2 infection outside the nervous system. The neurotoxicity of SARS-CoV-2 infection may be secondary to immune-mediated pathogenesis and coagulation dysfunction. To identify the optimal strategies to prevent the long-term disabling consequences of COVID-19 and substantiate the therapeutic choice, it is necessary to study the pathophysiological processes and conduct clinical trials.

KEY WORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; neurological complications; acute cerebrovascular accident; ischemic stroke; cerebral haemorrhage; cerebral vein thrombosis; hypercoagulability; thrombosis.

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, глобальной пандемией, и с тех пор во всем мире зарегистрированы 578 142 444 случая заболевания и 6 405 080 смертельных исходов (по состоянию на 04.08.2022) [1]. Коронавирус SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-вирус из семейства *Coronaviridae* с двухслойной фосфолипидной капсулой, содержащей шиповидный S(spike)-белок. SARS-CoV-2 получает доступ в клетку благодаря взаимодействию своего S-белка с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting-enzym 2), который обнаружен во многих тканях, включая нервные. Появление и повсеместное распространение высококонтагиозных мутантных вирусных штаммов, таких как B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) и B.1.1.529 (Omicron), продолжают представлять глобальную угрозу. Неврологическое поражение зарегистрировано у 30–50% всех инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [2]. У части больных COVID-19 (далее COVID) приводит к долгосрочным последствиям, которые оказывают существенное влияние на качество жизни. Оценка состояния пациента должна включать в себя выявление физических и неврологических симптомов, а также функциональных способностей. К симптомам длинного COVID относятся и неврологические осложнения [3].

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С начала пандемии у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, наблюдались разнообразные неврологические проявления, наиболее важными среди которых являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) из-за связанной с ними смертности и ухудшения качества жизни. Их частота у пациентов с COVID варьирует в пределах 1,1–9,8% [4].

В обзоре литературы Y. Leven и J. Bösel отмечено [5], что любое неврологическое проявление инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с повышением смертности. Аналогичный вывод был сделан в результате проспективного исследования, продемонстрировавшего значимую связь между неврологическими событиями у пациентов с COVID, тяжелым течением заболевания при поступлении в больницу и повышенной смертностью [6]. Исследование, включавшее почти 900 пациентов, показало, что возраст и состояние оксигенации у госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) являются основными показателями неблагоприятных исходов при COVID, а неврологические симптомы высокого риска — независимыми предикторами потребности в кислородной терапии во время госпитализации [7].

L. Drabik и соавт. [8] провели когортное исследование с целью выяснить, связаны ли неврологические симптомы и оценка по шкале MEWS (Modified Early Warning Score, мо-

дифицированная шкала раннего предупреждения) с потребностью в кислороде в течение первых 14 дней госпитализации и внутрибольничной смертностью пациентов с COVID. Неврологические симптомы считались ассоциированными с высоким или низким риском, если они связаны с повышенной или пониженной смертностью. Наличие неврологических симптомов высокого риска (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака) или их сочетание с отсутствием неврологических симптомов низкого риска (головная боль, головокружение, снижение настроения, утомляемость) увеличивают внутрибольничную летальность при инфекции SARS-CoV-2 в 3 и 8 раз соответственно и риск потребности в дополнительном кислороде при госпитализации у пациентов с COVID в 4,5 и 1,9 раза соответственно. Эти кажущиеся парадоксальными данные подтверждает исследование M. Wnuk и соавт. [9], показавшее, что различные неврологические симптомы увеличивают внутрибольничную смертность, в то время как другие играют защитную роль. Некоторые исследования подтвердили защитную роль головной боли в отношении риска смерти от COVID [9, 10]. Таким образом, оказывается, что разные неврологические симптомы демонстрируют разную корреляцию с риском смерти у пациентов с COVID.

Для изучения неврологических проявлений COVID, факторов риска, сопутствующих заболеваний и исходов создан международный регистр пациентов с COVID и неврологическими симптомами, признаками или диагнозами (нейро-COVID) [11]. Преимуществом такого регистра является исследование большой выборки пациентов с нейро-COVID из разных стран с использованием единых диагностических критериев и стандартизированных методов. На основе данных регистра E. Beghi и соавт. [12] провели крупнейшее международное когортное исследование с 6-месячным наблюдением за взрослыми пациентами с нейро-COVID с целью сопоставить исход при выписке из больницы и через 6 месяцев с профилем пациентов (сопутствующие заболевания, общие и неврологические данные во время острой фазы) и найти предикторы исхода. Установлено, что неврологические осложнения COVID оказывают существенное влияние на исход заболевания. Частота инсульта составила 30% у госпитализированных и 4% у негоспитализированных пациентов. Персистенция неврологических симптомов обнаружена через 6 месяцев после острой фазы COVID у 29% госпитализированных и у 24% негоспитализированных пациентов. Глубокое угнетение сознания, госпитализация в ОИТ и инсульт ассоциированы с повышенной смертностью, приводили к худшему 6-месячному исходу. В другой ретроспективной когорте (n=236 379) также распространенным неврологическим осложнением был инсульт (3%) [2]. Уже в 2020 г. было замечено, что частота нарушений сознания и инсульта достоверно выше у пациентов с более тяжелым течением заболевания [13].

J.A. Frontera и соавт. [14] оценивали возникающие после выписки из стационара неврологические симптомы и диагнозы у 4491 госпитализированного пациента. Новые неврологические проявления, в том числе инсульт (14%), появились у 88% пациентов.

Систематический обзор C. Quintanilla-Sánchez и соавт. [4] направлен на оценку распространенности и риска развития ОНМК у пациентов с различным по степени тяжести течением COVID. По данным проведенного с этой целью метаанализа, общая частота ОНМК составила 3,6% (421/11 886 пациентов с COVID), острого ишемического инсульта (ОИИ) — 2,8% (327/11 779), геморрагического инсульта (ГИ) — 0,9% (77/8963), церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) — 0,2% (14/6745) и транзиторных ишемических атак (ТИА) — 2,55% (10/392). У пациентов с тяжелой формой COVID частота ОНМК составила 7,95% (164/2050), у пациентов с нетяжелой формой COVID — 2,7% (265/9836). Метаанализ показал, что тяжелая форма COVID высокодостоверно повышает риск ОНМК, ОИИ и ГИ. Доля ОНМК среди всех неврологических проявлений COVID составила 33,8%. Смертность пациентов с COVID-ассоциированными ОНМК (COVID/ОНМК) составила 30% (OR 3,85).

По данным метаанализа (1634 пациента), выполненного A. Madani Neishaboori и соавт. [15], частота осложнений COVID со стороны ЦНС составила 6,3%, ОНМК — 2,6%. Метаанализ I. Siow и коллег (55 176 пациентов) выявил частоту COVID/ОНМК 9,8% и смертность этих пациентов 32% [16]. Другой метаанализ показал, что ОНМК возникают у 1,4% госпитализированных пациентов с COVID с преобладанием ОИИ над ГИ (87,4 и 11,6%) [17]. T. Siepmann и соавт. сообщили об общем уровне ОНМК 2,9%, а также о повышенном коэффициенте риска ОИИ у пациентов с тяжелой формой COVID. Многофакторный анализ показал, что потребность в интенсивной

терапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является независимым фактором развития ОИИ [18]. Частота ОИИ при тяжелом течении COVID составила 1,76% в метаанализе Y. Lu и соавт. [19]. Однако метаанализы T. Siepmann и соавт. и Y. Lu и соавт. ограничены отсутствием других подтипов ОНМК при сравнении тяжелой и нетяжелой популяций больных COVID [18, 19]. В контексте тяжелого течения COVID клиницисты должны быть готовы к развитию ОНМК, особенно когда невозможно оценить неврологические симптомы (например, у пациентов на ИВЛ) [4].

Более высокая частота кровоизлияний и микрокровоизлияний в мозг (по данным магнитно-резонансной томографии, МРТ) зарегистрирована в исследованиях, в которых оценивали пациентов с COVID с другими неврологическими проявлениями. S. Kremer и соавт. сообщали о множественных геморрагических поражениях головного мозга, наблюдаемых на МРТ в контексте острого диссеминированного энцефаломиелита [20]. Тот факт, что об этих и других подобных случаях сообщалось только в исследованиях, в которых проведена МРТ головного мозга, свидетельствует о том, что микрокровоизлияния и кровоизлияния в мозг, связанные с энцефалопатией, могут быть недодиагностированными осложнениями COVID [4].

Пациенты, у которых развились ОНМК, были значительно старше (72 года против 52 лет), чаще имели тяжелое течение COVID (85% против 40%) и факторы сердечно-сосудистого риска, в том числе артериальную гипертензию (69% против 22%), диабет (46% против 12%) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе (23% против 7%) [21].

Прокоагулянтное состояние может объяснить развитие COVID-ассоциированного ОИИ (COVID/ОИИ) [20]. Однако в большинстве проанализированных исследований в обзоре C. Quintanilla-Sánchez и соавт. [4] пациенты получали антикоагулянтную терапию сразу после постановки диагноза COVID. В метаанализе B.M. Henry и соавт. в тяжелых и смертельных случаях COVID отмечена коагулопатия (повышенный уровень D-димера, удлиненное протромбиновое время и снижение количества тромбоцитов) [22]. Гиперфибринолиз, отражаемый повышенным уровнем D-димера в сыворотке, присутствовал при поступлении в больницу у 97% невыживших, и более 70% невыживших соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Это повышает восприимчивость пациентов с тяжелой формой COVID к ОНМК [21].

Цереброваскулярное повреждение может быть результатом гиперактивации коагуляционного каскада с последующим развитием ДВС-синдрома, тромбоэмболии и полиорганной недостаточности [23, 24].

Частота ОНМК, развившихся *de novo* на фоне COVID, колеблется от 0,5 до 5,9% [25] и достигает 23% у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID [26]. У 5,7–23% пациентов с тяжелым течением COVID описаны системные тромботические осложнения, включая цереброваскулярные осложнения, в большинстве случаев с неблагоприятным прогнозом [13, 17].

Репликация вируса SARS-CoV-2, как известно, вызывает распространенное провоспалительное и гиперкоагулянтное состояние, которое приводит к высвобождению цитокинов и повреждению эндотелия, венозному и артериальному тромбозу вследствие воспаления, эндотелиальной дисфункции, образования тромбина и активации тромбоцитов [27]. Такие системные тромбовоспалительные процессы вызывают тяжелые кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания [28]. Это можно наблюдать по изменениям лабораторных данных, указывающим на системное воспаление и гиперкоагуляцию, а также по гистологическим исследованиям, показывающим макро- и микроваскулярный тромбоз. Многие пациенты обращались по поводу ОНМК за несколько дней до появления симптомов COVID, что позволяет предположить повышенный риск тромбоза на самых ранних стадиях заболевания. В 44% случаев COVID/ОНМК основной причиной госпитализации был инсульт, а не респираторные симптомы [29].

В ретроспективном обсервационном исследовании R. Triay и соавт. [30] 689 пациентов, поступивших в больницу с COVID/ОНМК, проанализированы все клинические данные, включая эпидемиологию, клинические особенности, лабораторные и радиологические особенности 32 пациентов. Заболеваемость ОНМК госпитализированных больных COVID составила 4,1%. Начальные проявления, как правило, были тяжелыми, с величиной индекса по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 11,7. При выписке пациенты с COVID/ОНМК обычно оцениваются более высоким индексом по шкале NIHSS по сравнению с ОНМК,

не связанными с COVID (контрольная группа). В 59% случаев больным COVID/ОНМК потребовалась госпитализация в ОИТ, в 31% — ИВЛ, 40% пациентов умерли или были выписаны в хоспис (OR 11,6). Случаи COVID/ОНМК в большей степени осложнены неблагоприятными клиническими фенотипами по сравнению с ОНМК без COVID. Большинство ОНМК (80%) имели ишемическую природу, за ними следовал геморрагический тип. COVID/ОНМК имели уникальные нейрорадиологические фенотипы, включая свободно плавающие тромбы, внутрижелудочковое кровоизлияние, таламический венозный инсульт и мультифокальную ишемию. Выздоровели 60% пациентов с COVID/ОНМК по сравнению с 94% пациентов с ОНМК, не связанными с COVID. Выписанные пациенты, как правило, имели высокую степень инвалидности. ОНМК на фоне COVID следует считать важным негативным прогностическим фактором. Таким образом, COVID, осложненный ОНМК, имеет тенденцию к более сложному протеканию с уникальным и неблагоприятным клиническим фенотипом, более длительной госпитализацией и худшими клиническими исходами [30]. Это согласуется с данными других исследователей, которые установили, что выживаемость пациентов с COVID/ОИИ достоверно ниже (78% против 91%, p <0,0001), а 60-дневная смертность от всех причин значительно выше (OR 2,51) по сравнению с историческим контролем (ОИИ без COVID) [31]. К наиболее распространенным сердечно-сосудистым факторам риска COVID/ОНМК относятся артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение в анамнезе и ОНМК в анамнезе, связанные с повышенной тяжестью течения COVID [32].

Способность SARS-CoV-2 вызывать ОНМК может проявляться либо непосредственно через клеточный транспорт, либо косвенно через инфицирование лейкоцитов, особенно нейтрофилов. SARS-CoV-2 вызывает системный воспалительный ответ, гиперкоагуляцию и тромбоз [33]. Связывание SARS-CoV-2 с клеточным рецептором ACE2, экспрессия которого повышена в ишемическом мозге, а также в сосудах пациентов с диабетом и курильщиков, может вызвать апоптоз эндотелиальных клеток и повреждение нейронов [34]. ACE2 в месте связывания SARS-CoV-2 играет роль триггера серии событий, ведущих к вазоконстрикции, гипертонии или тромбозу [35]. У пациентов с ОНМК в анамнезе вероятность развития тяжелой формы COVID в 2,5 раза выше, что подвергает пациентов более высокому риску последующего ОНМК [30].

Общий клинический исход COVID/ОНМК — неблагоприятный с высокими показателями смертности и большой долей пациентов, выписанных с тяжелой инвалидностью [36–39]. Плохой прогноз при COVID/ОНМК объясняется высокой частотой возникновения окклюзии крупных сосудов (ОКС) и острых инфарктов в нескольких сосудистых бассейнах. Этому может способствовать массивное высвобождение цитокинов и тромбообразование, накопление факторов коагуляции в плазме и на поверхности эндотелиальных клеток, вызывающих агрегацию тромбоцитов в эндотелии. Цитокины и SARS-CoV-2 активируют нейтрофилы, образуя нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular trap, NET), которые нагружены протромботическими медиаторами, в том числе факторами коагуляции. Последующие реакции состоят из непрерывного накопления активированных нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов и активации каскада коагуляции, что приводит к росту тромбов и фибриновых каркасов, тромбозу и ишемическому инсульту. Некоторые тромбы могут отделяться и эмболизировать дистальные сосуды. Эндотелиоциты повреждаются и разрушаются, что увеличивает риск внутримозгового кровотечения (ВМК) [30]. Мультисистемные осложнения COVID, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), аритмии, острую сердечную недостаточность, легочную эмболию, синдром высвобождения цитокинов и вторичную инфекцию, также способствуют возникновению ОНМК и увеличению смертности [28].

Воспалительное и гиперкоагуляционное состояние, вызванное COVID, приводит к изменению ряда сывороточных маркеров: ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димеров, С-реактивного белка (СРБ) и тропонина. Пациенты с COVID/ОНМК имеют повышенные воспалительные реакции, в том числе лейкоцитоз, увеличенное абсолютное количество нейтрофилов, повышенные уровни СРБ и лимфопению, что свидетельствует о нарушении регуляции иммунитета [40]. Цитокиновый шторм, связанный с инфекцией COVID, также может быть причиной повышенного риска ОНМК и инфаркта миокарда [41].

