

ЛАТЫПОВА РАУШАНИЯ ФАНИСОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ
ТЕЧЕНИЯ, ИСХОДА И ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ
ИНСУЛЬТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре неврологии Института дополнительного профессионального образования Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Новикова Лилия Бареевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Официальные оппоненты:

Ключева Елена Георгиевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии имени академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Машин Виктор Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2023 года в _____ часов, на заседании совета по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.050.04 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://lspb-gmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н., доцент

Беляева Ольга Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Церебральный инсульт является актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью (Гусев Е.И. с соавт., 2018; Пирадов М.А. с соавт., 2020; Скворцова В.И. с соавт., 2018; Танащян М.М. с соавт., 2020). В России заболеваемость инсультом составляет 3,2 на 1000 человек в год. Летальность при ишемическом инсульте в Российской Федерации в 2019 г. составляла 15%, в 2020 г. – 17,4%, в 2021 г. – 17%, в 2022 г. – 14,4%, за 4 месяца 2023 г. – 13,9% (Шамалов Н.А., 2023). Несмотря на незначительную тенденцию к снижению летальности, она остается высокой.

Особенно, эта проблема обострилась в последнее время в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, при которой поражаются все органы и системы, в том числе нервная. Неврологические нарушения наблюдаются приблизительно у 36,4% больных с COVID-19 (Mao L. et al, 2020). Острый церебральный инсульт является высокоспецифичным неврологическим симптомом в острой фазе инфекции COVID-19 (Mao L. et al, 2020). Согласно китайским и европейским ретроспективным данным, частота инсульта при COVID-19 варьирует от 2 до 6%. По ретроспективным данным в Ухане (Китай), риск возникновения геморрагического инсульта и ишемического инсульта у больных с COVID-19 составил 0,5% и 4,6% соответственно (Y. Li et al., 2020). Инсульт у больных с COVID-19 протекает тяжелее, имеет худшие исходы и более высокие показатели смертности, чем у больных с ишемическим инсультом без COVID-19 (Thomas Mathew et al, 2020; Kartikeya Rajdev et al, 2020; Joan Marti-Fabregas et al, 2021; Stephanie L. Harrison et al, 2021; Shuwen Li et al, 2022).

Высокая актуальность проблемы острых нарушений мозгового кровообращения, ассоциированных с COVID-19, обуславливает необходимость улучшения качества диагностики, лечения и профилактики ишемического инсульта, основанного на определении факторов риска и предикторов тяжелого течения инсульта.

Вышеизложенное требует дальнейших углубленных исследований поражения нервной системы при COVID-19 и это послужило основанием для выполнения данной научно-исследовательской работы.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время идет активный процесс изучения состояния нервной системы при COVID-19. Согласно данным системы поиска источников литературы Pubmed и eLibrary за период 2020-2023 гг., опубликовано около 70 полнотекстовых статей, посвященных исследованию в основном внутрибольничного исхода больных с инсультом, ассоциированным с COVID-19. Однако, недостаточное количество публикаций, разночтливость полученных

результатов послужили основанием для данного исследования.

Цель исследования

Улучшить исход и выживаемость больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, на основании определения клинико-лабораторных показателей в острейшем и остром периодах ишемического инсульта.

Задачи исследования

1. Оценить клинико-неврологические особенности больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19 и без COVID-19.
2. Проанализировать результаты лабораторных методов исследования у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19 и без COVID-19.
3. Оценить результаты инструментальных и нейровизуализационных методов исследования у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19 и без COVID-19.
4. Определить клинико-лабораторные показатели, влияющие на течение ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19.
5. Разработать модель для прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у больных с COVID-19 на основании полученных клинико-лабораторных показателей.
6. Разработать модель пропорциональных рисков исхода для оценки выживаемости больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, за 90-суточный период.
7. Оценить выживаемость больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, в период стационарного лечения, 90-суточный период и в течение 3 лет.

Научная новизна исследования

Разработана модель прогнозирования летального исхода больных в остром периоде ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19, методом логистической регрессии на основании оценки степени тяжести инсульта, уровня С-реактивного белка и мочевины в сыворотке крови (патент РФ №2763834 от 11.01.2022 г.). Предложенный способ прогнозирования способствует формированию групп больных низкого и высокого риска летального исхода в стационаре, что позволит снизить летальность среди данной категории больных.

Разработан и предложен способ прогнозирования выживаемости больных ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, в течение первых 90 суток госпитализации больных в стационар с использованием пропорциональной регрессионной модели Кокса (патент РФ №2794342 от 17.04.2023 г.). Расчёт процента выживаемости больных в течение 90 суток с учетом степени тяжести инсульта, уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и лимфоцитов в общем анализе крови позволяет прогнозировать низкую и высокую выживаемость пациентов.

Впервые изучена выживаемость больных ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, за трехлетний период наблюдения с 2020 по 2023 гг. Установлены факторы, влияющие на исход больных ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19: искусственная вентиляция легких (увеличивает риск неблагоприятного исхода в 6,9 раза), хронические болезни почек (в 3,1 раза), расширение полостей сердца (в 3 раза) и легочная гипертензия (в 2,4 раза) по данным эхокардиографии, степень тяжести COVID-19 (в 2,4 раза), кардиоэмболический подтип ишемического инсульта (в 2,2 раза), ишемическая болезнь сердца (в 2,1 раза), фибрилляция предсердий (в 2 раза), постинфарктный кардиосклероз (в 1,9 раза), ишемический инсульт в развернутой фазе COVID-19 (в 1,6 раза), степень тяжести инсульта (в 1,1 раза), возраст (в 1,1 раза).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования имеют теоретическую и практическую значимость. Установлены предикторы тяжелого течения, исхода и выживаемости больных ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, за трехлетний период наблюдения. Использование методов логистической регрессии для прогнозирования госпитальной летальности и регрессии Кокса для прогнозирования выживаемости больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, в течение 90 суток с момента госпитализации больных, позволит выделить группы пациентов с неблагоприятным прогнозом и разработать персонализированные лечебно-профилактические мероприятия, включающие лечебную тактику, лабораторные исследования, частоту врачебных осмотров, методы реабилитации и вторичную профилактику.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. В работе, наряду с изучением жалоб и анамнеза, использовались: клиничко-неврологический, лабораторно-инструментальный, нейровизуализационный и статистический методы. Исследование проводилось в два этапа. Первый этап включал в себя анализ литературных источников, освещающих указанную проблему. Второй этап - обследование 307 больных с ишемическим инсультом. Для решения поставленных в исследование задач больные были разделены на 2 группы: основная группа - 197(64,2%) больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, и группа сравнения - 110(35,8%) больных с ишемическим инсультом без COVID-19, сопоставимых по возрасту, полу и тяжести ишемического инсульта. Наряду с изучением клиничко-лабораторных показателей, влияющих на течение и исход больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, проведен анализ выживаемости в период стационарного лечения, 90-суточный и трехлетний периоды в основной группе и группе сравнения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ишемический инсульт в острейшем и остром периодах, ассоциированный с COVID-19, протекает тяжелее, особенно при кардиоэмболическом подтипе ишемического инсульта, чем у больных с ишемическим инсультом без COVID-19.
2. На вероятность развития летального исхода у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, оказывают влияние степень тяжести инсульта (шкала NIHSS), показатели С-реактивного белка и мочевины.
3. Выживаемость больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, за 90-суточный период зависит от степени тяжести инсульта (шкала NIHSS) и лабораторных показателей (С-реактивный белок, лимфоциты). На трехлетнюю выживаемость влияют возраст, наличие сопутствующих заболеваний в анамнезе (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз, хронические болезни почек), тяжесть инсульта и COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных больных. Значимость результатов исследования подтверждена адекватными статистическими методами обработки данных.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Международных и Всероссийских научных конференциях: III Нейрофорум-2023 с международным участием (Москва, 2023); VII Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», диплом III степени (Екатеринбург, 2022); 87 Международная научная конференция студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2022); XVII Международная/XXVI Всероссийская Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2022); 8th Congress of the European Academy of Neurology (Вена, 2022); LXXXII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины–2021», 2 доклада, диплом II степени, (Санкт-Петербург, 2021); 7th Congress of the European Academy of Neurology (виртуальный конгресс, 2021).