ОНМК были первичным неврологическим проявлением COVID у многих пациентов. Окклюзии возникали в нескольких сосудистых

бассейнах [30]. С помощью компьютерной томографии (КТ) у пациентов с COVID выявлены типичные визуализационные признаки ОИИ, такие как аномальная гиподенсивность паренхимы головного мозга, потеря серо-белой дифференциации и сглаживание борозд. КТ-ангиография выявила обширную окклюзию сосудов у некоторых из этих пациентов. Заметное снижение кровотока обнаружено даже в отсутствие ОКС. Получены данные о том, что тромбоз экстракраниальных сонных артерий может вызывать инсульт у пациентов с COVID [42].

Эндотелиопатия (разрушение эндотелиальных клеток, ответственных за поддержание целостности сосудистой стенки) при COVID идентифицирована как фактор развития тромботических осложнений, включая инсульт. SARS-CoV-2 инфильтрирует эндотелиальные клетки церебральной сосудистой сети, активируя макрофаги, нейтрофилы, комплемент и продукцию тромбина и способствуя образованию микротромбов [43]. Посмертные исследования головного мозга демонстрируют острое гипоксически-ишемическое повреждение в результате микро- и макроинфарктов, а также кровоизлияние и воспаление от легкой до средней степени [44], хотя корреляция между гистопатологическими данными и наличием РНК SARS-CoV-2 в мозге отсутствует [45]. Пациенты с тяжелой формой COVID подвержены риску гипоксически-ишемического поражения головного мозга из-за прямого воздействия вируса на легочную ткань, воспалительного сепсиса и ятрогенных факторов, таких как интубация [46]. Ослабление кровотока, вызванное снижением тонуса периферических сосудов и уменьшением сердечного выброса, изменяет мозговое кровообращение. Нарушение микроциркуляции головного мозга у пациентов с COVID приводит к отслоению перицитов от базальной пластинки и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [47]. Церебральные микрокровоизлияния, описанные у пациентов с тяжелой формой COVID [48], могут возникать вторично по отношению к индуцированной гипоксией церебральной вазодилатации и высвобождению цитокинов, активных форм кислорода и фактора роста сосудистого эндотелия VEGF (vascular endothelial growth factor), поскольку аналогичная картина наблюдались у лиц с дыхательной недостаточностью, не связанной с COVID, и другими критическими состояниями [49].

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Коронавирус SARS-CoV-2 сильно влияет на гемостаз и микроциркуляторное русло. M.L. Schmidbauer и соавт. [38] исследовали распространенность SARS-CoV-2-ассоциированного ГИ, смертность, рентгенологические подтипы и клинические характеристики пациентов с COVID-ассоциированным внутричерепным кровотечением (COVID/ВЧК). В систематический обзор литературы они включили 79 исследований (477 пациентов, средний возраст 59 лет). ВЧК у пациентов с COVID имеет очень неблагоприятный прогноз — смертность этих пациентов превышает 52%, тогда как летальность от ВЧК у пациентов без COVID ~40%. Поскольку у пациентов с COVID/ВЧК сочетаются два потенциально смертельных диагноза, более высокая смертность в этой когорте, по мнению авторов, является логичной. Распространенность ВЧК у пациентов с COVID в этом исследовании значительно выше по сравнению с большой французской когортой пациентов (n=89 530) с геморрагическим инсультом на фоне COVID (0,85% против 0,3%) [50]. Однако у значительного числа пациентов в аналитическом отчете M.L. Schmidbauer и соавт. были микрокровоизлияния, которые не упоминаются и могли быть пропущены во французской базе данных. С другой стороны, может быть недооценена распространенность ВЧК у пациентов с COVID в крайне тяжелом состоянии, поскольку длительная седация потенциально усложняет своевременное выявление локального неврологического дефекта. Различные подтипы ВЧК, наблюдаемые при COVID, подтверждают предположение о гетерогенных и многогранных патогенетических механизмах, способствующих COVID/ВЧК. Помимо микрокровоизлияний, к подтипам ВЧК относятся субарахноидальное и внутрипаренхимальное кровоизлияние. У 68% пациентов с COVID/ВЧК наблюдалось долевое внутрипаренхимальное кровоизлияние, а в когортах с ВЧК без COVID долевое внутрипаренхимальное кровоизлияние отвечало за 32–38% случаев ВЧК. В 21% случаев COVID/ВЧК было многоочаговым [38], в то время как другие авторы сообщили о 36% таких случаев [51]. Наиболее распространенным подтипом является смешанный паттерн с диффузными церебральными микрокровоизлияниями, поражающими глубокие юкстакортикальные структуры белого вещества, включая мозолистое тело, ствол мозга и мозжечок. Значительно

реже встречаются изолированные глубокие микрокровоизлияния или долевые микрокровоизлияния, типичные для гипертонической ангиопатии и церебральной амилоидной ангиопатии соответственно. У больных с церебральными микрокровоизлияниями более выражена дыхательная недостаточность, вероятно по причине COVID-ассоциированной микроангиопатии [52].

Гиперкоагуляция предрасполагает пациентов к тромбоэмболическим осложнениям в венозном и артериальном кровообращении и является одной из причин ВЧК. SARS-CoV-2-ассоциированные эндотелит и микроангиопатия также считаются способствующими геморрагическому инсульту. COVID/ВЧК может быть первичным геморрагическим инсультом или геморрагической трансформацией ишемического инсульта [38]. Крайне тяжелое течение заболевания, время от постановки диагноза COVID до постановки диагноза ВЧК, головная боль и потребность в паллиативной помощи коррелируют с индексом по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale, MRS, основной критерий оценки при остром инсульте) при выписке (MRS 3–6 баллов). Головные боли в контексте внутрипаренхиматозного кровоизлияния считаются предикторами худших исходов [53]. Хотя геморрагический диатез является фактором ВЧК как у пациентов с COVID, так и у пациентов без COVID, и многие пациенты получали антикоагулянтную терапию, в значительной части данных неизвестно, получали пациенты антикоагулянты в профилактических или терапевтических дозах, и их влияние на исход могло быть недооценено [38].

У большинства пациентов с COVID/ВЧК была крайне тяжелая форма заболевания, при которой доминирующими клиническими признаками служили респираторные симптомы и измененный уровень сознания. Это согласуется с другими сообщениями об относительном увеличении неврологической симптоматики при более тяжелом течении заболевания [54, 55]. Средний объем гематомы у пациентов с геморрагическим инсультом составил 33 (21–61) см^3 [56]. Медиана времени от постановки диагноза COVID до постановки диагноза ВЧК составила 21,5 дня, что может быть связано с диагностическими трудностями у пациентов в критическом состоянии и/или с COVID-ассоциированной васкулопатией в подостром периоде. Высокая доля пациентов, получавших экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), также иллюстрирует тяжесть заболевания в этой когорте. Поскольку известно, что ВЧК является фатальным осложнением ЭКМО при COVID, во всех случаях неврологического ухудшения следует проводить краниальную визуализацию перед ЭКМО, чтобы исключить ВЧК [38].

Предложено множество гипотез, описывающих патогенетический механизм, лежащий в основе ассоциации COVID и ВЧК. Прямые механизмы основаны на вирусном нейротропизме и инфекции сосудистого эндотелия с последующим развитием эндотелиита [57] и на подавлении экспрессии рецептора ACE2, которое приводит к повышению уровня ангиотензина II и артериального давления [58]. Гипервоспалительный синдром с потерей сосудистой целостности и диссеминированной коагуляцией играет косвенную роль [59]. У 53% больных была артериальная гипертензия. В целом это говорит о том, что в патогенезе ВМК у пациентов с COVID могут играть роль дополнительные факторы, такие как терапевтические вмешательства. Действительно, антикоагулянтная терапия увеличивает риск внутрипаренхимального кровоизлияния при COVID примерно в 5 раз и является предиктором смертности [51, 60]. В когорте пациентов R. Beyrouti и соавт. [51] с антикоагулянтной терапией были связаны 74% случаев COVID/ВМК. Возможно, ВМК возникает при тяжелом течении COVID, при котором применение антикоагулянтной терапии (в том числе ЭКМО) более вероятно. Таким образом, антикоагулянтная терапия может трансформировать внутримозговые микрокровоизлияния в симптоматическое ВМК.

Считается, что COVID/ВЧК связано по меньшей мере с одним известным фактором риска ВЧК (гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, тяжелая пневмония, антикоагулянтная терапия). Однако описан случай ВЧК у 14-летнего мальчика с легкой формой COVID без пневмонии, у которого не было таких факторов риска. Единственной аномальной лабораторной особенностью было временное истощение витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Этот случай указывает на то, что COVID может одновременно вызвать бессимптомные внутричерепные микрокровоизлияния и временное истощение витамин К-зависимых факторов свертывания крови, трансформирующее внутричерепные микрокровоизлияния в симптоматическое ВЧК [61].

Хемокин MCP-1/CCL2 играет ключевую роль во многих расстройствах ЦНС, особенно

связанных с воспалением [62], в том числе вызванным инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с неврологическими осложнениями и нарушении ГЭБ в контексте повреждения головного мозга при ВМК [63].

ОСТРЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Эпидемиология COVID/ОИИ. ОИИ осложняет 1–5% случаев COVID. Распространенность ОИИ среди пациентов, госпитализированных с COVID, на порядок выше, чем сообщалось в связи с аналогичными инфекционными состояниями [6, 64]. COVID/ОИИ проявляются ОКС с клинически наблюдаемым, как правило, тяжелым неврологическим дефицитом [65]. Клинические и рентгенологические особенности COVID/ОИИ включают в себя более ранний возраст начала, худший клинический исход, более высокую долю ОКС и многоочаговых поражений, ассоциацию с тяжестью самого COVID [55]. Результаты многоцентровых исследований и метаданные говорят о том, что COVID/ОИИ протекает тяжелее, с худшим функциональным исходом и более высокой смертностью [66, 67].

Многочисленные исследования на основе регистра COVID-ассоциированных ССЗ продемонстрировали риск ОИИ у госпитализированных пациентов с COVID в диапазоне 0,9–2,8%. Крупнейшее из этих исследований включало 8163 стационарных пациента с COVID в нескольких медицинских центрах США и установило частоту ОИИ на уровне 1,3% [37]. Однако многоцентровое международное (США, Канада, Бразилия, Греция, Италия, Финляндия, Турция, Ливан, Иран, Индия, Новая Зеландия) обсервационное исследование многонациональной когорты показало, что у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 общий риск инсульта составляет 0,5% [68]. Причины различий между различными исследовательскими когортами по уровню заболеваемости ОИИ, возможно, связаны с тяжестью инфекции COVID у госпитализированных пациентов, распространенностью сосудистых факторов риска в популяции, возможностью точной диагностики всех инсультов в ситуации перегрузки медицинских служб и методологическими различиями. Например, в исследовании A. Mendes и соавт. [69] средний возраст пациентов с ишемическим инсультом составил 86 лет, тогда как в исследовании S. John и соавт. — 48 лет [70]. Среди 591 госпитализированного с COVID выявлен 31 (5,2%) больной с инсультом, в том числе 19 с ишемическим (3,2%) и 12 с геморрагическим инсультом (2,0%). Пациенты с COVID/ОИИ имели меньше сосудистых факторов риска, но более тяжелую клиническую картину (NIHSS 17 против 7, p <0,001) и бóльшую частоту ОКС (63% против 24%, p=0,006). По геморрагическому инсульту пациенты с COVID не отличались от пациентов без COVID [70].

Классификация подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), основанная главным образом на этиологии, различает пять подтипов ишемического инсульта: 1) атеросклероз крупных сосудов (эмболия/тромбоз); 2) окклюзия мелких сосудов; 3) кардиоэмболический; 4) криптогенный; 5) другие определенные механизмы. По данным метаанализа, общая распространенность криптогенного инсульта у пациентов с COVID/ОИИ составила 35% [35]. В исследовании S. Yaghi и соавт. [71] частота ОИИ, подтвержденного методами визуализации, у госпитализированных пациентов с COVID составила 0,9%, криптогенный подтип инсульта у пациентов с COVID/ОИИ наблюдался чаще других (66%). Другие авторы также сообщают, что большинство случаев COVID/ОИИ зарегистрированы как криптогенный или эмболический инсульт с неустановленным источником (embolic stroke of undetermined significance, ESUS) [66].

Ретроспективный анализ пациентов, госпитализированных в больницы клиники Мэйо (США), у которых инсульт и инфекция SARS-CoV-2 были диагностированы в течение одного и того же 3-месячного интервала, и всех доступных переменных позволил представить схематическую модель, иллюстрирующую предполагаемый патогенез ОИИ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Это исследование проводилось в одном из крупнейших академических медицинских центров с больницами в пяти штатах, использующих единый стандарт регистрации. Низкая по сравнению с данными других исследований частота COVID/ОИИ составила 0,5% (30/6381). Распространенными были традиционные факторы риска, включая гипертонию (80%), гиперлипидемию (60%), курение в анамнезе (43%), диабет (37%), мерцательную аритмию (27%). Инфекция SARS-CoV-2 предшествовала инсульту в 33% случаев, тогда как инсульт был предшествующим диагнозом в 20% случаев. Инсульты были ишемическими у 87% и геморрагическими у 13% па-

циентов. Каротидный бассейн был наиболее частой локализацией ОИИ (80%). Наиболее частыми типами ОИИ были кардиоэмболический (35%) и криптогенный (35%). Почти у половины пациентов была бессимптомная инфекция SARS-CoV-2 (53%). Тяжелое или крайне тяжелое течение заболевания было у 30% пациентов, находившихся на ИВЛ в ОИТ по поводу острой дыхательной недостаточности. Умерли 11 из 30 (37%) пациентов: 9/26 (34%) от ишемического инсульта и 2/4 (50%) от геморрагического инсульта [56].

В крупном международном исследовании (n=67 845), в котором участники были значительно моложе, чем в когорте клиники Мэйо, распространенность COVID/ОИИ составила 1,1%, а COVID/ВЧК — 0,2% [72]. Ретроспективное исследование, проведенное на пике пандемии COVID в Китае, показало уровень распространенности инсульта в 5,7% у лиц с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, подтверждая представление о том, что люди с тяжелой инфекцией подвергаются повышенному риску инсульта [13]. Таким образом, различия в показателях распространенности между различными исследованиями можно объяснить разницей в социально-демографических характеристиках участников, тяжести инфекции SARS-CoV-2, времени проведения исследования и фоновой распространенности инсульта в изучаемой популяции.

Факторы риска инсульта у больных COVID ассоциированы с повышенной тяжестью острого COVID, ОРДС и неблагоприятными исходами. Подавляющее большинство пациентов с COVID/ОИИ в исследовании W. Luo и соавт. имели наиболее часто определяемые общие сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, гиперлипидемия и диабет. Активный контроль этих факторов высокого риска, особенно гиперлипидемии, способствующей активации тромбоцитов, важен для контроля риска COVID/ОИИ [35]. Высокая распространенность традиционных сосудистых факторов риска и одновременное повышение уровней провоспалительных и прокоагуляционных биомаркеров у пациентов с COVID/ОИИ свидетельствует о взаимодействии между обеими группами факторов в патогенезе инсульта у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [56]. К факторам риска COVID/ОИИ относятся также пожилой возраст, мужской пол, курение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания сердца и почек, ОИИ и ВМК в анамнезе. У пациентов с COVID/ОИИ более высокий индекс MRS (4–5 баллов) при выписке и гораздо более высокая смертность, чем у пациентов без ОИИ [39]. Предполагается, что диабет и гипертония приводят к тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 посредством ряда механизмов, таких как нарушение гомеостаза глюкозы, дерегуляция иммунного ответа и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [73]. Таким образом, повышенный риск инсульта у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, по-видимому, является результатом тесного взаимодействия между традиционными факторами сосудистого риска и дисрегуляцией иммунной системы.