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертации опубликованы в 16 научных работах, из которых 11 в журналах, входящих «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук», утвержденных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 10

индексированных международными реферативными базами данных Scopus. Получены 2 патента на изобретение РФ: №2763834 от 11.01.2022 г. «Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19», №2794342 от 17.04.2023 г. «Способ прогнозирования выживаемости больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе Головного сосудистого центра ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Уфы, ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №5» г. Уфы, ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №18» г. Уфы. Основные положения и выводы диссертации используются в клинической, педагогической и научной деятельности на кафедре неврологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно проведены анализы литературы и медицинской документации больных, определены цель и задачи исследования. Автор лично сформировал электронную базу данных, обработал результаты с использованием современных статистических методов, проанализировал результаты, сделал выводы и практические рекомендации. Результаты проведенного исследования отражены в научных публикациях в журналах, индексированных международными реферативными базами данных Scopus и из перечня ВАК. Научная новизна подтверждена выдачей 2 патентов на изобретение РФ.

Структура и объем диссертации.

Диссертационное исследование изложено на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и содержит 28 таблиц. Список литературы включает 226 источников, из них 38 отечественных и 188 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных больных и методы исследования

В основу настоящей диссертационной работы положены результаты ретроспективного анализа 197 больных с ишемическим инсультом и COVID-19 (основная группа), находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения в ковид-госпитале ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №18» г. Уфы. Группу сравнения составили 110 больных с ишемическим инсультом без COVID-19, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении для больных с

острым нарушением мозгового кровообращения Головного сосудистого центра ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Уфы. Больные находились на стационарном лечении в период с апреля 2020 по январь 2021 гг. и наблюдались до апреля 2023 года. Больные были отобраны согласно критериям включения и невключения.

Средний возраст больных основной группы составил $68 \pm 11,8$ (95%ДИ: 66,4-69,7) лет, в группе сравнения - $69,7 \pm 11,1$ (95%ДИ: 67,6-71,7) лет. В основной группе женский пол составил 101(51,3%), мужской пол – 96(48,7%), в группе сравнения мужской пол - 60(54,5%), женский пол - 50(45,5%). Всем больным проводились клиничко-неврологическое, лабораторно-инструментальное и нейровизуализационное методы исследования. Диагноз инсульт устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с Международной Классификацией Болезней десятого пересмотра (МКБ-10).

Всем больным проводили сбор жалоб, анамнеза, клиничко-неврологическое исследование. Изучали истории болезни и амбулаторные карты больных. Степень выраженности неврологического дефицита, тяжесть состояния больных определяли по шкале комы Глазго (ШКГ), шкале NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale), модифицированной шкале Рэнкина.

Всем больным проведены лабораторные методы исследования, включающие общий анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмму. Определялись основные параметры коагулограммы: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение. В рамках нашего исследования определяли С-реактивный белок и Д-димеры.

Всем больным в течение 40 минут от момента поступления в стационар выполнялась компьютерная томография (КТ) головного мозга (Aquilion PRIME 160). По показаниям проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга (16 больным). В 100% случаях выполнена электрокардиография на аппарате SchillerAG, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головного мозга, эхокардиография - выполнены с использованием прибора ACUSON sequoia и Vision 7 Dimension.

Статистическая обработка проводилась с помощью IBM SPSS Statistics 26 Version. Для проверки нормальности распределения использовались критерии Колмогорова–Смирнова, показатели асимметрии, эксцесса и гистограмма. Статистически значимые различия между группами оценивали методами t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа, в случае распределения отличного от нормального использовали критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Бинарные категориальные переменные в группах оценивались при анализе четырехпольной таблицы сопряженности (2x2) с помощью теста Фишера или χ^2

Пирсона с поправкой Йетса. Для определения факторов, связанных с риском летального исхода, проведены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Для каждого показателя рассчитывались коэффициент регрессии, отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ). Вероятность летального исхода вычислялась по формуле $P = 1/(1 + e^{-z})$, где: P – вероятность летального исхода; e - основание натурального логарифма, константа, равная 2,72; z - степень обратного логарифма. Прогностическую способность выявленных предикторов оценивали по площади под ROC-кривой. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициентов Спирмена и Пирсона. Анализ выживаемости и построение кривых дожития за 3-хлетний период наблюдения больных, а также сравнение в группах функций выживания выполняли с помощью метода Каплана-Мейера. В анализе выживаемости учитывались лишь смертельные исходы от осложнений COVID-19 и инсульта, остальные больные вошли в число выбывших из исследования (цензурированные случаи). Зависимость риска развития смертельного исхода от клинико-лабораторных факторов оценивали с помощью метода регрессии Кокса с определением отношения риска (ОР). Вероятность смертельного исхода больных в течение 90 суток вычислялась по формуле: $h_i(t) = h_0(t) \times \exp^x \times 100\%$, где $h_i(t)$ – функция выживаемости в зависимости от времени для i-того больного (%); $h_0(t)$ – базовый риск развития смерти за определенный временной период t (%); t – время от начала инсульта, сутки; exp – константа, равная 2,718. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-неврологическая характеристика ишемического инсульта у больных основной группы и группы сравнения

Распределение больных по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1 - Распределение больных по полу и возрасту, абс. (%)

Возраст	Основная группа, n=197			Группа сравнения, n=100		
	м	ж	Итого	м	ж	Итого
30-40	1(0,5%)	0	1(0,5%)	0	0	0
41-50	12(6,1%)	6(3%)	18(9,1%)	4(3,6%)	2(1,8%)	6(5,5%)
51-60	22(11,2%)	12(6,1%)	34(17,3%)	8(7,3%)	11(10%)	19(17,3%)
61-70	22(11,2%)	29(14,7%)	51(25,9%)	18(16,4%)	14(12,7%)	32(29%)
71-80	30(15,2%)	30(15,2%)	60(30,5%)	20(18,2%)	11(10%)	31(28,2%)
81-90	9(4,6%)	23(11,7%)	32(16,2%)	9(8,2%)	11(10%)	20(18,2%)
>90	0	1(0,5%)	1(0,5%)	1(0,9%)	1(0,9%)	2(1,8%)

В обеих группах преобладали больные пожилого и старческого возраста. Возраст больных основной группы колебался от 34 до 92 лет.

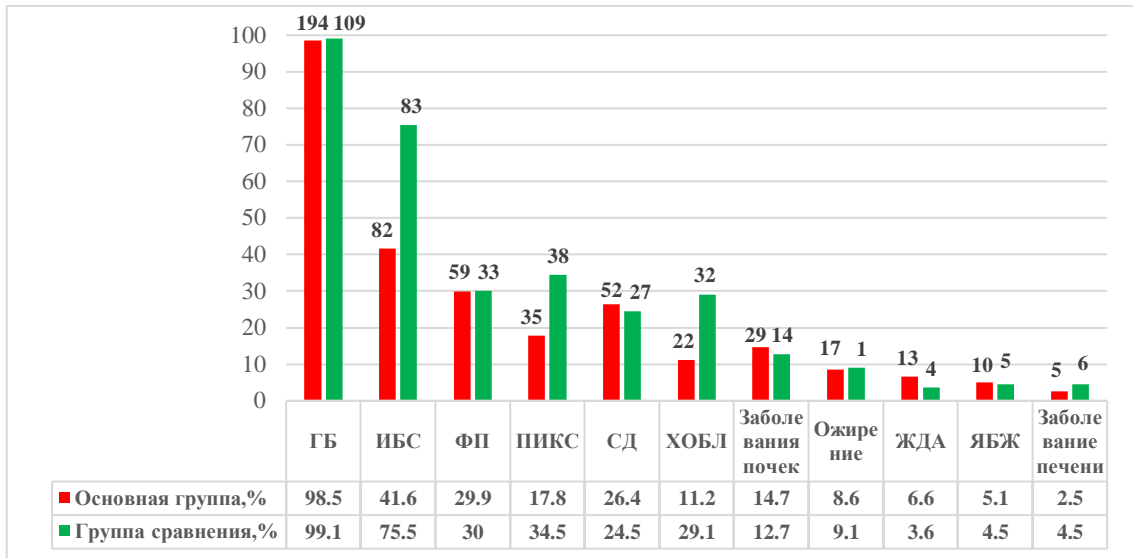


Рисунок 1 - Сопутствующие заболевания в основной группе и группе сравнения

У большинства больных в обеих группах в анамнезе имелась соматическая патология. Основными сопутствующими заболеваниями и факторами риска инсульта в обеих группах явились: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий и сахарный диабет. По данным диаграммы в группе сравнения преобладали больные с сердечной и легочной патологией в анамнезе. Инсульт впервые возник у 151(76,6%) больных в основной группе и у 81(73,6%) больных в группе сравнения ($p=0,581$).

Изучение факторов риска инсульта показало, что одним из основных корригируемых факторов риска развития инсульта является гипертоническая болезнь, которая наблюдалась у 98,5% больных основной группы и у 99,1% в группе сравнения. Из них лишь 51,8% больных основной группы и 30,9% больных группы сравнения получали регулярную гипотензивную терапию. У трети больных в основной группе и группе сравнения наблюдалась фибрилляция предсердий. Из них 81,4% больных основной группы и 60,6% группы сравнения не принимали антикоагулянты, что говорит о недостаточной первичной профилактике инсульта. Эти данные указывают на важность проведения первичной профилактики инсульта.

По данным объективного осмотра статистически значимыми факторами в группах явились: частота сердечных сокращений в основной группе составила $84,2 \pm 15,4$ (95% ДИ: 82,1-86,4) ударов в минуту, в группе сравнения - $78,7 \pm 11,4$ (95% ДИ: 76,6-80,9) ударов в минуту ($p < 0,001$); частота дыхания в основной группе составила $19,6 \pm 3,3$ (95% ДИ: 19,2-20,1) в минуту, в группе сравнения - $17,3 \pm 1$ (95% ДИ: 17,1-17,5) в минуту ($p < 0,001$); температура тела в основной группе составила $37,1 \pm 0,8$ (95% ДИ: 36,9-37,2) градусов, в группе сравнения –

36,6±0,2 (95% ДИ: 36,6-36,7) градусов ($p<0,001$); сатурация кислорода в основной группе составила 91,5±7,7 (95% ДИ: 90,3-92,6)%, в группе сравнения - 97,9±1,3 (95% ДИ: 97,7-98,2) % ($p<0,001$).

В соответствии с критериями TOAST, статистически значимых различий в группах по подтипам ишемического инсульта не выявлено. В обеих группах несколько преобладали неуточненный и кардиоэмболический подтипы ишемического инсульта.

Инсульт в основной группе протекал тяжелее, чем в группе сравнения, согласно данным NIHSS и Рэнкин. Средний балл по NIHSS в основной группе составил 12,3±7,6 (95% ДИ: 11,2-13,3), в группе сравнения - 8,6±5,9 (95% ДИ: 7,4-9,7) ($p<0,001$). Согласно модифицированной шкале Рэнкин, средний балл в основной группе составил 4,2±0,9 (95% ДИ: 4,1-4,3), в группе сравнения - 3,2±1,3 (95% ДИ: 3-3,5) ($p<0,001$). В основной группе средний балл по ШКГ составил 14±2 (95% ДИ: 13,7-14,3), в группе сравнения - 14,4±1,7 (95% ДИ: 14,1-14,8) ($p=0,063$).

Клинико-неврологическая характеристика больных основной группы и группы сравнения в зависимости от тяжести ишемического инсульта

Все больные основной группы и группы сравнения были разделены на 3 группы согласно баллам по шкале NIHSS: ишемический инсульт легкой степени тяжести (<4 баллов), ишемический инсульт средней степени тяжести (5-15 баллов), ишемический инсульт тяжелой степени тяжести (>15 баллов).

В основной группе при легком течении инсульта статистически значимо преобладали такие симптомы, как головная боль, головокружение, тошнота, рвота и астенический синдром. В неврологическом статусе преобладали двигательные нарушения такие, как пирамидная недостаточность ($p=0,038$), легкий гемипарез ($p=0,019$) и нарушения координации движения ($p<0,001$). В данной группе больных наблюдалась вирусная пневмония легкой степени тяжести ($p=0,004$). У больных с легким течением инсульта преобладал ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне и лакунарный подтип инсульта ($p<0,05$).

В основной группе у больных со средней степенью тяжести неврологического дефицита, из общемозговых симптомов преобладало головокружение ($p=0,001$). Среди очаговых симптомов преобладали легкие и умеренные двигательные нарушения ($p=0,007$, $p=0,003$) и дизартрия ($p=0,028$). Одним из проявлений COVID-19 был астенический синдром ($p<0,001$). Ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне преобладал у больных со средней степенью тяжести инсульта по сравнению с тяжелым инсультом ($p=0,026$).

В основной группе тяжелый неврологический дефицит характеризовался двигательными расстройствами в виде глубокого гемипареза ($p=0,027$) до степени плегии ($p<0,001$) и речевыми нарушениями в виде афазии и дисфазии ($p<0,05$). Также отмечалось преобладание больных с тяжелым течением инсульта при кардиоэмболическом подтипе инсульта, в сравнении с таковым при средней степени тяжести инсульта на 21,1% ($p=0,014$). Статистически значимо

определялись симптомы угнетения сознания в виде сопора ($p=0,012$). Средний возраст в этой группе больных был выше по сравнению со средним возрастом в группе с легким течением инсульта ($p=0,008$). По данным объективного осмотра основной группы, тяжелое течение заболевания характеризовалось тахикардией ($p=0,049$), существенно высокой частоты дыхания ($p=0,02$) и низкой сатурацией кислорода по сравнению с группой больных с легким и средним инсультом ($p<0,001$). У больных с тяжелым течением инсульта статистически значимо преобладала вирусная пневмония тяжелой степени тяжести с дыхательной недостаточностью 2 и 3 степени. Подключение к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ) требовалось в основном больным с тяжелым инсультом ($p=0,001$). Среди сопутствующей патологии статистически значимо преобладали хронические болезни почек ($p=0,016$) и фибрилляция предсердий ($p=0,009$). По данным лабораторных показателей, в основной группе при тяжелом течении статистически значимо наблюдался лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, цитопенический синдром (тромбоцитопения, лимфоцитопения, моноцитопения), высокие показатели мочевины, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина, С-реактивного белка, РФМК, низкий ПТИ.

В группе сравнения с легким течением инсульта преобладали больные мужского пола. Из общемозговой симптоматики при легком течении ишемического инсульта преобладали такие симптомы, как головная боль и головокружение. В неврологическом статусе при легком течении ишемического инсульта отмечались двигательные нарушения (легкий парез ($p=0,011$), нарушения координации движения) и нарушение чувствительности. Также несколько преобладали лакунарный и неуточненный подтипы при легком течении ишемического инсульта.

В группе сравнения у больных со средней степенью тяжести ишемического инсульта среди очаговых симптомов преобладали легкие ($p=0,001$) и умеренные двигательные нарушения, нарушения координации и речи. При средней степени тяжести преобладала локализация ишемического инсульта в левом каротидном бассейне. Средний балл по NIHSS статистически значимо был выше у больных со средним течением инсульта в сравнении с больными в группе с легким течением инсульта ($p<0,001$).

В группе сравнения у больных с тяжелым течением ишемического инсульта средний возраст был выше чем у больных при легком ($p=0,011$) и среднем ($p=0,025$) течениях ишемического инсульта. У больных с тяжелым течением ишемического инсульта группы сравнения статистически значимо преобладали: хронические болезни почек в анамнезе ($p=0,002$), нарушение сознания - оглушение ($p<0,001$), грубые двигательные нарушения (плегии) ($p<0,001$) и псевдобульбарный синдром ($p=0,003$), высокий средний балл по NIHSS ($p<0,001$) по сравнению с легким и средним течением ишемического инсульта. По данным лабораторных показателей, в группе сравнения при тяжелом течении статистически значимо

наблюдался лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, высокие показатели скорости оседания эритроцитов, общего билирубина, С-реактивного белка, РФМК.