Метаанализ данных из 10 статей (26 691 больного COVID всех возрастов и 280 пациентов с COVID/ОИИ) установил, что совокупная распространенность артериальной гипертензии, гиперлипидемии и диабета при COVID/ОИИ составила 66, 48 и 40% соответственно. Примечательно, что среди пациентов этой группы было 36% женщин. Воспалительный шторм при COVID чаще возникает у пациентов мужского пола. Сопоставление этих фактов наводит на мысль, что гипервоспаление играет важную роль в патогенезе COVID/ОИИ [35]. Сосудистые факторы риска, такие как высокое артериальное давление, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, пороки клапанов сердца и ожирение, чаще встречаются у женщин. Мужчины чаще страдают лакунарным инфарктом мозга (22% против 16%, p=0,0003), а женщины — кардиогенным инсультом (26% против 16%, p=0,0001). Следует отметить, что кардиоэмболические инфаркты мозга являются наиболее тяжелым подтипом ОИИ с высокой степенью инвалидизации и ранней летальностью. COVID/ОИИ чаще возникает у мужчин, однако ранний исход хуже у женщин с более высокой внутрибольничной смертностью, более длительным пребыванием в больнице и большей инвалидностью [35].

ОИИ у пациентов с COVID показал менее сильную ассоциацию с артериальной гипертензией, гиперлипидемией, курением и употреблением алкоголя и более сильную — с болезнями сердца, ХОБЛ, заболеваниями почек, печени и предшествующим ОИИ. Эти различия позволяют предположить, что ОИИ, возникший после госпитализации в связи с COVID, может отличаться по своей этиологии от обычного инсульта. Предполагаемые механизмы включают в себя цитокиновый шторм и неадекватную активацию врожденной иммунной системы,

эмболические события, индуцированную гипоксией ишемию, вторичную по отношению к тяжелой COVID-ассоциированной пневмонии, эндотелиопатию/эндотелиит, тромботическую микроангиопатию и многофакторную активацию коагуляции [41]. С этим согласны другие авторы, полагающие, что воспалительные цитокиновые бури могут быть триггером состояния генерализованной гиперкоагуляции или повреждения эндотелия и что иммуноопосредованные механизмы, такие как гиперэкспрессия цитокинов, состояние гиперкоагуляции и тромбоэмболия, являются потенциальными причинами инсульта [35]. Прямое цитотоксическое воздействие вируса SARS-CoV-2 на нервную систему, нарушение регуляции иммунного ответа хозяина на вирус, вызывающее дисфункцию эндотелиальных клеток и эндотелиит, активацию коагуляции, активацию тромбоцитов, увеличение количества тромбогенных циркулирующих микрочастиц, неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление, нарушение баланса РААС, — все это факторы риска, способствующие развитию COVID/ОИИ [41, 73, 74].

У 36 из 2341 (1,5%) пациентов с ОИИ, зарегистрированных в Швейцарском регистре инсульта (Swiss Stroke Registry), была подтверждена инфекция SARS-CoV-2. COVID признан способствующим/инициирующим фактором ОИИ у 24% этих пациентов. По сравнению с контрольной группой без COVID у пациентов с COVID этиология инсульта реже связана с атеросклерозом крупных артерий (3% против 15%) или криптогенным происхождением (15% против 32%) и чаще — с кардиоэмболией, церебральной микроангиопатией, мультирегиональным вовлечением каротидных бассейнов и другими этиологическими вариантами (протромботическим нарушением коагуляции, образованием антифосфолипидных аутоантител, обширным тромбозом сонных артерий, васкулитом, расслоением артериальных стенок и осложнением кардиохирургического вмешательства). Более низкая частота криптогенного инсульта и поражение нескольких артериальных бассейнов мозга независимо ассоциированы с COVID [75]. Доля криптогенного инсульта (15%) у пациентов с COVID/ОИИ ниже, чем в исследованиях других авторов, в которых она колебалась от 22 до 66% [71, 76]. Это, скорее всего, объясняется высокой частотой случаев с полным обследованием (94%) в когорте D. Strambo и соавт. [75] по сравнению с другими исследованиями.

Риск развития ОИИ у пациентов с COVID семикратно превышает риск в общей популяции [66]. Тот факт, что COVID увеличивает частоту ОИИ, отмечен в нескольких сериях случаев и метаанализах [77]. Хотя большинство случаев ОИИ возникает у лиц с сопутствующими ССЗ, он также может возникать у пациентов без этих факторов риска и в более молодом возрасте (≤50 лет) [78]. Даже люди, бессимптомно переносящие инфекцию SARS-CoV-2, подвержены риску развития ОИИ [79]. Анализ 174 пациентов, госпитализированных с COVID/ОИИ, сопоставленный с историческим контролем ОИИ без COVID из тех же медицинских центров, показал, что случаи COVID/ОИИ были более тяжелыми, с худшими функциональными исходами и более высоким риском смерти (OR 4,3). Участники большого международного многоцентрового исследования объясняют увеличение тяжести COVID/ОИИ прямыми васкулопатическими эффектами, иммуноопосредованной активацией тромбоцитов, обезвоживанием и сердечной аритмией, вызванными инфекцией [66].

S.L. Harrison и соавт. [36] ретроспективно проанализировали электронные медицинские карты госпитализированных пациентов с COVID/ОИИ из 50 больниц США. Контрольную группу составили 48 363 пациента с ОИИ без COVID (исторический контроль). Пациенты с COVID/ОИИ чаще имеют сопутствующее хроническое заболевание (артериальную гипертензию, ОНМК, диабет, ишемическую болезнь сердца, мерцательную аритмию, хроническое заболевание почек, ХОБЛ, заболевание печени, новообразование и психическое расстройство), чем пациенты с ОИИ без COVID. Для сопоставления отобраны группы из 952 случаев COVID/ОИИ и 952 исторических (контрольных) случаев, сбалансированные по всем включенным характеристикам и показателям предрасположенности. Вероятность выживания была значительно ниже у пациентов с COVID/ОИИ (78,3% против 91,0%, p <0,0001), а 60-дневная смертность — значительно выше по сравнению с историческим контролем (OR 2,5) [36].

Считается, что связь между COVID и ОИИ может быть причинной у одних пациентов и случайной у других [80]. Действительно, ОИИ является прямым следствием COVID у трети пациентов, почти у половины из них COVID оценивался как триггерный фактор ОИИ, и у одной трети связь между COVID и ОИИ была случайной. Тяжелые случаи COVID связаны

с синдромом цитокинового шторма, характеризующимся неконтролируемым иммунным ответом с непрерывной активацией и пролиферацией макрофагов и лимфоцитов. Этот системный воспалительный ответ усугубляет воспалительную активность в атеросклеротических бляшках, делая их склонными к разрыву. Воспаление также вызывает эндотелиальную дисфункцию и активирует коагуляционный каскад. Ограничением этого исследования является отсутствие информации о состоянии открытого овального окна, которое может быть потенциально значимым механизмом инсульта, особенно у пациентов с COVID, учитывая, что они подвержены риску венозного тромбоза [75]. Независимо от этиологии мультирегиональные COVID/ОИИ, как и в предыдущих исследованиях [17], ассоциированы с нарушением коагуляции с последующей тромбоэмболией или диффузной васкулопатией [81]. Церебральная васкулопатия, вторичная по отношению к воспалительной реакции, предрасполагает к осложнениям, от тонких микрососудистых изменений до инсульта [16].

Пациенты с COVID/ОИИ подвержены большему риску развития долгосрочных негативных последствий, то есть длительных неврологических проблем, по сравнению с пациентами, не болевшими COVID. Центральное место в нейробиологии, лежащей в основе восстановления после инсульта в контексте COVID, занимает снижение экспрессии рецептора ACE2, которое приводит к тромбовоспалению и ингибированию оси ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR (mitochondrial assembly receptor). Потенциальные нейропротекторные методы лечения, нацеленные на молекулярные механизмы действия этих медиаторов, могут помочь реорганизации мозга (нейроглиогенезу и синаптогенезу) и реабилитации пациентов с ОИИ, ассоциированным и неассоциированным с COVID, а также профилактике вторичного ОИИ во время постинсультной реабилитации [79].

Появляется все больше данных, подтверждающих, что COVID и его осложнения связаны с тромбовоспалительными явлениями, включая инсульт и ВМК. Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать полиорганную недостаточность с поражением почек, сердца и головного мозга, COVID все чаще рассматривают как сосудистое заболевание, связанное с тромбовоспалительным процессом, который поражает в основном сосудистый эндотелий. Аутопсия пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 выявила тромбы в микро- и макрососудах, состоящие из тромбоцитов, фибрина, эритроцитов и лейкоцитов, а также отложение микрочастиц клеточного происхождения, подтверждая тот факт, что COVID проявляется коагулопатией и васкулопатией [26, 41, 74, 82].

Вирус SARS-CoV-2 провоцирует немедленный каскад воспалительных реакций, запускающих тромбовоспаление в сосудистой системе. Избыточная продукция воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) может привести к повреждению ГЭБ и проникновению SARS-CoV-2 в паренхиму головного мозга. В этом случае очень чувствительные к цитокиновым бурям клетки нейроглии реагируют первыми. Они получают воспалительный сигнал от эндотелиальных клеток для дальнейшего стимулирования экспрессии провоспалительных генов, что приводит к нейровоспалению и нейродегенерации. За этим следует активация эндотелиоцитов, развитие эндотелиальной дисфункции и/или эндотелиита, что в первую очередь связано с прямой вирусной инфекцией и ингибированием экспрессии ACE2 и оси ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR. Параллельно с этим продолжается выработка провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6, IL-17, IL-10, хемокинов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, α-фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor-α, TNF-α), активация транскрипционных факторов, таких как воспалительный комплекс NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor (NLR) family pyrin domain-containing 3) и NF-κB (nuclear factor kappa B), и высвобождение ассоциированных с повреждением молекулярных аларминов (damage-associated molecular patterns, DAMP). Все эти факторы остаются активными на всех стадиях ишемии или инфаркта головного мозга, провоцируя хроническое тромбовоспаление [83]. В головном мозге эти реакции усиливают продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов, опосредуя дисфункцию нейроглиальных клеток, что в конечном итоге приводит к гибели нейронов. Кроме того, активация микроглии в головном мозге дополнительно влияет на продукцию провоспалительных цитокинов. Избыток тромбовоспалительных агентов (цитокиновый шторм) проникает из периферического кровообращения в микроциркуляторное русло головного мозга и может привести к нейроваскулярному эндотелииту, нарушению ГЭБ, церебральному

микротромбозу, гиперкоагуляции, тромбоэмболии и разрушению нейроваскулярной единицы (анатомо-функционального комплекса, включающего в себя нейроны, астроциты, эндотелиоциты, перициты), которое приводит к снижению эффективности функционирования мозга.

Роль оси ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR в патогенезе COVID/ОИИ. Одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции и/или эндотелиита у пациентов с COVID является нарушение баланса РААС в результате снижения экспрессии рецепторов ACE2 на эндотелиальных клетках. Компонентами РААС являются гомологи ACE (ангиотензин-превращающий фермент, АПФ) и ACE2. РААС состоит из классического плеча и оси ренин/ACE/ангиотензин II/AT1R (angiotensin II type 1 receptor), которая играет патофизиологическую роль при полиорганной недостаточности, в том числе в головном мозге. Ось ACE2/ангиотензин-(1–7)/MasR — негативный регулятор ангиотензина II. ACE2 препятствует действию ACE, превращая ангиотензин II в противовоспалительную и сосудорасширяющую молекулу ангиотензин-(1–7), а ангиотензин I в ангиотензин-(1–9), который далее превращается в ангиотензин-(1–7). Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 вызывает эндоцитоз рецепторов, что приводит к истощению защитного эндотелиального ACE2 и дисбалансу между ACE и ACE2, тем самым усиливая патологическую активацию оси ACE/ангиотензин II/AT1R. В свою очередь, это приводит к опосредованной ангиотензином II вазоконстрикции и уменьшает опосредованную ангиотензином-(1–7) вазодилатацию.

Прямая инвазия SARS-CoV-2 в мозг может происходить по двум каналам. Первый — гематогенное распространение в мозговое кровообращение; второй — передача из обонятельного эпителия через решетчатую пластинку в обонятельную луковицу. Поскольку SARS-CoV-2 присутствует в системном кровотоке, застойная церебральная микроциркуляция увеличивает реципрокность между ACE2 и S-белком SARS-CoV-2 на церебральных эндотелиоцитах. Размножение и высвобождение вируса из эндотелиальных клеток могут привести к повреждению эндотелия и ГЭБ, открывая вирусу доступ к паренхиме головного мозга [84]. Экспрессия ACE2 на нейроглиальных клетках делает их мишенью для распространения инфекции SARS-CoV-2 [79].

При COVID/ОИИ, когда защитные эффекты ACE2 подавлены в результате взаимодействия с S-белком вируса SARS-CoV-2, баланс смещается в пользу АПФ и ангиотензина II. Регуляция экспрессии специфических биомаркеров, участвующих в обеих осях, является потенциальной терапевтической мишенью для обеспечения нейропротекции (усиления нейроглиогенеза и/или синаптогенеза) при COVID/ОИИ. К модуляторам РААС и оси ACE2/Ang-(1–7)/MasR, способствующим нейропластичности и восстановлению головного мозга, относятся блокаторы AT1R (angiotensin I type-2-receptor), ингибиторы ренина и ACE, а также агонисты AT2R (angiotensin II type-2-receptor). Ось Ang-(1–7)/MasR может оказывать антиоксидантное действие в периинфарктной зоне, ингибируя активность провоспалительных цитокинов, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и увеличивая плотность церебральных капилляров, уменьшая количество активных форм кислорода, защищая этим паренхиму мозга от клеточного отека и пироптоза (программированной гибели клеток, связанной с воспалением) после ишемического повреждения. Таким образом, ось ACE2/Ang-(1–7)/MasR обладает нейропротекторным, противовоспалительным и антиоксидантным потенциалом против неблагоприятных последствий ОИИ (с COVID или без него) в структурном и функциональном восстановлении мозга [79].