Сравнительная характеристика основной группы больных с ишемическим инсультом в зависимости от возникновения инсульта до развития симптомов COVID-19 и на фоне развернутой картины COVID-19

Больные основной группы были разделены на 2 группы. I группа – 76(38,6%) больных с ишемическим инсультом до развития симптомов COVID-19. Среднее время выявления положительной полимеразной цепной реакции на COVID-19 в стационаре в этой группе составило $4,5 \pm 2,1$ ($M=7$, $m=2$) дней. II группа - 121(61,4%) больных, у которых ишемический инсульт развился на фоне развернутой картины COVID-19. Среднее время развития ишемического инсульта после симптомов COVID-19 - $9,3 \pm 5,2$ ($M=23$, $m=2$) дней. В обеих группах отмечается тенденция к преобладанию пожилого возраста. Во II группе статистически значимо по уровню нарушения сознания преобладали больные в оглушении ($p=0,034$). Средний балл по ШКГ в I группе составил $14,3 \pm 1,8$ (95% ДИ: 13,9-14,8) баллов, во II группе – $13,8 \pm 2,2$ (95% ДИ: 13,4-14,2) баллов ($p=0,001$). Средний балл по NIHSS в I группе составил $10,1 \pm 6,9$ (95% ДИ: 8,5-11,6) баллов, во II группе - $13,7 \pm 7,7$ (95% ДИ: 12,3-15) баллов ($p=0,001$). В I группе преобладали больные с легким двигательным дефицитом (парезы) ($p=0,005$), во II группе - с тяжелым двигательным дефицитом (плегии) ($p=0,018$). В I группе преобладали больные с лакунарным подтипом ишемического инсульта ($p=0,002$), во II группе – с кардиоэмболическим подтипом, но статистически не значимо. Среди сопутствующих заболеваний у больных II группы наблюдалась фибрилляция предсердий ($p=0,031$) и ожирение ($p=0,003$), а в I группе – постинфарктный кардиосклероз ($p=0,035$).

Таким образом, по нашему исследованию отмечается, что ишемический инсульт на фоне COVID-19 может развиваться в различные периоды коронавирусной инфекции. В I группе ишемический инсульт у больных развился в предсимптомной фазе COVID-19 (признаки инфекции были выявлены через 2-7 дней после развития инсульта), а во II группе - через 2-23 дня от начала первых симптомов COVID-19. В обеих группах преобладали больные пожилого возраста. Инсульт имел более легкое течение в I группе с преобладанием лакунарного подтипа ишемического инсульта. Инсульт во II группе протекал тяжелее, с некоторым преобладанием кардиоэмболического подтипа инсульта.

Сравнительный анализ лабораторных показателей больных основной группы и группы сравнения

Клинико-лабораторные исследования дополнили данные о течении инсульта и позволили диагностировать сопутствующую патологию. Сравнительный анализ лабораторных показателей в основной группе больных выявил статистически значимое преобладание у них

лейкоцитоза ($p < 0,001$) с преобладанием нейтрофилов ($p < 0,001$), лимфоцитопении ($p < 0,001$), гипергликемии ($p < 0,001$), повышения почечных (креатинин, $p = 0,002$) и печеночных (аланинаминотрансфераза ($p < 0,001$), аспартатаминотрансфераза ($p < 0,001$), прямой билирубин ($p = 0,004$)) показателей, гиперфибриногенемии ($p = 0,003$). В основной группе отмечается тенденция к тромбоцитопении, повышению скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и Д-димера. В группе сравнения наблюдалась тенденция к повышению показателей липидного профиля.

Изучение показателей коагулограммы в основной группе выявило гиперкоагуляцию у 126(64%) больных, в группе сравнения – у 70(63,6%); состояние гипокоагуляции в основной группе наблюдалось у 25(12,7%) больных, в группе сравнения – у 13(11,8%); сочетание гипер и гипокоагуляции в основной группе отмечалось у 22(11,2%) больных, в группе сравнения – у 11(10%), $p = 0,855$. Д-димеры в основной группе были определены у 69(35%) больных, из них у 66(95,7%) они были выше нормы. В группе сравнения Д-димеры были определены у 15(13,6%) больных, из них у 12(80%) выше нормы. Уровень Д-димера был повышен в обеих группах. Тем не менее, медиана Д-димера при тяжелом течении инсульта в основной группе была выше, чем в группе сравнения (533[350,5-1207,5] нг/мл против 450[396,5-537] нг/мл).

Известно, что С-реактивный белок является маркером острой фазы воспаления, который играет важную роль в прогнозировании клинического течения и исхода инсульта (Bian J et al, 2023). Уровень С-реактивного белка у больных был повышен в обеих группах, но с преобладанием высоких значений С-реактивного белка в основной группе. С-реактивный белок у больных основной группы был определен у 168(85,3%), из них у 128(76,2%) он был выше нормы. В группе сравнения С-реактивный белок был определен у 35(31,8%) больных, из них у 29(82,9%) выше нормы. Однако, медиана С-реактивного белка при летальном исходе в основной группе была в 2 раза выше, чем в группе сравнения (54,1[16,3-130,9] мг/л против 26,5[21-32] мг/л). Установлено, что в основной группе больных, с высоким уровнем С-реактивного белка при поступлении, статистически значимо преобладали: низкая сатурация кислорода (79(61,7%), $p = 0,036$), соматическая патология (фибрилляция предсердий (41(32%), $p = 0,024$) и хронические болезни почек (18(14,1%), $p = 0,008$)). Также у них отмечался высокий уровень неблагоприятного исхода как в стационаре (46(35,9%), $p = 0,001$), так и за трехлетний период наблюдения (59(46,1%), $p = 0,026$). Учитывая высокую диагностическую и прогностическую значимость маркера С-реактивного белка, мы определили уровень С-реактивного белка, при котором с большой вероятностью возможен смертельный исход. Для прогнозирования смертельного исхода в течение 90 суток от момента госпитализации больных в стационар по поводу инсульта, у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, определялся уровень С-реактивного белка при поступлении в стационар (в первые

сутки). На основании данных логистической регрессии была получена ROC-кривая (Рисунок 2) со значением $AUC=0,73\pm 0,04$ (95%ДИ:0,65-0,81). В качестве cut-off для функции в модели логистической регрессии выбрано значение 25,2. У больных со значением С-реактивного белка 25,2 мг/л и выше отмечался смертельный исход, при значении ниже 25,2 мг/л - благоприятный исход. Чувствительность модели составила 62,5%, а специфичность – 75,7%, $p<0,001$. При значении С-реактивного белка 243,5 мг/л специфичность составила 100%, и, следовательно, у больных со значением С-реактивного белка 243,5 мг/л и выше в 100% случаев прогнозируется смертельный исход.

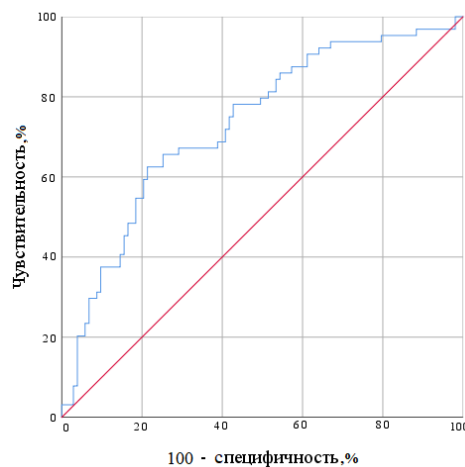


Рисунок 2 - ROC-кривая

Анализ лабораторных показателей больных в основной группе с летальным исходом определил статистически значимое преобладание лейкоцитоза с преобладанием нейтрофилов, лимфоцитопении, моноцитопении, эозинопении, базофилопении, низкого уровня общего белка и ПТИ, гипергликемии, высокого уровня креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина, креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, фибриногена. В обеих группах (с летальным исходом и благоприятным исходом) отмечено повышение С-реактивного белка, но в группе с летальным исходом инсульта статистически значимо уровень С-реактивного белка был выше по сравнению с группой с благоприятным исходом инсульта ($p<0,001$).

Согласно лабораторным данным, в группе сравнения с летальным исходом по сравнению с благоприятным исходом статистически значимо преобладали эритропения, более низкие показатели гемоглобина и гематокрита, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, высокий уровень С-реактивного белка, фибриногена и РФМК, более высокие показатели уровня аспаратаминотрансферазы, глюкозы, общего и прямого билирубина, более низкий уровень общего белка и натрия. В обеих группах (с летальным исходом и благоприятным исходом) отмечено повышение С-реактивного белка, но в группе с летальным исходом инсульта статистически значимо уровень С-реактивного белка был выше по сравнению с уровнем С-

реактивного белка в группе с благоприятным исходом инсульта ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ инструментальных и нейровизуализационных данных основной группы и группы сравнения

По данным инструментальных исследований статистически значимо в основной группе преобладали больные с признаками атеросклероза магистральных артерий головы ($p < 0,001$), расширением полостей сердца и снижением сократительной функции левого желудочка ($p < 0,001$). В группе сравнения преобладали больные с окклюзиями магистральных артерий головы ($p = 0,008$), постинфарктным кардиосклерозом ($p = 0,001$), атриовентрикулярными блокадами ($p = 0,003$) и гипертрофией левого желудочка по данным эхокардиографии ($p < 0,001$).

По нейровизуализационным данным у больных обеих групп не было статистически значимых различий по локализации очага ишемии и его размерам. По данным КТ головного мозга в обеих группах у трети больных были признаки перенесенных инсультов. В основной группе геморрагическая трансформация ишемического очага наблюдалась у 10(5,1%) больных, а в группе сравнения - у 3(2,7%) ($p = 0,391$).

У 177(89,8%) больных основной группы была выявлена внебольничная вирусная пневмония, подтвержденная КТ исследованием с типичными признаками «матового стекла». По данным «эмпирической» визуальной шкалы распространенности вирусной пневмонии на КТ легких КТ-1 у 103(58,2%) больных, КТ-2 - 48(27,1%), КТ-3 - 22(12,4%), КТ-4 - 4(2,3%).

Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19

Летальный исход развился у 67(34%) больных, из них больные женского пола составили 34(50,7%), а мужского пола - 33(49,3%). Средний возраст больных с благоприятным исходом инсульта составил $65,9 \pm 11,2$ (95%ДИ: 64-67,8) лет, с летальным исходом - $72,2 \pm 11,7$ (95%ДИ: 69,3-75) года ($p < 0,001$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе с летальным исходом составила 7[3-11] дней, в группе с благоприятным исходом - 9[7-11] дней ($p = 0,004$). Проведен однофакторный анализ вероятности летального исхода инсульта. Статистически значимые результаты однофакторного анализа логистической регрессии представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Однофакторный анализ логистической регрессии

Наименование фактора	Коэффициент регрессии	Отношение шансов	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,05	1,1	1-1,1	0,001
Степень тяжести COVID-19	1,2	3,3	1,9-6	<0,001
Шкала NIHSS, балл	0,2	1,2	1,1-1,2	<0,001
Шкала Рэнкин, балл	1,6	5,2	2,9-9,2	<0,001
ШКГ, балл	-0,6	0,5	0,4-0,7	<0,001
Частота сердечных сокращений при поступлении, в мин	0,02	1	1-1,04	0,037
Частота дыхания при поступлении, в мин	0,2	1,3	1,1-1,4	0,001
Сатурация кислорода при поступлении, %	-0,1	0,9	0,8-0,9	<0,001
Двигательные нарушения	0,6	1,8	1,4-2,2	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	0,7	1,9	1,1-3,5	0,031
Хронические болезни почек	1,7	5,7	2,4-13,5	<0,001
Кардиоэмболический подтип	0,8	2,3	1,2-4,3	0,01
Вирусная пневмония	1,7	5,6	1,3-24,7	0,024
Степень тяжести вирусной пневмонии	1,5	4,5	2,5-8,3	<0,001
Степень дыхательной недостаточности	1,4	4,3	2,7-6,6	<0,001
Вирусно-бактериальная пневмония	0,9	2,5	1,4-4,6	0,003
Степень тяжести пневмонии на КТ	0,4	1,5	1,1-2,1	0,013
Легочная гипертензия на эхокардиографии	1	2,7	1,2-6,3	0,017
С-реактивный белок, мг/л	0,02	1	1,01-1,03	<0,001
Лейкоциты, $10^9/л$	0,1	1,1	1,1-1,2	<0,001
Нейтрофилы, %	0,1	1,1	1-1,1	<0,001
Лимфоциты, %	-0,1	0,9	0,8-0,9	<0,001
Моноциты, %	-0,2	0,8	0,8-0,9	<0,001
Эозинофилы, %	-0,5	0,6	0,4-0,8	0,003
Общий белок, г/л	-0,05	1	0,9-1	0,012
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	0,006	1	1-1,01	0,034
Общий билирубин, мкмоль/л	0,05	1	1-1,08	0,003
Креатинин, ммоль/л	0,02	1	1-1,02	<0,001
Мочевина, ммоль/л	0,2	1,2	1,1-1,3	<0,001

Креатинфосфокиназа, ед/л	0,001	1	1-1,002	0,043
ПТИ, %	-0,04	1	0,9-1	0,002
Фибриноген, г/л	0,3	1,3	1-1,8	0,039
РФМК, г/л	0,3	1,4	1-1,8	0,021

Согласно коэффициентам регрессии, увеличение возраста, степени тяжести COVID-19, балла по шкале NIHSS, Рэнкина, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, степени дыхательной недостаточности, повышение лабораторных показателей (С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, креатинин, мочевины, креатинфосфокиназа, фибриноген, РФМК), наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек), наличие вирусной пневмонии, присоединение вторичной инфекции (вирусно-бактериальная пневмония), легочной гипертензии при поступлении сопровождались ростом вероятности летального исхода. Выявлено, что уменьшение балла по ШКГ, снижение сатурации кислорода и лабораторных показателей (лимфоциты, моноциты, эозинофилы, общий белок, ПТИ) сопровождалось увеличением вероятности летального исхода.

Проведен многофакторный регрессионный анализ с отсечением взаимодействующих факторов. Характеристики параметров, полученных в результате многофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Многофакторный регрессионный анализ факторов выявления исхода

Наименование фактора	Коэффициент регрессии	p	Отношение шансов; 95% ДИ
NIHSS, балл	0,1	0,001	1,2; 1,1-1,3
Мочевина, ммоль/л	0,1	0,01	1,1; 1-1,2
С-реактивный белок, мг/л	0,02	0,001	1,02; 1-1,03

В соответствии с приведенной таблицей, увеличение на 1 балл по NIHSS ведет к увеличению шансов летального исхода в 1,2 раза, увеличение концентрации мочевины на 1 ммоль/л ведет к увеличению шансов летального исхода в 1,1 раз, увеличение концентрации С-реактивного белка на 1 мг/л ведет к увеличению шансов летального исхода в 1,02 раз. Получена следующая регрессионная функция:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где } z = 0,02 * X_{\text{СРБ}} + 0,1 * X_{\text{NIHSS}} + 0,1 * X_{\text{мочевина}} - 4,7,$$

где P - вероятность летального исхода, e – основание натурального логарифма, константа, равная 2,72, z – степень обратного логарифма, $X_{\text{СРБ}}$ – содержание С-реактивного белка (мг/л), X_{NIHSS} – балл по шкале NIHSS, $X_{\text{мочевина}}$ – содержание мочевины (ммоль/л).

Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$). Исходя из коэффициента детерминации Найджелкерка R^2 , построенной моделью объясняется 52,3% дисперсии, оказывающих влияние на вероятность летального исхода. Общая прогностическая эффективность модели - 83,2%. При оценке зависимости вероятности летального исхода у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, от содержания С-реактивного белка и мочевины, шкалы NIHSS была получена ROC-кривая (Рисунок 3).

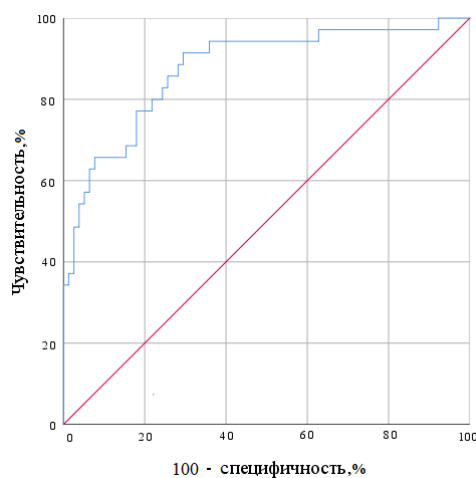


Рисунок 3 - ROC-кривая

Значение $AUC=0,9 \pm 0,04$ (95% ДИ: 0,8-0,9), модель статистически значима ($p < 0,001$). В качестве cut-off для функции в модели логистической регрессии выбрано значение 0,28. У больных со значением 0,28 и выше отмечался повышенный риск летального исхода, в случае значения ниже 0,28 предполагался благоприятный исход инсульта. Чувствительность модели составила 80%, специфичность - 78,2%.