Роль инфламмасомы NLRP3 в COVID/ОИИ. Еще одним потенциальным медиатором ОИИ является инфламмасома NLRP3, член семейства NLR (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor) — сенсоров клеток врожденного иммунитета. С помощью рецепторов PPR (pattern recognition receptor) инфламмасома NLRP3 может обнаруживать патогены или вирусную инвазию и повреждение клеток. Сигнал, передаваемый рецепторами PPR в клетку, активирует транскрипцию генов, кодирующих белки, связанные с NLRP3. Активированная инфламмасома стимулирует апоптоз и пироптоз посредством разрушения митохондрий. Гиперактивность NLRP3 опосредует дисфункцию нейроглиальных клеток, отек головного мозга и гибель нейронов [85]. Следствием активности NLRP3 является высвобождение DAMP, о чем свидетельствует гипервоспаление во время вирусной инфекции. Молекулярные блокаторы инфламмасомы NLRP3 и гипотермия позволяют ингибировать пироптоз и апоптоз после ишемии, уменьшить размер инфаркта мозга и неврологическую дисфункцию. Воздействие на иммунный каскад и молекулярный сигна-

линг, имеющий отношение к опосредованному инфламмасомой NLRP3 воспалению и гиперкоагуляции, может открыть новые терапевтические стратегии восстановления головного мозга после COVID/ОИИ. Ингибиторы активации и эффектов инфламмасомы NLRP3 уменьшают повреждение ГЭБ и постишемическую гибель нейроглиальных клеток, улучшая функционирование мозга. Введение этилметилкетона (супрессора потенциал-зависимых калиевых каналов) предотвращает активацию рецептора NLRP3, что может помочь восстановлению головного мозга после ОИИ (с COVID или без него) [79].

Таким образом, значительное увеличение частоты COVID/ОИИ связано с гипервоспалением и гиперкоагуляцией, которые, в свою очередь, вызывают ишемические поражения в отдаленных, но структурно и функционально связанных областях мозга. Центральное место в нейробиологии инсульта при COVID, по мнению C.M.N. Che Mohd Nassir и соавт. [79], занимает снижение экспрессии ACE2, которое приводит к ингибированию оси ACE2/Ang-(1-7)/MasR и тромбовоспалению. Кроме того, после ОИИ активированная инфламмасома NLRP3 опосредует дисфункцию нейроглиальных клеток, повышая продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к гибели нервных клеток. В контексте COVID/ОИИ эти медиаторы являются потенциальными молекулярными мишенями для терапевтического повышения нейропластичности и функционального восстановления в стратегиях реабилитации после инсульта и профилактики вторичного ОИИ. Нейропротекторные методы лечения, нацеленные на молекулярный механизм действия этих медиаторов, могут улучшить нейроглиогенез и синаптогенез у пациентов с COVID/ОИИ.

Роль антикоагулянтной терапии. Профилактика тромбоэмболии использовалась с самого начала пандемии COVID, но вскоре стало ясно, что обычной профилактической дозы (обычно низкомолекулярного гепарина) часто бывает недостаточно для предотвращения венозного тромбоза у этих пациентов [86]. В исследовании F. Janes и соавт. [87] случаи COVID/ОИИ на фоне антикоагулянтной терапии составили 21%, а ОИИ у пациентов без COVID — 5%. Среди ОИИ, возникающих на фоне антикоагулянтной терапии, 2/3 связаны с назначением субтерапевтической дозы лекарств. Согласно принятой в настоящее время концепции, у пациентов с COVID имеют место гиперкоагулопатия и ускоренное развитие тромбоза, повышенная частота и своеобразие клинических особенностей COVID/ОИИ, проявляющихся неэффективностью антикоагулянтов, которые говорят о том, что некоторые тромбоэмболические явления, прежде всего артериальные, при COVID либо рефрактерны к антикоагулянтному эффекту, либо не зависят от него. Именно поэтому антикоагулянтная терапия подходит не для всех состояний гиперкоагуляции, в то время как дополнительная (или альтернативная) антитромботическая терапия (синтетические ингибиторы серинпротеаз, такие как нафамостата мезилат и камостата мезилат; антитромбин, ацетилсалициловая кислота; плазмаферез) необходима некоторым пациентам. F. Janes и соавт. утверждают, что антикоагулянтная терапия эффективна только при приеме «анти-витамин К» антикоагулянтов, о чем свидетельствуют значения международного нормализованного отношения. Не может быть такой же уверенности в отношении пациентов, получающих пероральные антикоагулянты прямого действия, особенно низкомолекулярный гепарин [87].

Данные отчета Швейцарского регистра инсультов [88] свидетельствуют о том, что «истинная неэффективность» антикоагулянтов (адекватных доз) является причиной 1,5–5,0% ОИИ. Относительное количество случаев ОКС у пациентов с COVID/ОИИ, развившимся на фоне приема антикоагулянтов, достигло 59%, тогда как при ОИИ, не связанном с COVID, оно варьировало от 39 до 44%.

COVID-ассоциированная тяжелая пневмония вызывает гипоксемию и связанное с ней увеличение вязкости крови, которые способствуют возникновению тромботических и эмболических осложнений. Лабораторные показатели крови у пациентов с COVID и ОНМК указывают на выраженное воспаление и состояние гиперкоагуляции. Относительно механизма инсульта, вызванного COVID, в настоящее время большинство мнений сосредоточено на гиперкоагулянтном состоянии, вызванном воспалением. Коронавирус SARS-CoV-2 напрямую инфицирует эндотелиальные клетки, вызывая диффузное воспаление эндотелия, приводящее к ОИИ или кровоизлиянию в мозг. По этой причине активный контроль воспалительных реакций и надлежащая антикоагулянтная терапия могут быть мощной мерой профилактики инсульта, вызванного COVID [35].

Антикоагулянтная терапия широко используется в лечении COVID, несмотря на то

что сохраняется некоторая неопределенность в отношении польза/вред. Антикоагулянтная терапия связана с более низкой частотой тромбоэмболических осложнений, однако КТ головного мозга проведена у меньшинства пациентов, поэтому трудно сделать выводы о влиянии антикоагулянтов на профилактику артериальной тромбоэмболии. J.M. Kats и соавт. предостерегли от широкого использования антикоагулянтов после того, как они увидели высокую частоту геморрагической трансформации ОИИ в тяжелых случаях COVID по сравнению с легкими случаями (31% против 4%). Это наблюдение подтверждает патогенные механизмы гипервоспаления, активирующие протромботическое состояние. При назначении антикоагулянтов оправдано тщательное взвешивание риска тромбоза и геморрагической трансформации [55].

Возраст. В популяциях пациентов с COVID замечена ассоциация инсульта с более молодым возрастом. В нескольких исследованиях показано, что средний возраст пациентов с COVID/ОИИ находится в диапазоне 55–64 лет [89].

Анализ когорты из 1827 пациентов с COVID, поступивших в больницу Йельского университета в период 03.01–28.08.2020, проведен с целью сравнения пациентов с ОИИ (n=44) и без него (n=1783). Установлено, что инсульт в анамнезе и количество тромбоцитов ≥200/мкл при поступлении в больницу пациентов с COVID являются независимыми предикторами ОИИ при COVID любой степени тяжести. У пациентов с COVID-ассоциированными неврологическими симптомами (n=827) инсульт в анамнезе (OR 36; p <0,001) и возраст до 60 лет (OR 4; p <0,012) были независимыми предикторами ОИИ во время госпитализации. Примечательно, что в контрольной когорте пациентов с ОИИ без COVID (n=168) меньше тех, кто перенес инсульт в анамнезе, что демонстрирует уникальность COVID/ОИИ. Неясно, почему COVID увеличивает риск инсульта у более молодых людей по сравнению с тем, что наблюдается в когортах без COVID. Возможно, относительно молодые пациенты более восприимчивы к повреждению эндотелия [90].

Американская кардиологическая ассоциация представила данные регистра COVID-ассоциированных ССЗ о распространенности и особенностях инсультов у пациентов [64]. Первичными исходами были ОИИ, ТИА и госпитальная смерть. Среди 21 073 пациентов с COVID, поступивших в 107 больниц в течение 2020 г., 160 (0,8%) перенесли ОИИ/ТИА (55% всех острых инсультов) и 129 (0,6%) — другие виды инсульта (ВМК, тромбоз мозгового венозного синуса и неклассифицируемые инсульты). Значение показателя по шкале NIHSS составило 11 баллов. Пациенты с COVID/ОИИ/ТИА имели более высокую распространенность артериальной гипертензии, диабета и фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без ОНМК. Госпитализация в ОИТ и потребность в ИВЛ (58% пациентов с COVID/ОИИ/ТИА и 19% пациентов без ОНМК нуждались в ИВЛ), но не пожилой возраст, ассоциированы с повышенным риском ОИИ/ТИА. Риск ОИИ у пациентов, госпитализированных с COVID, превышает зарегистрированный после сепсиса (0,5%). Пациенты с COVID/ОИИ чаще имели признаки крайне тяжелого состояния и худшие госпитальные исходы. Риск смерти от COVID ассоциирован с пожилым возрастом, а после поправки на сопутствующие заболевания и степень тяжести COVID самый высокий риск ОИИ оказался у взрослых среднего возраста. ОИИ/ТИА не являются предиктором внутрибольничной смерти (с поправкой на степень тяжести COVID, демографические особенности и сопутствующие заболевания). Это означает, что механизм ОИИ при COVID не зависит от связанных с возрастом атеросклеротических процессов и что более высокая смертность среди стационарных пациентов с COVID/ОИИ обусловлена тяжестью COVID, а не самого инсульта. Эта работа подчеркивает важную роль исследований на основе регистров острых и хронических осложнений COVID. Многоцентровые проспективные исследования могут предоставить точную и обобщающую информацию о влиянии сосудистых заболеваний на госпитализированных пациентов с COVID [64].

Исследование, проведенное Американской ассоциацией здоровья по программе Get With The Guidelines Stroke Registry, также выявило более молодой возраст пациентов с COVID/ОИИ по сравнению с пациентами без COVID, что может свидетельствовать о неатеросклеротическом патогенезе ОИИ [91]. Основным постулируемым путем, лежащим в основе тромботических осложнений при тяжелом COVID, является взаимодействие между внутрисосудистым тканевым фактором, клетками врожденного иммунитета, тромбоцитами и эндотелиальными клетками, которое в конечном итоге активирует каскад коагуляции [41]. Эти данные предполагают уникальный

для COVID протромботический путь развития COVID/ОИИ.

Инсульт в анамнезе. Среди 36 358 пациентов с COVID 3,2% ранее перенесли инсульт. ОИИ после COVID возник в 0,34% случаев, а у пациентов с предшествующим инсультом частота ОИИ была на порядок выше (3,4% случаев). Причем частота ОИИ в этом исследовании может быть недооценена, поскольку его можно не заметить у тяжелобольных COVID, которые интубированы и находятся под седацией. В этом крупнейшем ретроспективном когортном исследовании пациентов с COVID, перенесших инсульт в анамнезе, после поправки на базовые характеристики, особенно у пациентов с более высоким преморбидным индексом по шкале MRS и у лиц пожилого возраста, чаще наблюдались тяжелые формы COVID и клинические исходы хуже, чем у пациентов без инсульта. Пациенты с анамнестическим инсультом особенно уязвимы к легочным и воспалительным осложнениям из-за более старшего возраста и более высокой распространенности ССЗ, которые являются предикторами неблагоприятных исходов COVID. После поправки на возраст, пол и все значимые сопутствующие заболевания история инсульта сохранила сильную ассоциацию с тяжестью заболевания и риском смерти от COVID. Госпитальная смертность пациентов с анамнестическим инсультом и COVID/ОИИ превышает таковую у пациентов с COVID/ОИИ без истории инсульта (17,4% против 7,5%, p <0,001). У пациентов с 4–5 баллами по шкале MRS смертность достигла 27%. Госпитализированные пациенты с COVID, перенесшие инсульт в анамнезе, особенно пациенты с высоким индексом по шкале MRS, нуждаются в тщательном наблюдении и агрессивных мерах лечения [39].

A.A. Mbonde и коллеги из клиники Мэйо [56] представили всеобъемлющую модель, иллюстрирующую предполагаемый патогенез COVID/ОИИ. Инициирующим событием является связывание SARS-CoV-2 с клетками альвеолярного эпителия и эндотелиоцитами, которые экспрессируют рецепторы ACE2 и TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), что делает их мишенью для прямой вирусной инвазии. Инфицированные клетки секретируют набор провоспалительных цитокинов и хемокинов, что приводит к привлечению в очаг инфекции макрофагов и моноцитов, дополнительно продуцирующих провоспалительные цитокины. Возникающий в результате цитокиновый шторм стимулирует каскад коагуляции и способствует тромбозу. Эндотелиальная активация сама по себе является фактором развития тромбоза и инсульта. Другим негативным последствием повреждения эндотелиоцитов является уменьшение количества ACE2, доступного для уравновешивания эффектов РААС, что приводит к дальнейшей эндотелиопатии и повреждению органов. Описанные процессы могут привести либо к эндотелиопатии *de novo* (особенно у молодых людей без ранее существовавших сосудистых факторов риска), либо к повреждению эндотелия у лиц с сопутствующим атеросклерозом.

Пациенты с COVID/ОИИ имеют бóльшую тромботическую нагрузку с более высокой частотой множественной окклюзии сосудов по сравнению с пациентами без COVID, хотя тромбы от пациентов с COVID/ОИИ и пациентов с ОИИ без COVID имеют одинаковое содержание тромбоцитов, нейтрофилов и NET, образование которых инициирует SARS-CoV-2. Вирионы SARS-CoV-2 обнаружены в тромбоцитах пациентов с COVID. Тот факт, что ОИИ и общая тромбовоспалительная дисрегуляция у пациентов с COVID не связаны с модификациями состава тромбов, вызывающими ОКС, предполагает, что ухудшение прогноза ОИИ при COVID происходит вследствие повреждения, вызванного ишемией, которое включает тромбовоспалительный каскад [26].

Лечение инсульта должно рассматриваться как неотложная помощь пациентам с COVID, так же как и пациентам без COVID. Пациенты с COVID, имеющие любые признаки или симптомы ОНМК, должны пройти стандартную визуализацию и обследование. Поскольку COVID увеличивает риск тромбоэмболии, считается, что тромболизис эффективен, несмотря на основной воспалительный компонент COVID. Следует рассмотреть выполнение механической тромбэктомии, особенно у молодых пациентов, несмотря на диагноз COVID, однако ее эффективность может быть снижена у пациентов с COVID множественными окклюзиями артерий, высоким давлением тромба и его фрагментацией. В целом пациентам с COVID/ОНМК следует продолжать оказывать интенсивную терапию и, по возможности, нейрореанимацию с дополнительными мерами инфекционного контроля, выполнять рекомендации по первичной и вторичной профилактике инсульта [92].

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ

Тромбоз как крупных сосудов, так и микрососудов свидетельствует об особой протромботической патофизиологии COVID. Протромботическое состояние при COVID может быть следствием: 1) прямой вирусной инвазии в сосудистый эндотелий и/или клетки крови, и 2) чрезмерного иммунного ответа. Считается, что гипервоспалительная реакция на SARS-CoV-2, связанная с развитием коагулопатии, является наиболее важным признаком неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID. Активация системы коагуляции у пациентов с COVID, о которой свидетельствуют высокие уровни D-димера, может быть задействована в качестве эффекторного пути иммунного ответа на коронавирус. Рецептор ACE2 экспрессируется на эндотелиоцитах, макрофагах и периваскулярных перицитах. Нарушение РААС в результате взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с ACE2 может привести к тяжелой эндотелиальной дисфункции, увеличению проницаемости сосудов и неконтролируемому воспалению, связанному с вирус-специфичными тромбовоспалительными механизмами. Кроме того, гипоксия, обычная при COVID-ассоциированном ОРДС, может вызвать протромботическое состояние, влияя на пути коагуляции и фибринолиза, а также на функционирование эндотелия и нейтрофилов. У пациентов с тяжелым течением COVID наблюдалось гипервоспалительное состояние с активацией макрофагов, гиперактивацией миелоидного компартмента (экстренный миелопоэз с образованием обладающих иммуносупрессивным фенотипом незрелых и диспластических клеток) и цитокиновым штормом [93].