Анализ выживаемости больных с ишемическим инсультом в период стационарного лечения в основной группе и группе сравнения

За период стационарного лечения в основной группе умерло 67(34%) больных, в группе сравнения – 22(20%) больных ($p=0,012$). Проведен анализ выживаемости больных с ишемическим инсультом в период стационарного лечения. Выживаемость больных в основной группе через 2 недели после госпитализации в период стационарного лечения составила 66,5%, а через 1 месяц – снизилась до 47,6%. В группе сравнения выживаемость через 2 недели составила 79,7%, а через 1 месяц – 54%.

В соответствии с полученными данными, среднее время развития летального исхода у больных с ишемическим инсультом в основной группе в период стационарного лечения составило $14,9 \pm 0,8$ (95% ДИ: 13,4-16,5) дней, а в группе сравнения – $26,3 \pm 1,6$ (95% ДИ: 23,1-29,5) дней. Медиана срока наблюдения (срок, в течение которого не менее чем у 50% исследуемых отмечался летальный исход) составила в основной группе $14 \pm 1,5$ (95% ДИ: 11,1-16,9) дней, в группе сравнения $30 \pm 4,3$ (95% ДИ: 21,7-38,3) дней.

С помощью метода регрессии Кокса определена зависимость риска развития летального исхода в период стационарного лечения у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, с определением отношения риска (ОР). Риск развития летального исхода зависел от возраста (ОР=1,03, $p=0,023$), исходной сатурации кислорода (ОР=0,9, $p<0,001$), степени тяжести COVID-19 (ОР=2, $p=0,001$), степени тяжести инсульта (шкала NIHSS, ОР=1,1, $p<0,001$), уровня сознания при поступлении (ШКГ, ОР=0,7, $p<0,001$), хронических болезней почек (ОР=4,6, $p<0,001$), потребности в ИВЛ (ОР=5,1, $p<0,001$), кардиоэмболического подтипа инсульта (ОР=1,7, $p=0,046$) и лабораторных показателей (лейкоциты (ОР=1,04, $p=0,001$), нейтрофилы (ОР=1,07, $p<0,001$), лимфоциты (ОР=0,9, $p<0,001$), моноциты (ОР=0,9, $p=0,008$), глюкоза (ОР=1,08, $p=0,001$), С-реактивный белок (ОР=1,008, $p<0,001$), креатинин (ОР=1,006, $p<0,001$), мочевины (ОР=1,06, $p<0,001$), аспаратаминотрансфераза (ОР=1,003, $p=0,008$), общий билирубин (ОР=1,02, $p=0,001$), креатинфосфокиназа (ОР=1, $p=0,027$), ПТИ (ОР=0,9, $p=0,041$), АЧТВ (ОР=1,04, $p=0,006$)).

Риск развития летального исхода у больных в группе сравнения в период стационарного лечения зависел от возраста (ОР=1,06, $p=0,004$), степени тяжести инсульта (шкала NIHSS, ОР=1,1, $p<0,001$), уровня сознания при поступлении (ШКГ, ОР=0,8, $p=0,01$), потребности в ИВЛ (ОР=13,7, $p<0,001$), неуточненного подтипа инсульта (ОР=3,9, $p=0,004$), лабораторных показателей (лейкоциты (ОР=1,2, $p=0,004$), нейтрофилы (ОР=1,1, $p<0,001$), аспаратаминотрансфераза (ОР=1,02, $p<0,001$)).

Анализ выживаемости больных с ишемическим инсультом за 90-суточный период наблюдения в основной группе и группе сравнения

Всего за 90-суточный период в основной группе умерло 85(43,1%) больных, в группе сравнения – 25(22,7%) больных ($p<0,001$). Среднее время развития смерти у больных основной группы в течение 90 суток составило $56,3 \pm 2,8$ (95% ДИ: 50,8-61,8) дней, в группе сравнения – $74,1 \pm 2,9$ (95% ДИ: 68,5-79,8) дней. Медиана срока наблюдения (срок, в течение которого не менее чем у 50% исследуемых отмечался смертельный исход) за период 90 суток не достигнута в обеих группах. Выживаемость больных основной группы через 90 суток после госпитализации на стационарное лечение составила 56,9%, а в группе сравнения – 76,3%.

С помощью метода регрессии Кокса определена зависимость риска развития смертельного исхода за 90-суточный период у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, с определением ОР. Риск развития смертельного исхода зависел от возраста (ОР=1,05, $p<0,001$), сатурации кислорода при поступлении (ОР=0,9, $p<0,001$), степени тяжести инсульта (шкала NIHSS, ОР=1,1, $p<0,001$), тяжести течения COVID-19 (ОР=2,6, $p<0,001$), уровня сознания при поступлении (ШКГ, ОР=0,7, $p<0,001$), потребности в ИВЛ в период стационарного лечения (ОР=8,5, $p<0,001$), сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ОР=2,1, $p=0,001$), фибрилляция предсердий (ОР=1,9, $p=0,004$), постинфарктный кардиосклероз (ОР=2, $p=0,004$), хронические болезни почек (ОР=3,4, $p<0,001$)), кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта (ОР=2,2, $p<0,001$), лабораторных показателей (лейкоциты (ОР=1,1, $p<0,001$), нейтрофилы (ОР=1,1, $p<0,001$), тромбоциты (ОР=0,5, $p=0,004$), лимфоциты (ОР=0,9, $p<0,001$), моноциты (ОР=0,9, $p<0,001$), С-реактивный белок (ОР=1,009, $p<0,001$), общий белок (ОР=0,9, $p=0,001$), креатинин (ОР=1,006, $p<0,001$), мочевины (ОР=1,1, $p<0,001$), аспаратаминотрансфераза (ОР=1,003, $p<0,001$), общий билирубин (ОР=1,03, $p<0,001$), креатинфосфокиназа (ОР=1, $p=0,039$), ПТИ (ОР=0,9, $p<0,001$)), данных эхокардиографии (легочная гипертензия (ОР=2,2, $p=0,015$), расширение полостей сердца (ОР=3,1, $p=0,001$), трикуспидальная недостаточность (ОР=2, $p=0,028$), аневризма межпредсердной перегородки (ОР=19,1, $p=0,007$)).

В группе сравнения определена статистически значимая зависимость риска развития смертельного исхода больных в течение 90 суток от возраста (ОР=1,07, $p<0,001$), степени тяжести инсульта (шкала NIHSS, ОР=1,1, $p<0,001$), степени угнетения сознания при поступлении (ШКГ, ОР=0,7, $p<0,001$), потребности в ИВЛ в период стационарного лечения (ОР=39,9, $p<0,001$), пневмонии (ОР=7,5, $p<0,001$), мочевины (ОР=1,2, $p=0,008$), данных эхокардиографии (легочная гипертензия (ОР=4,1, $p=0,001$), митральная недостаточность (ОР=2,5, $p=0,033$)).

Прогнозирование выживаемости больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, за 90-суточный период наблюдения

При оценке комплексного влияния факторов на риск смертельного исхода у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, с помощью метода регрессии Кокса получена прогностическая модель для расчёта выживаемости больных в течение 90 суток:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp^{(0,005 \times X_{\text{СРБ}} + 0,07 \times X_{\text{НИСС}} - 0,05 \times X_{\text{лимф}})} \times 100\%,$$

где: $h_i(t)$ – функция выживаемости в зависимости от времени для i -того больного (%); \exp – константа, равная 2,718; $h_0(t)$ – базовый риск развития смерти за определенный временной период t (%); t – время от начала инсульта, сутки; $X_{\text{СРБ}}$ – уровень С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови; $X_{\text{НИСС}}$ – исходный балл по NIHSS; $X_{\text{лимф}}$ – уровень лимфоцитов в общем анализе крови (%).

Модель статистически значима ($p < 0,001$). Изменения риска развития смертельного исхода в зависимости от наличия каждого из факторов указаны в таблице 4.

Таблица 4 – Изменения риска смертельного исхода по сравнению с базовым в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Изменения риска при наличии фактора		p
	Отношение риска	95% ДИ	
Шкала NIHSS	1,07	1,04-1,11	<0,001
С-реактивный белок	1,005	1,002-1,008	0,003
Лимфоциты	0,9	0,9-1	0,003

Полученные результаты (увеличение балла по NIHSS, уровня С-реактивного белка, уменьшение количества лимфоцитов) статистически значимо увеличивали риск развития смерти (снижали выживаемость). При увеличении балла по NIHSS на 1 - риск смерти увеличивался в 1,07 раз, при увеличении уровня С-реактивного белка на 1 мг/л – в 1,005 раза, при уменьшении количества лимфоцитов на 1 – в 0,9 раз.

Анализ выживаемости больных с ишемическим инсультом за трехлетний период наблюдения в основной группе и группе сравнения

Проведен анализ выживаемости больных с ишемическим инсультом основной группы и группы сравнения за период с апреля 2020 года по апрель 2023 года (36 месяцев). Всего за трехлетний период в основной группе умерло 91(46,2%) больных: 67(73,6%) в период стационарного лечения и 24(26,4%) после выписки из стационара. После стационарного лечения от последствий COVID-19 смертельный исход был у 20(83,3%) больных, повторный инсульт у 2(8,3%), тромбоэмболия легочной артерии у 2(8,3%) больных.

В группе сравнения всего за трехлетний период умерло 33(30%) больных: 22(66,7%) в период стационарного лечения и 11(33,3%) после выписки из стационара. После стационарного лечения от последствий ишемического инсульта смертельный исход был у 8(72,7%) больных, повторный инсульт у 3(27,3%) больных.

Выживаемость больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, через 3 года после стационарного лечения ишемического инсульта составила 53,1%, а в группе сравнения – 68,8%. Анализ выживаемости больных в обеих группах в течение 3 лет от стационарного лечения с ишемическим инсультом был выполнен с помощью метода кривых Каплана-Мейера (Рисунок 4).

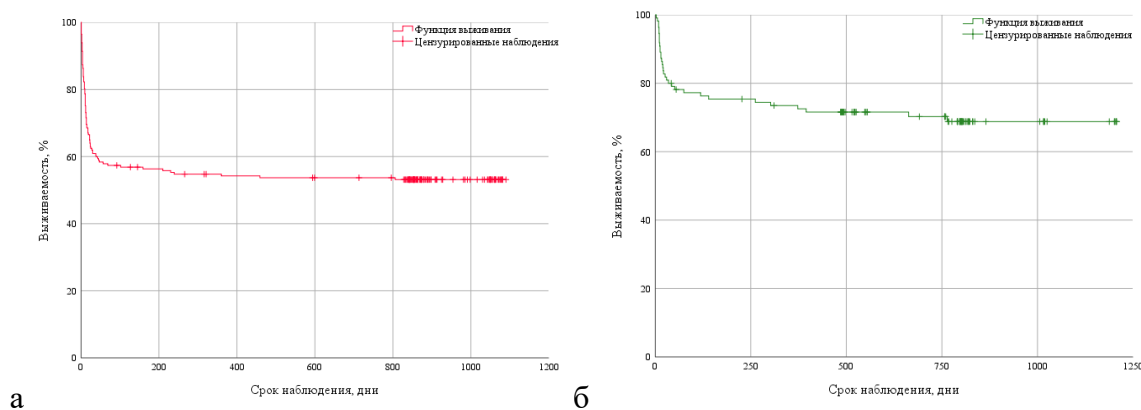


Рисунок 4 - Анализ выживаемости больных с ишемическим инсультом в зависимости от сроков наблюдения от начала лечения в стационаре и до 3 лет в а) основной группе и б) группе сравнения

В соответствии с полученными данными, среднее время развития смертельного исхода у больных основной группы в течение 3 лет составило $598,6 \pm 37,7$ (95%ДИ: 524,7-672,5) дней, медиана не достигнута. Среднее время развития смертельного исхода у больных группы сравнения в течение 3 лет составило $869,9 \pm 49,5$ (95%ДИ: 772,8-967) дней, медиана не достигнута.

С помощью метода регрессии Кокса определена зависимость риска развития смертельного исхода за трехлетний период у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, с определением ОР. Риск развития смертельного исхода зависел от возраста (ОР=1,1, $p < 0,001$), потребности в ИВЛ в период стационарного лечения (ОР=6,9, $p < 0,001$), уровня сознания при поступлении (ШКГ, ОР=0,7, $p < 0,001$), сопутствующих заболеваний в анамнезе (ишемическая болезнь сердца (ОР=2,1, $p = 0,001$), постинфарктный кардиосклероз (ОР=1,9, $p = 0,011$), фибрилляция предсердий (ОР=2, $p = 0,002$), хронические болезни почек (ОР=3,1, $p < 0,001$)), кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта (ОР=2,2, $p < 0,001$), степени тяжести инсульта (шкала NIHSS, ОР=1,1, $p < 0,001$), тяжести течения COVID-19 (ОР=2,4, $p < 0,001$), ишемического инсульта в развернутой фазе COVID-19 (ОР=1,6, $p = 0,023$), легочной гипертензии (ОР=2,4, $p = 0,004$) и расширения полостей сердца (ОР=3, $p = 0,001$) по данным эхокардиографии.

В группе сравнения определена статистически значимая зависимость риска развития смертельного исхода в течение 3 лет от возраста (ОР=1,1, $p < 0,001$), потребности в ИВЛ в период стационарного лечения (ОР=39,9, $p < 0,001$), сопутствующих заболеваний (хронические болезни почек, ОР=2,6, $p = 0,023$), степени тяжести инсульта (шкала NIHSS, ОР=1,2, $p < 0,001$), угнетения сознания при поступлении (ШКГ, ОР=0,7, $p < 0,001$), легочной гипертензии по данным эхокардиографии (ОР=3,6, $p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. У больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, инсульт протекал тяжелее, чем у больных с ишемическим инсультом без COVID-19, с преобладанием кардиоэмболического и неуточненного подтипов. Так, при тяжелом течении инсульта у данного контингента больных, доля кардиоэмболического подтипа, в сравнении с таковым при средней степени тяжести инсульта, была выше на 21,1% ($p=0,003$). Общеинфекционный (тахикардия, повышение температуры тела), общемозговые и гипоксический (низкая сатурация) синдромы статистически значимо преобладали в основной группе при тяжелом течении инсульта.
2. Результаты клинико-лабораторных данных свидетельствуют о наличии сопутствующей соматической патологии в обеих группах (хронические болезни почек и печени, сердечно-сосудистой системы и др.). Лабораторные показатели выявили преобладание гиперфибриногенемии ($p=0,003$) и гипергликемии ($p<0,001$) в основной группе. Уровень С-реактивного белка был повышен в обеих группах. Однако, медиана С-реактивного белка при летальном исходе в основной группе была в 2 раза выше, чем в группе сравнения (54,1[16,3-130,9] мг/л против 26,5[21-32] мг/л). Уровень Д-димера был повышен в обеих группах. Тем не менее, медиана Д-димера при тяжелом течении инсульта в основной группе была выше, чем в группе сравнения (533[350,5-1207,5] нг/мл против 450[396,5-537] нг/мл).
3. По данным ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий головы в основной группе преобладали больные с признаками атеросклероза магистральных артерий головы ($p<0,001$), а в группе сравнения - с окклюзиями магистральных артерий головы ($p=0,008$). Результаты эхокардиографии указывают на преобладание в основной группе расширения полостей сердца со снижением сократительной функции левого желудочка ($p<0,001$), что говорит о возможном развитии постинфекционной дилатационной кардиомиопатии. Нейровизуализационные исследования в обеих группах не выявили статистически значимых различий по локализации очага ишемии, его размерам, осложнениям в виде геморрагической трансформации.
4. Установлены клинико-лабораторные факторы, утяжеляющие течение ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19: возраст, степень угнетения сознания по шкале комы Глазго, кардиоэмболический подтип инсульта, высокая частота дыхания, тахикардия, низкая сатурация кислорода, дыхательная недостаточность 2 и 3 степени, вирусная пневмония тяжелой степени тяжести, необходимость в подключении к аппарату искусственной вентиляции легких, хроническая патология почек и фибрилляция предсердий в анамнезе, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, цитопенический синдром (тромбоцитопения, лимфоцитопения, моноцитопения), высокие показатели мочевины, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, С-реактивного белка, растворимых фибринмономерных комплексов, низкого

протромбинового индекса.