A. Genchi и коллеги [94] проанализировали церебральные тромбы, извлеченные с помощью эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с инсультом левого желудочка, инфицированных COVID, и у контрольной группы пациентов без COVID, чтобы найти молекулярные доказательства наличия SARS-CoV-2 в тромбе и выявить специфические иммунотромботические особенности. В тромбах пациентов с COVID рецептор ACE2 в основном экспрессируется на моноцитах/макрофагах и демонстрирует более высокие уровни экспрессии по сравнению с контрольной группой (ОКС без COVID), но SARS-CoV-2 редко обнаруживается в тромбах пациентов с COVID. Сравнение состава тромбов не выявило различий по содержанию эритроцитов, фибрина, NET, фактора vWF, тромбоцитов и комплекса комплемента C5b-9. Однако тромбы пациентов с COVID показали повышенную плотность нейтрофилов и в три раза более высокое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (НЛО). НЛО было лучшим предиктором для различения тромбов у двух групп пациентов.

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) или тромбоз венозных синусов как цереброваскулярное проявление COVID связан с коагулопатией и полиорганной недостаточностью. ЦВТ отмечен в дуральных венозных синусах, корковых и глубоких мозговых венах. Высокая смертность пациентов с ЦВТ, возможно, связана с поражением системы глубоких вен или не-неврологическими осложнениями COVID. Другие нейрорадиологические находки — тромботическая микроангиопатия, острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, синдром задней геморрагической обратимой энцефалопатии, диффузная лейкоэнцефалопатия и острый диссеминированный энцефаломиелит [42].

Эндотелиальные клетки в церебральных тромбах имеют ограниченное значение в качестве прямой мишени для SARS-CoV-2. Повышенную экспрессию ACE2 в тромбах при COVID вызывает в основном субпопуляция моноцитов/макрофагов CD68+ внутри тромба [94]. Следовательно, моноциты/макрофаги CD68+, присутствующие в тромбе, представляют собой триггер иммуноиндуцированного тромбоза.

COVID может спровоцировать инсульт у одних пациентов, но быть случайным сопутствующим заболеванием у других. Не удалось обнаружить вирус ни в тромбе, ни в эндотелиальных клетках коронарных сосудов пациентки с COVID/ОИИ в отсутствие другой этиологии инсульта, кроме острого тромбоза [95]. В другом исследовании обнаружено, что вирусная нагрузка тромба является возможной детерминантой размера тромба независимо от факторов риска [96].

Количество нейтрофилов и НЛО в тромбах не коррелирует с нейтрофилами и НЛО крови; это означает, что тромб является местом активного рекрутирования нейтрофилов, а не просто отражением содержания клеток крови [94]. Эти данные согласуются с повышенными уровнями маркеров активации нейтрофилов в макротромбах у пациентов с COVID/ОКС [97]. J.E. Johnson и соавт. не обнаружили у больных COVID никаких признаков вирусной инфекции или лимфо-

цитарной инфильтрации, указывающих на миокардит. Однако в крупных и мелких сосудах сердца наблюдались частые и обширные тромбозы, редкие в контрольной группе. В то же время в миокардиальных тромбах пациентов с COVID обнаружены маркеры активации нейтрофилов, включая агрегаты нейтрофилов и тромбоцитов, кластеры, богатые нейтрофилами, и NET. Эти результаты указывают на изменения в циркулирующих нейтрофилах, а не в эндотелии, как на факторы, способствующие усилению тромботического диатеза в сердцах пациентов с COVID [97]. Помимо количественных изменений, описано нарушение функциональности нейтрофилов: в тяжелых случаях COVID сигнатура активации нейтрофилов демонстрирует характерные черты незрелых нейтрофилов, что представляет собой явное указание на экстренный миелопоэз. Транскрипционный и функциональный анализ нейтрофильного компартмента в крови пациентов с COVID показал повышенную способность к образованию NET, усиленной продукции цитокинов и высвобождению кальпротектина [93, 98]. Однако A. Genchi и соавт. [94] не обнаружили изменения плотности NET в тромбах пациентов с COVID/ОКС по сравнению с контролем (ОКС без COVID), несмотря на повышенное содержание нейтрофилов. Таким образом, церебральные тромбы пациентов с COVID/ЦВТ могут содержать SARS-CoV-2 и характеризуются повышенным числом нейтрофилов, повышенным НЛО и повышенной экспрессией ACE2. Эти данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы являются виновниками тромбоза, связанного с COVID.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). У больных COVID проявляются все три компонента триады Вирхова (факторы развития тромбоза): гиперкоагуляция или тромбофилия, повреждение клеток эндотелия, турбулентность кровотока и гемостаз. Эндотелиит и гипервоспаление предрасполагают к диффузному тромбозу, который является основной характеристикой тяжелой формы COVID. Гиперфибриногенемия и повышенный уровень D-димеров отражают прокоагулянтное состояние, повышенные уровни факторов коагуляции (факторы VIII и vWF) — тяжелое воспалительное и гиперкоагуляционное состояние. Высокая частота венозной тромбоэмболии, преимущественно тромбоэмболии легочной артерии, у пациентов с крайне тяжелой COVID-ассоциированной пневмонией даже при профилактической дозировке антикоагулянтов привела врачей к использованию терапевтических доз антикоагулянтов. Гепарин часто используется для предотвращения тромбоза у таких пациентов, иногда в более высоких дозах и в течение длительного времени, что увеличивает риск потенциально смертельного осложнения — ГИТ с тромбозом или без него. Тромбоцитопения после инфузии гепарина должна вызвать клиническое подозрение на ГИТ, чтобы прекратить использование препаратов гепарина и назначить альтернативные антикоагулянты для предотвращения разрушительных осложнений. Обычно используется низкомолекулярный гепарин эноксапарин, который можно вводить один раз в день; при противопоказаниях, например при почечной недостаточности, предпочтение отдается нефракционированному гепарину. Диагностика ГИТ в контексте COVID чрезвычайно сложна, так как оба состояния являются тромбогенными и могут привести к тромбоцитопении, поэтому для своевременного соответствующего вмешательства всегда следует подозревать ГИТ как первопричину необъяснимого снижения количества тромбоцитов [99].

ГИТ — редкое, но опасное для жизни осложнение воздействия гепарина, наблюдаемое примерно у 1 из 5000 госпитализированных пациентов. Оно характеризуется падением числа тромбоцитов на 50% и более в течение 5–10 дней после введения гепарина в результате образования аутоантител против эндогенного тромбоцитарного фактора PF4 (platelet factor 4). Иммунные комплексы IgG–PF4–гепарин перекрестно связывают и активируют рецепторы FCγ(γ) на тромбоцитах и моноцитах. Активированные тромбоциты индуцируют высвобождение тромбина и предрасполагают пациентов к тромботическим осложнениям. Без лечения ГИТ смертность достигает 20%. Результаты следует интерпретировать с осторожностью, чтобы избежать гипердиагностики и использования альтернативных антикоагулянтов, которые могут вызвать сильное кровотечение, поэтому диагноз ГИТ у пациентов с анти-PF4 антителами должен сопровождаться подтверждающим анализом высвобождения серотонина (serotonin release assay). Только половина пациентов с положительным иммунологическим анализом имеет положительные результаты подтверждающих тестов. При подозрении на ГИТ первым шагом является прекращение приема всех гепариновых препаратов и начало приема негепаринового антикоагулянта

(короткоживущий прямой ингибитор тромбина аргатробан, ривароксабан, ингибитор фактора коагуляции Ха фондапаринукс) [99].

Усиление тромбоцитопении после воздействия гепарина обычно является начальным признаком подозрения на ГИТ; однако тромботические проявления могут предшествовать тромбоцитопении. У 33% пациентов с ГИТ тромбоз развился до того, как было отмечено уменьшение числа тромбоцитов, поэтому тромботические проявления после недавнего применения гепарина должны вызывать клиническое подозрение на ГИТ даже при отсутствии тромбоцитопении. Вероятность ГИТ рассчитывается с использованием шкалы 4Т, которая оценивает четыре показателя: относительное падение числа тромбоцитов, время начала падения числа тромбоцитов, наличие тромбоза и вероятность других причин тромбоцитопении. Суммарный показатель <4 баллов имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность, исключающую необходимость тестирования на ГИТ на 97–99%. В ретроспективном обзорном анализе частота ГИТ составляет 8% у пациентов с тяжелой COVID, что является 10-кратным увеличением частоты ГИТ на фоне пандемии [100].

ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ВАКЦИНАЦИЕЙ

Разработка безопасных и эффективных вакцин против COVID — краеугольный камень борьбы с пандемией COVID. Однако появляется все больше сообщений о различных типах инсульта, включая ОИИ, ГИ и ЦВТ после данной вакцинации. Большинство публикаций об инсульте после вакцинации против COVID представляют собой сообщения о случаях, поэтому частота инсульта в подобных ситуациях точно не известна. Большинство пациентов, перенесших инсульт после вакцинации против COVID, — женщины в возрасте до 60 лет, вакцинированные векторной вакциной ChAdOx1/nCoV-19 (AstraZeneca) [101]. Вакцинация вызывает ряд иммунологических событий, которые могут вызвать неврологические проблемы, такие как демиелинизирующие заболевания, эпилептические припадки, синдром Гийена–Барре и инсульт.

В большинстве исследований сообщалось о ЦВТ с вторичным ишемическим или геморрагическим инсультом или без него, а в некоторых — о вакциноиндуцированном тромбозе с тромбоцитопенией (ВИТТ). ВИТТ также может быть связан с инсультом после вакцинации против COVID [102–104]. Парадоксальная связь ЦВТ с тромбоцитопенией после вакцинации против COVID оправдывает использование специального термина ВИТТ [105, 106]. ВИТТ характеризуется необычными участками тромбоза и отсутствием общих факторов риска ЦВТ. Необычные локализации могут включать церебральный венозный синус, висцеральную венозную систему, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен и острый артериальный тромбоз [104, 107–109]. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) сообщило о 169 возможных случаях ЦВТ среди 34 миллионов реципиентов вакцины AstraZeneca; 35 случаях ЦВТ среди 54 миллионов реципиентов мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech, 5 возможных, но непроверенных случаях ЦВТ среди 4 миллионов реципиентов Moderna (мРНК-1273) и 6 случаях ЦВТ среди 7 миллионов реципиентов вакцины Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) [104]. По данным EMA, у непривитых пациентов с COVID тромбоз возникает как минимум в 100 раз чаще, чем у вакцинированных [110].

ВИТТ — это очень редкое, но фатальное осложнение, связанное с артериальным и венозным тромбозом после вакцинации аденовирусными вакцинами AstraZeneca и Johnson & Johnson, которое развивается в течение 4–30 дней после введения вакцины. ВИТТ — необычный синдром, поскольку, несмотря на тромбоцитопению, наблюдается прогрессирующий тромбоз с большим преобладанием ЦВТ. У всех пациентов с ВИТТ обнаружены антитела против тромбоцитарного фактора PF4, как при ГИТ, но без воздействия гепарина. Кровотечение может произойти и быть значительным. Лабораторные исследования обычно выявляют низкий уровень фибриногена, низкое количество тромбоцитов ($<150\times10^9$/л) и очень высокий уровень D-димера, превышающий уровень при венозной тромбоэмболии. Считалось, что ВИТТ имеет ту же патофизиологию, что и ГИТ; однако точный триггер неизвестен, что предполагает возможный антигенный компонент в вирусном геноме, который вызывает образование анти-PF4 антител у этих пациентов. Гепарин также противопоказан, и лечение следует начинать с негепариновой антикоагулянтной терапии [111].

При ЦВТ с тромботической тромбоцитопенией, спровоцированном вакцинацией против COVID, наблюдается клиническая

картина ГИТ. Все пациенты получали вакцину за 7–20 дней до постановки диагноза «инсульт». Антитела против вирусного S-белка, возникшие в результате вакцинации, могут перекрестно реагировать со специфическими антигенами, экспрессируемыми на поверхности тромбоцитов [104]. Частота вакциноиндуцированного ЦВТ (виЦВТ) позитивно коррелирует с уровнем D-димера [112]. По-видимому, триггер индуцированной вакциной иммунной тромбоцитопении не имеет ничего общего с распространенными факторами риска ЦВС. Повышенный уровень D-димера вместе с тромбоцитопенией свидетельствует об активации системной антикоагуляции и может быть полезным для дифференциальной диагностики тромбоцитопении, вызванной снижением образования тромбоцитов, от тромбоцитопении, вызванной системным тромбозом [105]. Наиболее частым клиническим симптомом виЦВТ является головная боль, генерализованная или локальная и прогрессирующая [113]. Клиническое течение виЦВТ может быть более тяжелым, чем ЦВТ, не связанный с вакцинацией против COVID. Лечение ЦВТ после вакцинации против COVID отличается от стандартного лечения ЦВТ, в котором обычно используется низкомолекулярный гепарин, который может ухудшить исход ЦВТ, связанный с ВИТТ. Эти противоречивые наблюдения затрудняют принятие клинических решений и требуют дальнейшего изучения и разработки клинических руководств [101].

Частичная или полная окклюзия системы церебральных венозных синусов или дренирующих вен малого калибра приводит к венозной гипертензии, локализованному паренхиматозному отеку, повышению внутричерепного давления, инфаркту и редко ВЧК. ЦВТ обычно имеет хороший прогноз, а виЦВТ может иметь катастрофическое течение из-за рефрактерного повышения внутричерепного давления; почти половина пациентов с ЦВТ в контексте ВИТТ умирают в течение нескольких дней, и смерть часто наступает после инфаркта мозга, связанного с внутричерепным давлением [107, 109].

В многоцентровом когортном исследовании ЦВТ после вакцинации против COVID собраны данные о 95 пациентах с инсультом из 43 больниц Великобритании в период 01.04–20.05.2021 г., у 70 из них диагностирован ВИТТ [114]. Средний возраст в группе ВИТТ составил 47 лет, в группе без ВИТТ — 57 лет (p=0,005). Частота летального исхода у пациентов с ВИТТ-ассоциированным ЦВТ составила 47%, в контрольной группе без ВИТТ — 16% (p=0,006). Неблагоприятный исход у пациентов с ВИТТ, получавших негепариновые антикоагулянты, был менее частым (36%) по сравнению с теми, кто не получал это лечение (75%), и у получавших внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) — 40% по сравнению с теми, кто не получал ВВИГ (73%). В этом исследовании показано, что негепариновые антикоагулянты и ВВИГ заметно улучшают исходы ЦВТ, связанного с ВИТТ.

A. Wills и соавт. [115] описывают два случая инсульта, вызванного артериальными и венозными тромбозами, развившимися в течение 28 дней после введения вакцины AstraZeneca. Пациенты были молодыми людьми (42 и 47 лет) с минимальными факторами риска тромбоза, но у них быстро развилось фатальное неврологическое ухудшение. У пациентов была выраженная тромбоцитопения с непропорционально повышенным уровнем D-димера, что часто встречается при этом состоянии. В обоих случаях были обнаружены антитела IgG против PF4, аналогичные описанным при ГИТ. Эти случаи показывают, что врачи должны быть особенно внимательны к ВИТТ с учетом быстро развивающегося катастрофического неврологического ухудшения, приводящего к летальному исходу, несмотря на наилучшую поддерживающую терапию. Определение феномена все еще развивается, и оптимальное лечение остается неизвестным. В ведении таких пациентов необходим мультидисциплинарный подход.

Действующее в настоящее время руководство экспертной гематологической группы Великобритании рекомендует немедленное лечение в случаях подозрения на ВИТТ для предотвращения прогрессирования тромбоза, не дожидаясь результатов анализа [116]. Рекомендуется внутривенное введение IgG, и следует рассмотреть вопрос о назначении стероидов, особенно при задержке начала внутривенного введения IgG. Руководство рекомендует избегать всех форм гепарина и срочно начать антикоагулянтную терапию, не основанную на гепарине. Необходимо тщательно взвесить риск кровотечения и тромбоза, особенно при тромбоцитопении. Антиагреганты в настоящее время не рекомендуются. Решение о трансфузии тромбоцитов следует принимать в каждом конкретном случае. Если требуется нейрохирургическое вмешательство, оно должно быть незамедлительным.

Ишемический инсульт может быть связан с артериальным или, в редких случаях, венозным тромбозом, возникшим в контексте ВИТТ. Такие случаи диагностированы в основном после вакцинации AstraZeneca, особенно с вовлечением средней мозговой артерии. ОИИ после вакцинации AstraZeneca развивается в сроки от 1 до 21 дня после вакцинации. M. De Michele и соавт. [117] провели анализ тромба, извлеченного во время тромбэктомии у пациентов с ОИИ, который развился после введения вакцины AstraZeneca, и обнаружили, что сгусток, собранный во время первой тромбэктомии, на 85% состоит из тромбоцитов и массивно инфильтрирован нейтрофилами с признаками NET (синдром белого сгустка). Тромб, собранный во время второй эндоваскулярной процедуры, на 90% состоял из эритроцитов и на 10% — из фибрина и тромбоцитов, с дефицитом нейтрофилов [117]. При появлении стойких или необычных неврологических симптомов после введения вакцины против COVID необходимо срочно выполнить нейровизуализацию и лабораторные тесты по подозрению на ВИТТ [101].

Геморрагический инсульт возникает при разрыве кровеносного сосуда. ВМК и субарахноидальное кровоизлияние после вакцинации против COVID могут быть первичными или вторичными по отношению к венозному тромбозу [118–120]. M.L. de Melo Silva и D.P. Lopes [119] описали первичный ГИ после вакцинации AstraZeneca у пациента без тромбоцитопении и факторов риска нарушения коагуляции. О причинно-следственной связи свидетельствует то, что артериальная гипертензия является осложнением вакцинации против COVID и одновременно фактором риска ВМК.

Рекомендации по диагностике и лечению ЦВТ после вакцинации против COVID. Многие случаи инсульта после вакцинации против COVID связаны с ВИТТ. Несколько международных научных обществ и групп экспертов дали рекомендации по диагностике и ведению пациентов с подозрением на синдром ВИТТ. Клиницисты должны сохранять высокую степень настороженности в отношении пациентов с симптомами, указывающими на тромботические явления после вакцинации против COVID. Группа экспертов по гематологии (Expert Hematology Panel, EHP) Великобритании и Американское общество гематологов (American Society of Hematology, ASH) рекомендуют срочное обследование на ВИТТ, если любой из симптомов, включая сильную головную боль, изменения зрения, боль в животе, тошноту и/или рвоту, боль в спине, одышку, боль в ногах или отек, петехии или легкие синяки, развиваются в период от 4 до 30 дней после вакцинации. Неотложное диагностическое обследование при подозрении на ВИТТ включает в себя общий анализ крови и мазок периферической крови, тест на ГИТ (PF4-ELISA) с использованием образца крови, взятого до любой терапии, определение антител против PF4, количества тромбоцитов, уровней фибриногена и D-димера. В дополнение к диагностическим критериям и лабораторным данным для подтверждения диагноза ЦВТ следует использовать рентгенологическую визуализацию: КТ головного мозга и трехмерную реконструкцию вен (КТ-венографию). У пациентов с подострым началом МРТ является методом выбора [101]. B. Ikenberg и коллеги [121] описали пациента, у которого результаты первоначальной МРТ головного мозга были нормальными, но последующие МРТ головного мозга показали обширный ЦВТ, а лабораторные данные подтвердили ВИТТ. Именно поэтому, если клиническое подозрение на ЦВТ сохраняется, полезно повторить МРТ.

Ключевым элементом лечения ВИТТ-ассоциированного ЦВТ являются высокие дозы ВВИГ и антикоагулянтная терапия с использованием пероральных негепариновых антикоагулянтов прямого действия [113]. ВВИГ предотвращает активацию и клиренс тромбоцитов анти-PF4 антителами и быстро восстанавливает их количество. При ВИТТ рекомендуется быстрое начало введения ВВИГ (1 г/кг в течение двух дней, если необходимо). При ВИТТ-ассоциированном ЦТВ следует избегать всех форм гепарина [120]. Негепариновые антикоагулянты, такие как прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин, аргатробан и дабигатран), прямые ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) и непрямые антитромбинзависимые ингибиторы Xa (фондапаринукс) не противопоказаны при ВИТТ [122].

Переливание тромбоцитов является необязательной поддержкой антикоагулянтной терапии, его следует рассмотреть при угрожающих жизни кровотечениях, так как до сих пор неясно, может ли переливание тромбоцитов усугубить ЦВТ [101]. Для пациентов с ВИТТ, рефрактерным к повторным дозам ВВИГ и плазмаферезу, может быть полезным лечение ритуксимабом [123]. Закупорка венозной системы головного мозга увеличивает

внутричерепное давление и может привести к разрыву кровеносных сосудов и геморрагическому инсульту, а состояние гиперкоагуляции — к дальнейшему тромбообразованию. Эти осложнения напрямую влияют на тактику лечения. При подозрении на ЦВТ, связанный с ВИТТ, и быстром ухудшении симптомов эндоваскулярная тромбэктомия в дополнение к фармакологическому лечению может восстановить нормальный венозный отток, уменьшить венозный застой и повышенное внутричерепное давление за счет быстрой реканализации окклюзированных венозных синусов, если проводить ее до начала кортикальной венозной окклюзии. Сопутствующий тромбоз, включая тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии и висцеральный венозный тромбоз, должен быть исключен у пациентов, которые страдают от ВИТТ-ассоциированного ЦВТ. Лечение ВИТТ должна контролировать многопрофильная бригада, включая гематолога, невролога, нейрохирурга и нейрорадиолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие неврологических осложнений COVID увеличило бремя инвалидности среди выживших после инфекции SARS-CoV-2 [124, 125]. Несмотря на распространенность различных неврологических симптомов у пациентов с COVID, патофизиология поражения нервной системы при COVD-19 остается неясной. Наиболее серьезными осложнениями COVID на ЦНС являются ишемический и геморрагический инсульты, тромбоз венозных синусов и эндотелиит. Они могут быть результатом различных механизмов, включая индуцированные вирусом гипервоспалительные и гиперкоагуляционные состояния, прямую вирусную инфекцию и постинфекционные иммуноопосредованные процессы. В течение последнего года проанализированы биохимические этапы, которые приводят к венозному и/или артериальному тромбозу при COVID, и сложное взаимодействие между воспалительным штормом, каскадом коагуляции, активацией/повреждением эндотелия, агрегацией тромбоцитов и нарушением фибринолиза. Активация каскада коагуляции непосредственно следует за гипервоспалительной реакцией, однако не менее важна роль повреждения эндотелия и активации тромбоцитов. Требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, возникают ли неврологические симптомы из-за прямого инфицирования структур нервной системы, являются они отражением системного воспалительного синдрома или следствием сопутствующих хронических заболеваний. Для определения оптимальных стратегий предотвращения долгосрочных инвалидизирующих последствий COVID и обоснования терапевтического выбора необходимы изучение патофизиологических процессов и клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: https://covid19.who.int/
2. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 2021; 8(5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
3. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. Brit. Med. J. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
4. Quintanilla-Sánchez C., Salcido-Montenegro A., González-González J.G., Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Rev Neurosci. 2022. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0130.
5. Leven Y., Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 — an approach to categories of pathology. Neurol. Res. Pract. 2021; 3(1): 39. DOI: 10.1186/s42466-021-00138-9.
6. Mekkawy D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M. et al. Neurological manifestations in a cohort of egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter, observational study. Brain Sci. 2022; 12(1): 74. DOI: 10.3390/brainsci12010074.
7. Heldt F.S., Vizcaychipi M.P., Peacock S. et al. Early risk assessment for COVID-19 patients from emergency department data using machine learning. Sci. Rep. 2021; 11(1): 4200. DOI: 10.1038/s41598-021-83784-y.
8. Drabik L., Derbisz J., Chatys-Bogacka Z. et al. Neurological prognostic factors in hospitalized patients with COVID-19. Brain Sci. 2022; 12(2): 193. DOI: 10.3390/brainsci12020193.
9. Wnuk M., Sawczyńska K., Kęsek T. et al. Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and their association with in-hospital mortality. Neurol Neurochir Pol. 2021; 55(3): 314–21. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0039.
10. Amanat M., Rezaei N., Roozbeh M. et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: A multicenter prospective clinical study. BMC Neurol.

BMC Neurol. 2021; 21(1): 116. DOI: 10.1186/s12883-021-02152-5.
11. Beghi E., Helbok R., Crean M. et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. Eur J Neurol. 2020; 28(10): 3303–23. DOI: 10.1111/ene.14652.
12. Beghi E., Helbok R., Oztur S. et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. Eur J Neurol. 2022; 29(6): 1663–84. DOI: 10.1111/ene.15293.
13. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77(6): 683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
14. Frontera J.A., Sabadia S., Lalchan R. et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. Neurology. 2021; 96(4): e575–e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979.
15. MadaniNeishaboori A., Moshrefiaraghi D., Mohamed Ali K. et al. Central nervous system complications in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis based on current evidence. Arch. Acad. Emerg. Med. 2020; 8(1): e62. PMID: 33134959.
16. Siow I., Lee K.S., Zhang J.JY. et al. Stroke as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021; 30(3): 105549. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549.
17. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
18. Siepmann T., Sedghi A., Simon E. et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. Eur J Neurol. 2021; 28(1): 238–47. DOI: 10.1111/ene.14535.
19. Lu Y., Zhao J., Ye M.F. et al. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Neurol. Sci. 2021; 42(7): 2645–51. DOI: 10.1007/s10072-021-05299-8.
20. Kremer S., Lersy F., Anheim et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study. Neurology. 2020; 95(13): e1868–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010112.
21. Chen X., Laurent S., Onur O.A. et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. J Neurol. 2021; 268(2): 392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3.
22. Henry B.M., de Oliveira MHS., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020; 58(7): 1021–8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
23. Azim D., Nasim S., Kumar S. et al. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. Cureus. 2020; 12(6): e8790. DOI: 10.7759/cureus.8790.
24. Moonis G., Filippi C.G., Kirsch CFE. et al. The Spectrum of Neuroimaging Findings on CT and MRI in Adults With COVID-19. Am. J. Roentgenol. 2021; 217(4): 959–74. DOI: 10.2214/AJR.20.24839.
25. Tsivgoulis G., Palaiodimou L., Zand R. et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1756286420978004. DOI: 10.1177/1756286420978004.
26. Desilles J.P., Solo Nomenjanahary M., Consoli A. et al. Impact of COVID-19 on thrombus composition and response to thrombolysis: Insights from a monocentric cohort population of COVID-19 patients with acute ischemic stroke. J Thromb Haemost. 2022; 20(4): 919–28. DOI: 10.1111/jth.15646.
27. Iffah R., Gavins FNE. Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: The clot thickens. Br J Pharmacol. 2022; 179(10): 2100–7. DOI: 10.1111/bph.15594.
28. Talasaz A.H., Kakavand H., Van Tassell B. et al. Cardiovascular complications of COVID-19: pharmacotherapy perspective. Cardiovasc Drugs Ther. 2021; 35(2): 249–59. DOI: 10.1007/s10557-020-07037-2.
29. Harrison S.L., Buckley BJR., Rivera-Caravaca J.M. et al. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021; 7(4): 330–9. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab029.
30. Triay R., Buchhanolla P., Gaudet A. et al. The spectrum of acute cerebrovascular disease in patients with COVID-19. Biomedicines. 2022; 10(2): 435. DOI: 10.3390/biomedicines10020435.
31. Chou SHY., Beghi E., Helbok R. et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Netw Open. 2021; 4(5): e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
32. Genovesi S., Rebora P., Occhino G. et al. Atrial fibrillation and clinical outcomes in a cohort of hospitalized patients with Sars-Cov-2 infection and chronic kidney disease. J Clin Med. 2021; 10(18): 4108. DOI: 10.3390/jcm10184108.
33. Fisicaro F., Di Napoli M., Liberto A. et al. Neurological sequelae in patients with COVID-19: a histopathological perspective. Int J Environ Res Public Health. 20213; 18(4): 1415. DOI: 10.3390/ijerph18041415.
34. Pranata R., Huang I., Lim M.A. et al. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Stroke Cerebrovasc

Dis. 2020; 29(8): 104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
35. Luo W., Liu X., Bao K., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2022; 269(4): 1731–40. DOI: 10.1007/s00415-021-10837-7.
36. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A. et al. Higher mortality of ischaemic stroke patients hospitalized with COVID-19 compared to historical controls. Cerebrovasc Dis. 2021; 50(3): 326–31. DOI: 10.1159/000514137.
37. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W. et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. Stroke. 2021; 52(3): 905–12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
38. Schmidbauer M.L., Ferse C., Salih F. et al. COVID-19 and intracranial hemorrhage: a multicenter case series, systematic review and pooled analysis. J Clin Med. 2022; 11(3): 605. DOI: 10.3390/jcm11030605.
39. Wang M., Zhang H., He Y. et al. Association between ischemic stroke and COVID-19 in China: a population-based retrospective study. Front Med (Lausanne). 2022; 8: 792487. DOI: 10.3389/fmed.2021.792487.
40. Peñaloza H.F., Lee J.S., Ray P. et al. Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. PLoS Pathog. 2021; 17(9): e1009850. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009850.
41. Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A., Nimjee S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. J Neurointerv Surg. 2021; 13(3): 202–6. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016794.
42. Goldberg M.F., Goldberg M.F. Neuroradiologic manifestations of COVID-19: what the emergency radiologist needs to know. Emerg Radiol. 2020; 27(6): 737–45. DOI: 10.1007/s10140-020-01840-y.
43. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat Neurosci. 2021; 24(2): 168–75. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
44. Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? Neurosci Lett. 2021; 742: 135528. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135528.
45. Lee M.H., Perl D.P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(5): 481–3. DOI: 10.1056/NEJMc2033369.
46. Baker H.A., Safavynia S.A., Evered L.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. Br J Anaesth. 2021; 126(1): 44–7. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.045.
47. Lingor P., Demleitner A.F., Wolff A., Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don't. J Neural Transm (Vienna). 2022; 1–13. DOI: 10.1007/s00702-022-02500-w.
48. Conklin J., Frosch M.P., Mukerji S.S. et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. J Neurol Sci. 2021; 421: 117308. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117308.
49. Butler M., Cross B., Hafeez D. et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. Psychiatr Clin North Am. 2022; 45(1): 29–43. DOI: 10.1016/j.psc.2021.11.001.
50. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021; 9(3): 251–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
51. Beyrouti R., Best J.G., Chandratheva A. et al. 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): 3105–15. DOI: 10.1007/s00415-021-10425-9.
52. Lersy F., Willaume T., Brisset J.C. et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. J Neurol. 2021; 268(8): 2676–84. DOI: 10.1007/s00415-020-10313-8.
53. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8(9): 853–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
54. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. Neurology. 2020; 95(8): e1060-e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937.
55. Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J. et al. COVID-19 Severity and stroke: correlation of imaging and laboratory markers. AJNR Am J Neuroradiol. 2021; 42(2): 257–61. DOI: 10.3174/ajnr.A6920.
56. Mbonde A.A., O'Carroll C.B., Grill M.F. et al. Stroke features, risk factors, and pathophysiology in SARS-CoV-2-infected patients. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2022; 6(2): 156–65. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.01.003.
57. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
58. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med. 2020; 76: 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
59. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020; 20(7): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.

60. Melmed K.R., Cao M., Dogra S. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. J Thromb Thrombolysis. 2021; 51(4): 953–60. DOI: 10.1007/s11239-020-02288-0.
61. Shinoda N., Tamura S., Mori M. et al. Potential mechanisms of COVID-19-related intracranial hemorrhage due to temporary depletion of vitamin K-dependent coagulation factors: an illustrative case. NMC Case Rep J. 2022; 9: 63–7. DOI: 10.2176/jns-nmc.2021-0295.
62. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. Int Immunopharmacol. 2021; 101(Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
63. Guasp M., Muñoz-Sánchez G., Martínez-Hernández E. et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome. Front Immunol. 2022; 13: 866153. DOI: 10.3389/fimmu.2022.866153.
64. Shakil S.S., Emmons-Bell S., Rutan C. et al. Stroke among patients hospitalized with COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. Stroke. 2022; 53(3): 800–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035270.
65. Vogrig A., Gigli G.L., Bnà C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. Neurosci Lett. 2021; 743: 135564. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
66. Ntaios G., MBMKel P., Georgiopoulos G. et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. Stroke. 2020; 51(9): e254–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.
67. Fàbregas J.M., Guisado-Alonso D., Delgado-Mederos R. et al. Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke. Stroke. 2021; 52(12): 3908–17. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034883.
68. Shahjouei S., Naderi S., Li J. et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. EBioMedicine. 2020; 59: 102939. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102939.
69. Mendes A., Herrmann F.R., Genton L. et al. Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19. BMC Geriatr. 2021; 21(1): 52. DOI: 10.1186/s12877-021-02006-2.
70. John S., Irteza Hussain S., Piechowski-Jozwiak B. et al. Clinical characteristics and admission patterns of stroke patients during the COVID 19 pandemic: A single center retrospective, observational study from the Abu Dhabi, United Arab Emirates. Clin Neurol Neurosurg. 2020; 199: 106227. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106227.
71. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020; 51(7): 2002–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
72. Katsanos A.H., Palaiodimou L., Zand R. et al. The Impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. Ann Neurol. 2021; 89(2): 380–8. DOI: 10.1002/ana.25967.
73. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Endocrinol. 2021; 17(1): 11–30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
74. Che Mohd Nassir C., Hashim S., Wong K. et al. COVID-19 infection and circulating microparticles — reviewing evidence as microthrombogenic risk factor for cerebral small vessel disease. Mol. Neurobiol. 2021; 58(8): 4188–4215. DOI: 10.1007/s12035-021-02457-z.
75. Strambo D., De Marchis G.M., Bonati L.H. et al. Ischemic stroke in COVID-19 patients: mechanisms, treatment, and outcomes in a consecutive Swiss Stroke Registry analysis. Eur J Neurol. 2022; 29(3): 732–43. DOI: 10.1111/ene.15199.
76. Ramos-Araque M.E., Siegler J.E., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. BMC Neurol. 2021; 21(1): 43. DOI: 10.1186/s12883-021-02075-1.
77. Fridman S., BullrBMK M.B., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. Neurology. 2020; 95(24): e3373–85. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010851.
78. Yang J., Zheng Y., Gou X. 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: 91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
79. Che Mohd Nassir CMN., Zolkefley MKI., Ramli M.D. et al. Neuroinflammation and COVID-19 ischemic stroke recovery — evolving evidence for the mediating roles of the ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis and NLRP3 inflammasome. Int J Mol Sci. 2022; 23(6): 3085. DOI: 10.3390/ijms23063085.
80. Shahjouei S., Anyaehie M., Koza E. et al. SARS-CoV-2 is a culprit for some, but not all acute ischemic strokes: a report from the multinational COVID-19 Stroke Study Group. J Clin Med. 2021; 10(5): 931. DOI: 10.3390/jcm10050931.
81. Sashindranath M., Nandurkar H.H. Endothelial dysfunction in the brain: setting the stage for stroke and other cerebrovascular complications of COVID-19. Stroke. 2021; 52(5): 1895–1904. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032711.
82. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 — A vascular disease. Trends Cardiovasc. Med. 2021; 31(1): 1–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
83. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception-a systematic review. Front Neurol. 2021; 11: 607221. DOI: 10.3389/fneur.2020.607221.

84. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem. Neurosci. 2020; 11(7): 995–8. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
85. Xu D., Zhao B., Ye Y. et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke. J. Neuroinflamm. 2021; 18(1): 123. DOI: 10.1186/s12974-021-02137-8.
86. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C. et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2020; 48(9): e783-e790. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004466.
87. Janes F., Gigli G.L., Kuris F. et al. Failure of therapeutic anticoagulation in COVID-19 patients with acute ischemic stroke. a retrospective multicenter study. Front Neurol. 2022; 13: 834469. DOI: 10.3389/fneur.2022.834469.
88. Meinel T.R., Branca M., De Marchis G.M. et al. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. Ann Neurol. Ann Neurol. 2021; 89(1): 42–53. DOI: 10.1002/ana.25917.
89. Fifi J.T., Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. Lancet Neurol. 2020; 19(9): 713–5. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.
90. Peng T.J., Jasne A.S., Simonov M. et al. Prior stroke and age predict acute ischemic stroke among hospitalized COVID-19 patients: a derivation and validation study. Front Neurol. 2021; 12: 741044. DOI: 10.3389/fneur.2021.741044.
91. Srivastava P.K., Zhang S., Xian Y. et al. Acute ischemic stroke in patients with COVID-19: an analysis from get with the Guidelines-Stroke. Stroke. 2021; 52(5): 1826–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034301.
92. Venketasubramanian N., Anderson C., Ay H. et al. Stroke Care during the COVID-19 Pandemic: International Expert Panel Review. Cerebrovasc Dis. 2021; 50(3): 245–61. DOI: 10.1159/000514155.
93. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G. et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. Cell. 2020; 182(6): 1401–18.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.002.
94. Genchi A., Semerano A., Schwarz G. et al. Neutrophils predominate the immune signature of cerebral thrombi in COVID-19 stroke patients. Acta Neuropathol Commun. 2022; 10(1): 14. DOI: 10.1186/s40478-022-01313-y.
95. Boeckh-Behrens T., Golkowski D., Ikenberg B. et al. COVID-19-associated large vessel stroke in a 28-year-old patient: NETs and platelets possible key players in acute thrombus formation. Clin Neuroradiol. 2021; 31(2): 511–4. DOI: 10.1007/s00062-020-00992-1.
96. Marfella R., Paolisso P., Sardu C. et al. SARS-COV-2 colonizes coronary thrombus and impairs heart microcirculation bed in asymptomatic SARS-CoV-2 positive subjects with acute myocardial infarction. Crit Care. 2021; 25(1): 217. DOI: 10.1186/s13054-021-03643-0.
97. Johnson J.E., McGuone D., Xu M.L. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) coronary vascular thrombosis: correlation with neutrophil but not endothelial activation. Am J Pathol. 2022; 192(1): 112–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.09.004.
98. Aschenbrenner A.C., Mouktaroudi M., Krämer B. et al. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. Genome Med. 2021; 13(1): 7. DOI: 10.1186/s13073-020-00823-5.
99. Soliman S., Ghaly M. Ischemic stroke and bilateral pulmonary embolism in COVID-19: COVID-associated coagulopathy or heparin-induced thrombocytopenia. J Hematol. 2022; 11(1): 40–4. DOI: 10.14740/jh956.
100. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O. et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Severe COVID-19. Circulation. 2020; 142(19): 1875–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015.
101. Kakovan M., Shirkouhi S.G., Zarei M., Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022; 31(6): 106440. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440.
102. Suresh P., Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (ТЦВС) BMJ Case Rep. 2021; 14(6): e243931. DOI: 10.1136/bcr-2021-243931.
103. Al-Mayhani T., Saber S., Stubbs M.J. et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021; 92(11): 1247–8. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326984.
104. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021; 384(23): 2254–6. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.
105. Ciccone A. SARS-CoV-2 vaccine-induced cerebral venous thrombosis. Eur J Intern Med. 2021; 89: 19–21. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.05.026.
106. Dakay K., Cooper J., Bloomfield J. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021; 30(1): 105434. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434.
107. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med. 2021; 384(22): 2092–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
108. Douxfils J., Favresse J., Dogné J.M. et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. Thromb Res. 2021; 203: 163–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.05.010.

109. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med. 2021; 384(22): 2124–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.
110. Elalamy I., Gerotziafas G., Alamowitch S. et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2021; 121(8): 982–91. DOI: 10.1055/a-1499-0119.
111. Pavord S., Scully M., Hunt B.J. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med. 2021; 385(18): 1680–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2109908.
112. Taquet M., Husain M., Geddes J.R. et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. E Clinical Medicine. 2021; 39: 101061. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101061.
113. Thakur K.T., Tamborska A., Wood G.K. et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: evaluation, management, and scientific questions. J Neurol Sci. 2021; 427: 117532. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117532.
114. Perry R.J., Tamborska A., Singh B. et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet. 2021; 398(10306): 1147–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1.
115. Wills A., Swallow G., Kirkman M.A. et al. Arterial and venous thrombotic stroke after ChAdOx1/nCoV-19 vaccine. Clin Med (Lond). 2022; 22(2): 184–6. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0321.
116. British Society for Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of thrombosis and thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. BSH, 2021. https://b-s-h.org.uk/media/19498/guidance-version-07-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210330_.pdf [Accessed 03 September 2021].
117. De Michele M., Iacobucci M., Chistolini A. et al. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Nat Commun. 2021; 12(1): 4663. DOI: 10.1038/s41467-021-25010-x.
118. Bjørnstad-Tuveng T.H., Rudjord A., Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021; 141. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0312.
119. de Melo Silva M.L., Lopes D.P. Large hemorrhagic stroke after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a case report. Acta Neurol Scand. 2021; 144(6): 717–8. DOI: 10.1111/ane.13505.
120. Mehta P.R., Apap Mangion S., Benger M. et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination — a report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021; 95: 514–7. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.006.
121. Ikenberg B., Demleitner A.F., Thiele T. et al. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination with a misleading first cerebral MRI scan. Stroke Vasc Neurol. 2021; 6(4): 668–70. DOI: 10.1136/svn-2021-001095.
122. Mohseni Afshar Z., Babazadeh A., Janbakhsh A. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: a clinical dilemma for clinicians and patients. Rev Med Virol. 2022; 32(2): e2273. DOI: 10.1002/rmv.2273.
123. Islam A., Bashir M.S., Joyce K. et al. An update on COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia syndrome and some management recommendations. Molecules. 2021; 26(16): 5004. DOI: 10.3390/molecules26165004.
124. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature. 2021; 594(7862): 259–64. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
125. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M. et al. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multi-centre, prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021; 9(11): 1275–87. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.

REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: https://covid19.who.int/
2. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 2021; 8(5): 416–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
3. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. Brit. Med. J. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
4. Quintanilla-Sánchez C., Salcido-Montenegro A., González-González J.G., Rodríguez-Gutiérrez R. Acute cerebrovascular events in severe and nonsevere COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Rev Neurosci. 2022. DOI: 10.1515/revneuro-2021-0130.
5. Leven Y., Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 — An approach to categories of pathology. Neurol. Res. Pract. 2021; 3(1): 39. DOI: 10.1186/s42466-021-00138-9.
6. Mekkawy D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M. et al. Neurological manifestations in a cohort of egyptian patients with COVID-19: a prospective, multicenter,

observational study. Brain Sci. 2022; 12(1): 74. DOI: 10.3390/brainsci12010074.
7. Heldt F.S., Vizcaychipi M.P., Peacock S. et al. Early risk assessment for COVID-19 patients from emergency department data using machine learning. Sci. Rep. 2021; 11(1): 4200. DOI: 10.1038/s41598-021-83784-y.
8. Drabik L., Derbisz J., Chatys-Bogacka Z. et al. Neurological prognostic factors in hospitalized patients with COVID-19. Brain Sci. 2022; 12(2): 193. DOI: 10.3390/brainsci12020193.
9. Wnuk M., Sawczyńska K., Kęsek T. et al. Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and their association with in-hospital mortality. Neurol Neurochir Pol. 2021; 55(3): 314–21. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0039.
10. Amanat M., Rezaei N., Roozbeh M. et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: A multicenter prospective clinical study. BMC Neurol. BMC Neurol. 2021; 21(1): 116. DOI: 10.1186/s12883-021-02152-5.
11. Beghi E., Helbok R., Crean M. et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. Eur J Neurol. 2020; 28(10): 3303–23. DOI: 10.1111/ene.14652.
12. Beghi E., Helbok R., Oztur S. et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. Eur J Neurol. 2022; 29(6): 1663–84. DOi: 10.1111/ene.15293.
13. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77(6): 683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
14. Frontera J.A., Sabadia S., Lalchan R. et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. Neurology. 2021; 96(4): e575–e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979.
15. MadaniNeishaboori A., Moshrefiaraghi D., Mohamed Ali K. et al. Central nervous system complications in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis based on current evidence. Arch. Acad. Emerg. Med. 2020; 8(1): e62. PMID: 33134959.
16. Siow I., Lee K.S., Zhang J.JY. et al. Stroke as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021; 30(3): 105549. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549.
17. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
18. Siepmann T., Sedghi A., Simon E. et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. Eur J Neurol. 2021; 28(1): 238–47. DOI: 10.1111/ene.14535.
19. Lu Y., Zhao J., Ye M.F. et al. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Neurol. Sci. 2021; 42(7): 2645–51. DOI: 10.1007/s10072-021-05299-8.
20. Kremer S., Lersy F., Anheim et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: a retrospective multicenter study. Neurology. 2020; 95(13): e1868–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010112.
21. Chen X., Laurent S., Onur O.A. et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. J Neurol. 2021; 268(2): 392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3.
22. Henry B.M., de Oliveira MHS., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020; 58(7): 1021–8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
23. Azim D., Nasim S., Kumar S. et al. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. Cureus. 2020; 12(6): e8790. DOI: 10.7759/cureus.8790.
24. Moonis G., Filippi C.G., Kirsch CFE. et al. The Spectrum of Neuroimaging Findings on CT and MRI in Adults With COVID-19. Am. J. Roentgenol. 2021; 217(4): 959–74. DOI: 10.2214/AJR.20.24839.
25. Tsivgoulis G., Palaiodimou L., Zand R. et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1756286420978004. DOI: 10.1177/1756286420978004.
26. Desilles J.P., Solo Nomenjanahary M., Consoli A. et al. Impact of COVID-19 on thrombus composition and response to thrombolysis: Insights from a monocentric cohort population of COVID-19 patients with acute ischemic stroke. J Thromb Haemost. 2022; 20(4): 919–28. DOI: 10.1111/jth.15646.
27. Iffah R., Gavins FNE. Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: The clot thickens. Br J Pharmacol. 2022; 179(10): 2100–7. DOI: 10.1111/bph.15594.
28. Talasaz A.H., Kakavand H., Van Tassell B. et al. Cardiovascular complications of COVID-19: pharmacotherapy perspective. Cardiovasc Drugs Ther. 2021; 35(2): 249–59. DOI: 10.1007/s10557-020-07037-2.
29. Harrison S.L., Buckley BJR., Rivera-Caravaca J.M. et al. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021; 7(4): 330–9. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab029.
30. Triay R., Buchhanolla P., Gaudet A. et al. The spectrum of acute cerebrovascular disease in patients with COVID-19. Biomedicines. 2022; 10(2): 435. DOI: 10.3390/biomedicines10020435.

31. Chou SHY., Beghi E., Helbok R. et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Netw Open. 2021; 4(5): e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
32. Genovesi S., Rebora P., Occhino G. et al. Atrial fibrillation and clinical outcomes in a cohort of hospitalized patients with Sars-Cov-2 infection and chronic kidney disease. J Clin Med. 2021; 10(18): 4108. DOI: 10.3390/jcm10184108.
33. Fisicaro F., Di Napoli M., Liberto A. et al. Neurological sequelae in patients with COVID-19: a histopathological perspective. Int J Environ Res Public Health. 20213; 18(4): 1415. DOI: 10.3390/ijerph18041415.
34. Pranata R., Huang I., Lim M.A. et al. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020; 29(8): 104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
35. Luo W., Liu X., Bao K., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2022; 269(4): 1731–40. DOI: 10.1007/s00415-021-10837-7.
36. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A. et al. Higher mortality of ischaemic stroke patients hospitalized with COVID-19 compared to historical controls. Cerebrovasc Dis. 2021; 50(3): 326–31. DOI: 10.1159/000514137.
37. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W. et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. Stroke. 2021; 52(3): 905–12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
38. Schmidbauer M.L., Ferse C., Salih F. et al. COVID-19 and intracranial hemorrhage: a multicenter case series, systematic review and pooled analysis. J Clin Med. 2022; 11(3): 605. DOI: 10.3390/jcm11030605.
39. Wang M., Zhang H., He Y. et al. Association between ischemic stroke and COVID-19 in China: a population-based retrospective study. Front Med (Lausanne). 2022; 8: 792487. DOI: 10.3389/fmed.2021.792487.
40. Peñaloza H.F., Lee J.S., Ray P. et al. Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. PLoS Pathog. 2021; 17(9): e1009850. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009850.
41. Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A., Nimjee S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. J Neurointerv Surg. 2021; 13(3): 202–6. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016794.
42. Goldberg M.F., Goldberg M.F. Neuroradiologic manifestations of COVID-19: what the emergency radiologist needs to know. Emerg Radiol. 2020; 27(6): 737–45. DOI: 10.1007/s10140-020-01840-y.
43. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat Neurosci. 2021; 24(2): 168–75. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
44. Mukerji S.S., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? Neurosci Lett. 2021; 742: 135528. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135528.
45. Lee M.H., Perl D.P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(5): 481–3. DOI: 10.1056/NEJMc2033369.
46. Baker H.A., Safavynia S.A., Evered L.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. Br J Anaesth. 2021; 126(1): 44–7. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.045.
47. Lingor P., Demleitner A.F., Wolff A., Feneberg E. SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: what we know and what we don't. J Neural Transm (Vienna). 2022; 1–13. DOI: 10.1007/s00702-022-02500-w.
48. Conklin J., Frosch M.P., Mukerji S.S. et al. Susceptibility-weighted imaging reveals cerebral microvascular injury in severe COVID-19. J Neurol Sci. 2021; 421: 117308. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117308.
49. Butler M., Cross B., Hafeez D. et al. Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. Psychiatr Clin North Am. 2022; 45(1): 29–43. DOI: 10.1016/j.psc.2021.11.001.
50. Piroth L., Cottenet J., Mariet A.S. et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021; 9(3): 251–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30527-0.
51. Beyrouti R., Best J.G., Chandratheva A. et al. 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): 3105–15. DOI: 10.1007/s00415-021-10425-9.
52. Lersy F., Willaume T., Brisset J.C. et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. J Neurol. 2021; 268(8): 2676–84. DOI: 10.1007/s00415-020-10313-8.
53. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8(9): 853–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
54. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. Neurology. 2020; 95(8): e1060-e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937.
55. Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J. et al. COVID-19 Severity and stroke: correlation of imaging and labo-

ratory markers. AJNR Am J Neuroradiol. 2021; 42(2): 257–61. DOI: 10.3174/ajnr.A6920.
56. Mbonde A.A., O'Carroll C.B., Grill M.F. et al. Stroke features, risk factors, and pathophysiology in SARS-CoV-2-infected patients. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2022; 6(2): 156–65. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.01.003.
57. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
58. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med. 2020; 76: 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
59. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol. 2020; 20(7): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
60. Melmed K.R., Cao M., Dogra S. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. J Thromb Thrombolysis. 2021; 51(4): 953–60. DOI: 10.1007/s11239-020-02288-0.
61. Shinoda N., Tamura S., Mori M. et al. Potential mechanisms of COVID-19-related intracranial hemorrhage due to temporary depletion of vitamin K-dependent coagulation factors: an illustrative case. NMC Case Rep J. 2022; 9: 63–7. DOI: 10.2176/jns-nmc.2021-0295.
62. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. Int Immunopharmacol. 2021; 101(Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
63. Guasp M., Muñoz-Sánchez G., Martínez-Hernández E. et al. CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome. Front Immunol. 2022; 13: 866153. DOI: 10.3389/fimmu.2022.866153.
64. Shakil S.S., Emmons-Bell S., Rutan C. et al. Stroke among patients hospitalized with COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. Stroke. 2022; 53(3): 800–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035270.
65. Vogrig A., Gigli G.L., Bnà C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. Neurosci Lett. 2021; 743: 135564. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
66. Ntaios G., MBMKel P., Georgiopoulos G. et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. Stroke. 2020; 51(9): e254–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.
67. Fàbregas J.M., Guisado-Alonso D., Delgado-Mederos R. et al. Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke. Stroke. 2021; 52(12): 3908–17. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034883.
68. Shahjouei S., Naderi S., Li J. et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. EBioMedicine. 2020; 59: 102939. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102939.
69. Mendes A., Herrmann F.R., Genton L. et al. Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19. BMC Geriatr. 2021; 21(1): 52. DOI: 10.1186/s12877-021-02006-2.
70. John S., Irteza Hussain S., Piechowski-Jozwiak B. et al. Clinical characteristics and admission patterns of stroke patients during the COVID 19 pandemic: A single center retrospective, observational study from the Abu Dhabi, United Arab Emirates. Clin Neurol Neurosurg. 2020; 199: 106227. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106227.
71. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020; 51(7): 2002–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
72. Katsanos A.H., Palaiodimou L., Zand R. et al. The Impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. Ann Neurol. 2021; 89(2): 380–8. DOI: 10.1002/ana.25967.
73. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Endocrinol. 2021; 17(1): 11–30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
74. Che Mohd Nassir C., Hashim S., Wong K. et al. COVID-19 infection and circulating microparticles — reviewing evidence as microthrombogenic risk factor for cerebral small vessel disease. Mol. Neurobiol. 2021; 58(8): 4188–4215. DOI: 10.1007/s12035-021-02457-z.
75. Strambo D., De Marchis G.M., Bonati L.H. et al. Ischemic stroke in COVID-19 patients: mechanisms, treatment, and outcomes in a consecutive Swiss Stroke Registry analysis. Eur J Neurol. 2022; 29(3): 732–43. DOI: 10.1111/ene.15199.
76. Ramos-Araque M.E., Siegler J.E., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. BMC Neurol. 2021; 21(1): 43. DOI: 10.1186/s12883-021-02075-1.
77. Fridman S., BullrBMK M.B., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. Neurology. 2020; 95(24): e3373–85. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010851.
78. Yang J., Zheng Y., Gou X. 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: 91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
79. Che Mohd Nassir CMN., Zolkefley MKI., Ramli M.D. et al. Neuroinflammation and COVID-19 ischemic stroke recovery — evolving evidence for the media-

ting roles of the ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis and NLRP3 inflammasome. Int J Mol Sci. 2022; 23(6): 3085. DOI: 10.3390/ijms23063085.
80. Shahjouei S., Anyaehie M., Koza E. et al. SARS-CoV-2 is a culprit for some, but not all acute ischemic strokes: a report from the multinational COVID-19 Stroke Study Group. J Clin Med. 2021; 10(5): 931. DOI: 10.3390/jcm10050931.
81. Sashindranath M., Nandurkar H.H. Endothelial dysfunction in the brain: setting the stage for stroke and other cerebrovascular complications of COVID-19. Stroke. 2021; 52(5): 1895–1904. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032711.
82. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 — A vascular disease. Trends Cardiovasc. Med. 2021; 31(1): 1–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.
83. Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception-a systematic review. Front Neurol. 2021; 11: 607221. DOI: 10.3389/fneur.2020.607221.
84. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem. Neurosci. 2020; 11(7): 995–8. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
85. Xu D., Zhao B., Ye Y. et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke. J. Neuroinflamm. 2021; 18(1): 123. DOI: 10.1186/s12974-021-02137-8.
86. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C. et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2020; 48(9): e783-e790. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004466.
87. Janes F., Gigli G.L., Kuris F. et al. Failure of therapeutic anticoagulation in COVID-19 patients with acute ischemic stroke. a retrospective multicenter study. Front Neurol. 2022; 13: 834469. DOI: 10.3389/fneur.2022.834469.
88. Meinel T.R., Branca M., De Marchis G.M. et al. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. Ann Neurol. Ann Neurol. 2021; 89(1): 42–53. DOI: 10.1002/ana.25917.
89. Fifi J.T., Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. Lancet Neurol. 2020; 19(9): 713–5. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.
90. Peng T.J., Jasne A.S., Simonov M. et al. Prior stroke and age predict acute ischemic stroke among hospitalized COVID-19 patients: a derivation and validation study. Front Neurol. 2021; 12: 741044. DOI: 10.3389/fneur.2021.741044.
91. Srivastava P.K., Zhang S., Xian Y. et al. Acute ischemic stroke in patients with COVID-19: an analysis from get with the Guidelines-Stroke. Stroke. 2021; 52(5): 1826–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034301.
92. Venketasubramanian N., Anderson C., Ay H. et al. Stroke Care during the COVID-19 Pandemic: International Expert Panel Review. Cerebrovasc Dis. 2021; 50(3): 245–61. DOI: 10.1159/000514155.
93. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G. et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. Cell. 2020; 182(6): 1401–18.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.002.
94. Genchi A., Semerano A., Schwarz G. et al. Neutrophils predominate the immune signature of cerebral thrombi in COVID-19 stroke patients. Acta Neuropathol Commun. 2022; 10(1): 14. DOI: 10.1186/s40478-022-01313-y.
95. Boeckh-Behrens T., Golkowski D., Ikenberg B. et al. COVID-19-associated large vessel stroke in a 28-year-old patient: NETs and platelets possible key players in acute thrombus formation. Clin Neuroradiol. 2021; 31(2): 511–4. DOI: 10.1007/s00062-020-00992-1.
96. Marfella R., Paolisso P., Sardu C. et al. SARS-COV-2 colonizes coronary thrombus and impairs heart microcirculation bed in asymptomatic SARS-CoV-2 positive subjects with acute myocardial infarction. Crit Care. 2021; 25(1): 217. DOI: 10.1186/s13054-021-03643-0.
97. Johnson J.E., McGuone D., Xu M.L. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) coronary vascular thrombosis: correlation with neutrophil but not endothelial activation. Am J Pathol. 2022; 192(1): 112–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.09.004.
98. Aschenbrenner A.C., Mouktaroudi M., Krämer B. et al. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. Genome Med. 2021; 13(1): 7. DOI: 10.1186/s13073-020-00823-5.
99. Soliman S., Ghaly M. Ischemic stroke and bilateral pulmonary embolism in COVID-19: COVID-associated coagulopathy or heparin-induced thrombocytopenia. J Hematol. 2022; 11(1): 40–4. DOI: 10.14740/jh956.
100. Daviet F., Guervilly C., Baldesi O. et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Severe COVID-19. Circulation. 2020; 142(19): 1875–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015.
101. Kakovan M., Shirkouhi S.G., Zarei M., Andalib S. Stroke associated with COVID-19 vaccines. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022; 31(6): 106440. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440.
102. Suresh P., Petchey W. ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (ТЦВС) BMJ Case Rep. 2021; 14(6): e243931. DOI: 10.1136/bcr-2021-243931.
103. Al-Mayhani T., Saber S., Stubbs M.J. et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1/nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocyto-

penia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021; 92(11): 1247–8. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326984.
104. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021; 384(23): 2254–6. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.
105. Ciccone A. SARS-CoV-2 vaccine-induced cerebral venous thrombosis. Eur J Intern Med. 2021; 89: 19–21. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.05.026.
106. Dakay K., Cooper J., Bloomfield J. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021; 30(1): 105434. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434.
107. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med. 2021; 384(22): 2092–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
108. Douxfils J., Favresse J., Dogné J.M. et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. Thromb Res. 2021; 203: 163–71. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.05.010.
109. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med. 2021; 384(22): 2124–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882.
110. Elalamy I., Gerotziafas G., Alamowitch S. et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2021; 121(8): 982–91. DOI: 10.1055/a-1499-0119.
111. Pavord S., Scully M., Hunt B.J. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med. 2021; 385(18): 1680–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2109908.
112. Taquet M., Husain M., Geddes J.R. et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. E Clinical Medicine. 2021; 39: 101061. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101061.
113. Thakur K.T., Tamborska A., Wood G.K. et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: evaluation, management, and scientific questions. J Neurol Sci. 2021; 427: 117532. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117532.
114. Perry R.J., Tamborska A., Singh B. et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet. 2021; 398(10306): 1147–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1.
115. Wills A., Swallow G., Kirkman M.A. et al. Arterial and venous thrombotic stroke after ChAdOx1/nCoV-19 vaccine. Clin Med (Lond). 2022; 22(2): 184–6. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0321.
116. British Society for Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of thrombosis and thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. BSH, 2021. https://b-s-h.org.uk/media/19498/guidance-version-07-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210330_.pdf [Accessed 03 September 2021].
117. De Michele M., Iacobucci M., Chistolini A. et al. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Nat Commun. 2021; 12(1): 4663. DOI: 10.1038/s41467-021-25010-x.
118. Bjørnstad-Tuveng T.H., Rudjord A., Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021; 141. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0312.
119. de Melo Silva M.L., Lopes D.P. Large hemorrhagic stroke after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a case report. Acta Neurol Scand. 2021; 144(6): 717–8. DOI: 10.1111/ane.13505.
120. Mehta P.R., Apap Mangion S., Benger M. et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination — a report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021; 95: 514–7. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.006.
121. Ikenberg B., Demleitner A.F., Thiele T. et al. Cerebral venous sinus thrombosis after ChAdOx1 nCov-19 vaccination with a misleading first cerebral MRI scan. Stroke Vasc Neurol. 2021; 6(4): 668–70. DOI: 10.1136/svn-2021-001095.
122. Mohseni Afshar Z., Babazadeh A., Janbakhsh A. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: a clinical dilemma for clinicians and patients. Rev Med Virol. 2022; 32(2): e2273. DOI: 10.1002/rmv.2273.
123. Islam A., Bashir M.S., Joyce K. et al. An update on COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia syndrome and some management recommendations. Molecules. 2021; 26(16): 5004. DOI: 10.3390/molecules26165004.
124. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature. 2021; 594(7862): 259–64. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
125. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M. et al. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multi-centre, prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021; 9(11): 1275–87. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.