5. У больных ишемический инсульт может развиваться в различные периоды острой коронавирусной инфекции. У больных с ишемическим инсультом в предсимптомной фазе COVID-19, наблюдались лакунарный подтип и более легкое течение инсульта. Инсульт на фоне развернутой картины COVID-19 протекал тяжелее, с преобладанием кардиоэмболического подтипа инсульта и сопутствующей патологии (фибрилляция предсердий и ожирение).

6. Разработана модель для определения вероятности развития летального исхода у больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, на основе определения лабораторных показателей (С-реактивный белок, мочевины) и неврологического дефицита по шкале NIHSS. Значение $AUC=0,9\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,8-0,9), модель статистически значима ($p<0,001$). В качестве cut-off выбрано значение 0,28. У больных со значением 0,28 и выше отмечался повышенный риск летального исхода, в случае значения ниже 0,28 предполагался благоприятный исход. Чувствительность и специфичность модели составили 80% и 78,2%, соответственно (патент РФ №2763834, 11.01.2022 г.).

7. На основе полученных нами данных разработана модель пропорциональных рисков исхода для оценки выживаемости больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, за 90-суточный период путем определения лабораторных показателей (С-реактивный белок, лимфоциты) и неврологического дефицита по шкале NIHSS. Модель статистически значима ($p<0,001$). Используя формулу, можно прогнозировать низкую и высокую выживаемость больных (патент РФ №2794342, 17.04.2023 г.).

8. Выживаемость больных с момента поступления в стационар с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, в период стационарного лечения, 90-суточный период и в течение трехлетнего наблюдения была ниже по сравнению с больными с ишемическим инсультом без COVID-19. Так, 30-дневная выживаемость в основной группе составила 57,9%, а в группе сравнения – 78,1%. Выживаемость больных основной группы через 90 суток составила 56,9%, а в группе сравнения – 76,3%. Через 3 года выживаемость в основной группе составила 53,1%, а в группе сравнения – 68,8%.

9. Неблагоприятными факторами 3-летней выживаемости больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, явились возраст больных, потребность в искусственной вентиляции легких в период стационарного лечения, угнетение сознания при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний в анамнезе (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, хронические болезни почек), кардиоэмболический подтип ишемического инсульта, тяжесть инсульта и COVID-19, ишемический инсульт в развернутой фазе COVID-19, легочная гипертензия и расширение полостей сердца по данным эхокардиографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования тяжелого течения и неблагоприятного исхода ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19, рекомендовано учитывать наличие коморбидной патологии (болезней сердечно-сосудистой системы, хронических болезней почек, печени и др.) и данные лабораторных показателей (особенно С-реактивный белок и мочевины), что позволит своевременно назначить патогенетически-обоснованную терапию (патент РФ №2763834, от 11.01.2022 г.).
2. Важно учитывать в качестве предиктора исхода ИИ, ассоциированного с COVID-19, значение С-реактивного белка. При значении С-реактивного белка 25,2 мг/л и выше отмечался неблагоприятный исход, при значении ниже 25,2 мг/л предполагался благоприятный исход (чувствительность 62,5%, специфичность 75,7%). При значении С-реактивного белка 243,5 мг/л специфичность составляет 100%, и, следовательно, у больных со значением С-реактивного белка 243,5 мг/л и выше в 100% случаев прогнозируется смертельный исход.
3. На основании нашего исследования можно прогнозировать выживаемость больных в течение 90 суток от начала стационарного лечения, путем определения лабораторных показателей при поступлении (С-реактивный белок, лимфоциты) и степени тяжести течения инсульта по шкале NIHSS (патент РФ №2794342 от 17.04.2023 г.).
4. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности проведения первичной и вторичной профилактики инсульта совместными усилиями врачей первичного звена и неврологами больным, особенно в группах с высоким риском инсульта (раннее выявление и своевременное лечение соматической патологии), а также диспансерное наблюдение за больными, перенесшими инсульт на фоне COVID-19, в течение не менее 3-6 месяцев после выписки из стационара.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Predictors of adverse outcomes in ischemic stroke associated with COVID-19 / L.V. Novikova, R. F. Latypova // **Neurosci Behav Physiol.** – 2023. – Vol. 53, № 4. – P. 483-488.
2. Этиопатогенетические особенности и течение ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19 / Л. Б. Новикова, Р. Ф. Латыпова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2022. – Т. 122, № 12-2. – С. 20-25.
3. Предикторы неблагоприятного исхода ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19 / Л. Б. Новикова, Р. Ф. Латыпова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2022. – Т. 122, № 8. – С. 58-63.
4. Анализ исхода острого периода ишемического инсульта / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Ф. Латыпова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2022. –Т. 16, №4. - С. 5 - 11.
5. Особенности этиопатогенетических факторов и течения геморрагического инсульта,

ассоциированного с COVID-19 / Л.Б. Новикова, Р.Ф. Латыпова, А.И. Новиков // **Артериальная гипертензия.** – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 662-670.

6. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19 / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова, Р.Ф. Латыпова // **Артериальная гипертензия.** – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 317-326.

7. Этиопатогенетические особенности, течение и исход геморрагического инсульта у лиц молодого возраста / Л.Б. Новикова, Р.Ф. Латыпова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2022. – Т. 122, №12(2). - С. 21 - 26.

8. Диссекция церебральных артерий как причина ишемического инсульта / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Ф. Латыпова, К.М. Шарапова, Р.Х. Гареев // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** Спецвыпуск. - 2022. – Т. 122, №8(2). - С. 5 - 10.

9. Болезнь Мойя-Мойя. Случай геморрагического инсульта. / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова, Р.Ф. Латыпова, А.И. Новиков // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** - 2022. – Т. 21, №2. - С. 2922 - 2925.

10. Предикторы летального исхода геморрагического инсульта у лиц молодого возраста / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Ф. Латыпова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2023. –Т. 123, №3(2). - С. 20 - 25.

11. Инсульт в молодом возрасте. Клинический случай диссекции позвоночной артерии / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова, Р.Ф. Латыпова // **Практическая медицина.** - 2020. –Т. 18, №5. - С. 132 - 134.

12. Оценка факторов риска летального исхода у больных с геморрагическим инсультом / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Ф. Латыпова // **Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения.** - 2022. - С. 2072-2077.

13. Анализ случаев острых нарушений мозгового кровообращения у молодых / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Ф. Латыпова, К.М. Шарапова, А.И. Савенко // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета.** - 2020. №2. - С. 86 - 90.

14. Анализ летальности больных с геморрагическим инсультом / Л.Б. Новикова, Р.Ф. Латыпова, Э.М. Колчина, Д.С. Мухлисламова, О.Н. Дашкова // **Вопросы теоретической и практической медицины.** - 2020. - С. 122 - 127.

15. Причины и факторы риска геморрагического инсульта в ГБУЗ РБ БСМП за 2015 год / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, М.С. Мустафин, Р.Ф. Латыпова, А.З. Сулейманов // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета.** 2016. № S4. - С. 428 - 432.

16. Reasons and risk factors of hemorrhagic stroke / L.B. Novikova, A.P. Akopian, M.S. Mustafin, R.F. Latypova, A.Z. Suleimanov // **International Student's Journal of Medicine.** - 2016. - Т. 2, № 2-3. - P. 40 - 44.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Патент №2794342 Российская Федерация, МПК А61В 5/16 (2006.01). Способ прогнозирования выживаемости больных с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19 / Л.Б. Новикова, Р.Ф. Латыпова; патентообладатель ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. № 2023103818, заявл. 20.02.2023; опубл. 17.04.2023, Бюл. № 11. – 10 с.
2. Патент №2763834 Российская Федерация, МПК А61В 5/16 (2006.01). Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19 / Л.Б. Новикова, Р.Ф. Латыпова; патентообладатель ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. № 2021124564, заявл. 17.08.2021; опубл. 11.01.2022, Бюл. № 2. – 16 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ШКГ – шкала комы Глазго

NIHSS - the National Institutes of Health Stroke Scale

ПТВ - протромбиновое время

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы

ПТИ – протромбиновый индекс

КТ – компьютерная томография

ОР - отношение риска

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких