

Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19

Азимов А.Т.¹, Рахимбаева Г.С.², Азимов Ф.З.¹

¹Отделение неврологии, JCI аккредитованный медицинский центр АКФА Medline, Ташкент, Узбекистан;

²кафедра неврологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

¹Узбекистан, 100054, Ташкент, Алмазарский район, ул. Кичик Халка йули, 5А;

²Узбекистан, 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2

В период пандемии новой коронавирусной инфекции появляется все больше свидетельств неврологических осложнений, связанных с COVID-19. На сегодняшний день несомненно, что инсульт может осложнять тяжелое течение заболевания.

Цель исследования – определение наиболее безопасного и эффективного антикоагулянта для профилактики инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Пациенты и методы. В проспективном исследовании приняли участие 520 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Использованы следующие критерии тяжелой формы COVID-19: SpO₂ <92% при дыхании атмосферным воздухом, PaO₂/FiO₂ <300 мм рт. ст., частота дыхания >30 в 1 мин, повреждение легких >50% по данным компьютерной томографии грудной клетки. В результате отбора в исследование включены 509 пациентов, разделенных на три группы по виду антикоагулянтной терапии: пациенты 1-й группы получали гепарин в дозе 24–36 тыс. МЕ, пациенты 2-й группы – эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела в день, пациенты 3-й группы – ривароксабан в дозе 20 мг/сут. Длительность приема антикоагулянта зависела от тяжести состояния пациента, динамики лабораторных показателей (D-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) и варьировала от 2 до 6 нед. Изучалась частота развития ишемических и геморрагических инсультов, а также транзиторных ишемических атак в 6-недельный период наблюдения. Также в статье представлен клинический случай тромбоза крупной артерии у молодого пациента с тяжелым течением COVID-19 при отсутствии факторов риска инсульта.

Результаты и обсуждение. Частота развития инсульта, даже на фоне активно проводимых мер профилактики, составила 2,6% (0,6% для ишемического инсульта, 1,4% для венозного инсульта и 0,6% для геморрагического инсульта). Наиболее высокой частотой развития инсульта оказалась в группе больных, которые получали гепарин, тогда как профилактика тромботических осложнений, проведенная низкомолекулярными антикоагулянтами или ривароксабаном, продемонстрировала наилучшие результаты с минимальными показателями заболеваемости и летальности при тяжелом течении COVID-19.

Заключение. Инсульт может быть осложнением COVID-19, и профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярного гепарина или ингибитора фактора X эффективна для предупреждения данного осложнения.

Ключевые слова: COVID-19; инсульт; антикоагулянты.

Контакты: Анвар Таирович Азимов; azimov.anvar@mail.ru

Для ссылки: Азимов АТ, Рахимбаева ГС, Азимов ФЗ. Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):20–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-20-25

Anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with severe COVID-19

Azimov A.T.¹, Rakhimbaeva G.S.², Azimov F.Z.¹

¹Department of neurology, JCI accredited medical center AKFA Medline, Tashkent;

²Department of neurology, Tashkent Medical Academy, Tashkent

¹5A, Kichik Khalka Iuli St., Almazar district, Tashkent 100054, Uzbekistan; ²2, Farobi St., Tashkent 100109, Uzbekistan

During the pandemic of the new coronavirus infection, there is increasing evidence of neurological complications associated with COVID-19. There is no doubt that stroke can be a major complication in patients with severe disease course.

Objective: to determine the safest and most effective anticoagulant for stroke prevention in patients with severe COVID-19.

Patients and methods. A prospective study enrolled 520 patients with severe COVID-19. We used the following criteria for severe COVID-19: SpO₂ <92% on room air at sea level, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, respiratory rate >30 breaths/min, lung infiltrates >50% on computed tomography. The study included 509 patients, divided into three groups depending on the type of anticoagulant therapy: patients of the 1st group received 24–36 thousand IU of heparin, patients of the 2nd group – enoxaparin at a dose of 1 mg/kg per day, patients of the 3rd group – rivaroxaban at a dose of 20 mg/day. The duration of anticoagulant administration depended on the severity of the patient's condition, dynamics of laboratory parameters (D-dimer, fibrinogen, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, platelet count), and varied from 2 to 6 weeks. In addition, we studied the incidence of ischemic and hemorrhagic strokes and transient ischemic attacks during a 6-week follow-up period. The article also presents a clinical case of large artery thrombosis in a young patient with severe COVID-19 without stroke risk factors.

Results and discussion. Even against the background of active primary prevention, stroke incidence was 2.6% (0.6% for ischemic stroke, 1.4% for venous stroke, and 0.6% for hemorrhagic stroke). The highest stroke incidence was observed in the group of patients receiving heparin. In contrast, the prevention of thrombotic complications in patients receiving low-molecular-weight anticoagulants or rivaroxaban showed the best results with minimal morbidity and mortality in severe COVID-19.

Conclusion. Stroke can be a complication of COVID-19, and preventive anticoagulant therapy using low-molecular-weight heparin or a factor X inhibitor effectively prevents this complication.

Keywords: COVID-19; stroke; anticoagulants.

Contact: Anvar Tairovich Azimov; azimov.anvar@mail.ru

For reference: Azimov AT, Rakhimbaeva GS, Azimov FZ. Anticoagulant therapy for stroke prevention in patients with severe COVID-19. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):20–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-20-25

Известно, что вирус SARS-CoV-2 может инфицировать центральную нервную систему [1–3], а COVID-19 способен вызвать протромботическое состояние [4]. С начала пандемии SARS-CoV-2 в 2019 г. появляется все больше свидетельств неврологических осложнений, связанных с COVID-19. Несмотря на то что SARS-Cov-2 преимущественно вызывает острый респираторный синдром, он может проявляться различными симптомами. Неврологические симптомы, включая головную боль, головокружение, повреждение черепных нервов (аносмия), спутанность сознания, цереброваскулярные события и энцефалопатию, могут как быть начальными проявлениями COVID-19, так и развиваться параллельно респираторным расстройствам [5]. Впервые связь нарушения мозгового кровообращения с тяжелым течением COVID-19 была изучена в ретроспективном исследовании, проведенном в Китае с участием 214 пациентов с COVID-19; было зарегистрировано четыре ишемических инсульта (ИИ) [6]. Метаанализ 18 когортных исследований с участием 67 845 пациентов выявил, что среди больных SARS-CoV-2 1,3% госпитализированы по поводу цереброваскулярных осложнений, из них 1,1% – с ИИ и 0,2% – с геморрагическим инсультом (ГИ) [7–9].

Доказано, что для пациентов с COVID-19 характерна гиперкоагуляция [4, 10–13]. С другой стороны, могут на-

блюдаться увеличение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также тромбоцитопения, что увеличивает риск геморрагических осложнений. Данное обстоятельство особенно важно у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [14]. Патопфизиология ИИ при COVID-19 объясняется классической триадой Вирхова [11]: 1) вирус путем взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа повреждает эндотелий; 2) эндоцитоз вируса ведет к выбросу провоспалительных цитокинов – «цитокиновому шторму», индуцируя гиперкоагуляцию; 3) гиперфибриногенемия приводит к повышению вязкости крови. Наличие цереброваскулярных заболеваний является независимым фактором риска плохого прогноза у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Предварительные данные исследований показывают, что SARS-CoV-2 может вызывать ИИ в результате гиперкоагуляции, повреждения эндотелия и кардиогенной эмболии. В настоящее время известны случаи, когда ИИ был первым проявлением коронавирусной инфекции [7, 10, 14–17].

Цель исследования – определение наиболее безопасного и эффективного антикоагулянта для профилактики инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Пациенты и методы. В проспективном исследовании приняли участие 520 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Использованы следующие критерии тяжелой формы COVID-19: $SpO_2 < 92\%$ при дыхании атмосферным воздухом, $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст., частота дыхания > 30 в 1 мин, повреждение легких $> 50\%$ по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Все пациенты проходили лечение в соответствии с обновленными национальными рекомендациями по ведению пациентов с COVID-19 в Медицинском центре Akfa Medline с марта 2020 г. по сентябрь 2020 г. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В результате отбора в исследование включены 509 пациентов, разделенных на три группы по виду антикоагулянтной терапии: пациенты 1-й группы ($n=182$) получали гепарин в дозе 24–36 тыс. МЕ; пациенты 2-й группы ($n=169$) – эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела в день; пациенты 3-й группы ($n=158$) – ривароксабан в дозе 20 мг/сут. Длительность приема антикоагулянта зависела от

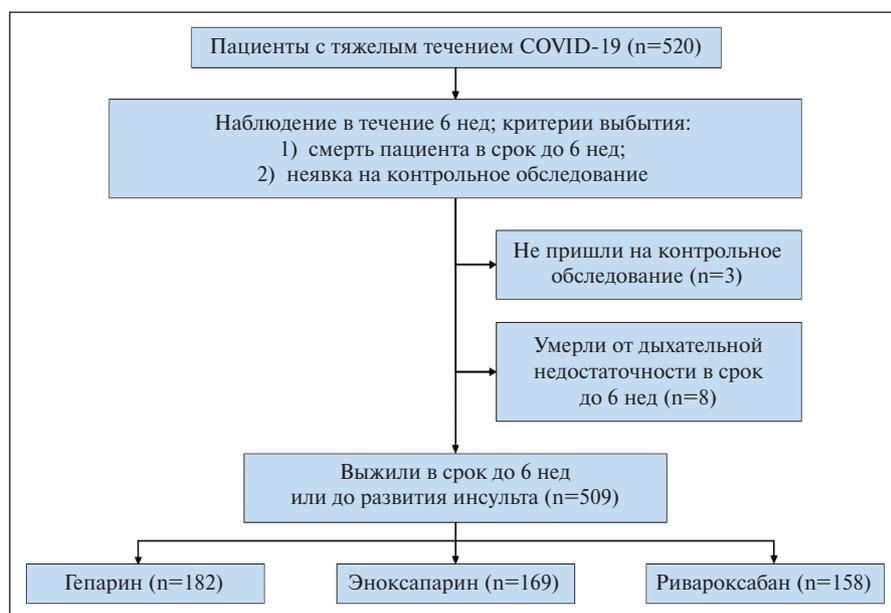


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Таблица 1. *Общая характеристика групп пациентов*
Table 1. *General characteristics of study participants*

Показатель	Группа			Критерий Манна–Уитни (p)		
	1 (n=182)	2 (n=169)	3 (n=158)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст, годы, M±SD	50,8±14,8	48,3±16,9	47,1±17,4	0,238	0,136	0,211
Пол, м/ж	97/85	90/79	82/76	0,99	0,83	0,83
Сахарный диабет, n (%)	27 (14,84)	33 (19,53)	26 (16,5)	0,45	0,80	0,63
Гипертоническая болезнь, n (%)	35 (19,23)	29 (17,16)	38 (24,05)	0,74	0,44	0,28
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (3,85)	5 (2,96)	6 (3,8)	0,89	0,99	0,90
Каротидный стеноз >50% (ОСА, ВСА), n (%)	16 (8,8)	14 (8,28)	19 (12,03)	0,94	0,61	0,56
Дислипидемия, n (%)	24 (13,19)	20 (11,83)	19 (12,03)	0,83	0,86	0,98
Курение, n (%)	28 (15,39)	35 (20,71)	29 (18,35)	0,39	0,64	0,71
Прием антиагрегантов (АСК или клопидогрел), n (%)	36 (19,78)	34 (20,11)	30 (18,99)	0,96	0,9	0,86
Прием статинов, n (%)	10 (5,5)	12 (7,1)	8 (5,06)	0,8	0,94	0,75

Примечание. M – среднее; SD – стандартное отклонение; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия, АСК – ацетилсалициловая кислота.

тяжести состояния пациента, динамики лабораторных показателей (D-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение, АЧТВ, количество тромбоцитов) и варьировала от 2 до 6 нед.

Контрольное обследование пациентов (сбор анамнеза, клинический осмотр, оценка неврологического статуса) проводились еженедельно со 2-й по 6-ю неделю. Пациентам с подозрением на инсульт выполняли КТ или МРТ головного мозга. Изучалась частота развития ИИ и ГИ, а также транзиторных ишемических атак (ТИА) в 6-недельный период наблюдения.

Результаты. Во всех группах преобладали больные молодого и среднего возраста по классификации ВОЗ, COVID-19 чаще развивался у мужчин (табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости коморбидных состояний у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Лидирующими сопутствующими заболеваниями явились сахарный диабет 2-го типа и гипертоническая болезнь. Различий в представленности сопутствующих заболеваний между группами пациентов, получавших тот или иной вид антикоагулянтной терапии, не выявлено.

Частота развития инсульта, даже на фоне активно проводимых мер профилактики, составила 2,6%, в том числе 0,6% – для ИИ, 1,4% – для венозного инсульта (ВИ) и 0,6% – для ГИ (табл. 2, 3). Наиболее высокая частота развития инсульта отмечалась в группе больных, которые получали гепарин, тогда как профилактика тромботических осложнений, проведенная низкомолекулярными антикоагулянтами или ривароксабаном, показала наилучшие результаты с мини-

мальными показателями заболеваемости и летальности при тяжелом течении COVID-19.

Восемь из 13 инсультов (из них один ИИ и семь ВИ) были расценены как COVID-ассоциированные, т. е. у пациентов не было иных значимых причин и факторов риска.

Анализ летальности от цереброваскулярных осложнений COVID-19 показал, что четверо пациентов умерли после перенесенного ВИ в период до 2 нед от начала заболевания. Еще шесть пациентов (три с ВИ и три с ГИ) умерли после перенесенной цереброваскулярной катастрофы в период от 2 до 6 нед от начала лечения. В итоге из 13 пациентов с инсультом на фоне тяжелого COVID-19 в первые 6 нед умерло 10 (76,9%) больных.

Представляем клинический случай ИИ на фоне тяжелого течения COVID-19.

Пациент А., 32 лет, с 02.08.2020 г. по 02.09.2020 г. проходил лечение с диагнозом COVID-19 в Институте вирусологии. На КТ грудной клетки поражение легких составило 87%. Получал антикоагулянтную терапию эноксапарином в дозе

Таблица 2. *Частота встречаемости инсульта в исследуемых группах, n (%)*

Table 2. *Stroke frequency in studied groups, n (%)*

Тип инсульта	Группа			p*
	1 (n=182)	2 (n=169)	3 (n=158)	
Всего	10 (5,5)	2 (1,18)	1 (0,63)	0,007
ИИ на 2–6-й неделе от начала лечения	1 (0,55)	1 (0,59)	1 (0,63)	0,995
ГИ на 2–6-й неделе от начала лечения	2 (1,1)	1 (0,59)	0	0,837
ВИ	7 (3,85)	0	0	0,002

Примечание: * – критерий χ^2 Пирсона для произвольных таблиц.

1 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 30 дней. В начале сентября 2020 г. выписан с регрессом дыхательной недостаточности. Однако вечером 07.09.2020 г. у пациента развились слабость в правых конечностях и нарушение речи. 09.09.2020 г. госпитализирован в клинику АКФА Medline. В анамнезе у пациента не имелось хронических заболеваний и вредных привычек. При осмотре отмечались сенсомоторная афазия, апраксия, правосторонняя гемиплегия, правосторонняя гемигиперпатия и задержка мочи.

Лабораторные данные при поступлении демонстрировали повышение концентрации фибриногена до 5 г/л (в динамике — до 9,1 г/л, при выписке — 2,9 г/л); повышение СРБ до 148 мг/л (при выписке — 12 мг/л); лейкоцитоз до $17 \cdot 10^9$ /л (при выписке — $10 \cdot 10^9$ /л); повышение уровня прокальцитонина до 0,51 нг/мл; уровень D-димера при поступлении составил 1200 нг/мл.

При проведении нейро- и ангиовизуализации выявлен обширный инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 2).

Пациент получал антикоагулянтную терапию эноксапарином в дозе 1,5 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 24 дней, дексаметазон в дозе 12 мг/сут, антибактериальные препараты и АСК в дозе 100 мг/сут, а также симптоматическую терапию. Противовирусная терапия при повторной госпитализации не проводилась, так как анализ методом полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2 был отрицательным. Также в течение 24 дней проводилась медицинская реабилитация. В динамике мышечная сила в конечностях увеличилась до 2–3 баллов, функция тазовых органов восстановилась, улучшилось понимание речи, апраксия практически регрессировала.

Обсуждение. Проведенное исследование позволило оценить частоту и характер инсультов на фоне тяжелого течения COVID-19. Частота развития инсульта составила 2,6% (0,6% для ИИ, 1,4% для ВИ и 0,6% для ГИ). COVID-ассоциированный инсульт имел место у трех из пяти пациентов. У семи из 13 пациентов развился ВИ на фоне тромбоза мозговых синусов.

Среди первых 214 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Ухане, 3% перенесли инсульт [4]. В настоящем исследовании на фоне использования антикоагулянтов прямого действия в лечебных и профилактических целях этот показатель составил 2,6%. Большинство инсультов развились в старших возрастных группах и у лиц с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска. В ходе исследования наблюдались случаи летального исхода инсульта, что указывает на взаимное усугубление тяжести течения обоих заболеваний. Вирусная инвазия и воспалительная реакция при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, способствуют развитию васкулита, приводят к эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтному состоянию, а также дополнительно повышают риск тромботических событий [2, 3, 11, 18]. Эндотелиальная дисфункция в сочетании с лечением антикоагулянтами и имеющаяся сопутствующая патология могут привести к ГИ и геморрагической трансформации ИИ у пациентов с COVID-19, что необходимо учитывать при составлении алгоритма лечения пациента [18].

В нескольких исследованиях частота возникновения ИИ, связанного с COVID-19, у госпитализированных пациентов оценивалась в диапазоне от 0,4 до 2,7%, в то время как частота внутримозговых кровоизлияний колебалась от 0,2 до 0,9% [4, 6, 12, 14], что сопоставимо с нашими данными. В систематическом обзоре с участием 34 331 пациента, госпита-

Таблица 3. Характеристика инсультов у пациентов с COVID-19 (n=13)

Table 3. Stroke characteristics in patients with COVID-19 (n=13)

Характеристика	ИИ (n=3)	ГИ (n=3)	ВИ (n=7)
Возраст, годы	49,3	54	62,8
Пол, м/ж	3/0	2/1	5/2
NIHSS, баллы	11,7	34	26
Патогенетический подтип, n (%):			
окклюзия крупной артерии без атеросклероза	1 (33,33)	—	—
кардиоэмболия	0	—	—
окклюзия мелкой артерии	0	—	—
неизвестной этиологии	2 (66,67)	—	—
Клинико-инструментальные данные:			
D-димер, нг/мл	5420	782	9762
Реперфузионная терапия (внутривенный тромболитис, тромбэкстракция)	0	—	0
Зона поражения, n (%):			
каротидный бассейн	3 (100)	Теменная доля — 1 (33,3)	Верхний сагиттальный синус — 2 (28,57)
вертебробазилярный бассейн	0	Мозжечок — 1 (33,33)	Несколько синусов — 5 (71,43)
несколько бассейнов или долей	0	Несколько долей — 1 (33,34)	Кавернозный, поперечный, сигмовидный синусы — 1 (14,29); кавернозный, поперечный синусы — 4 (57,14)
Средний размер очага / объем гематомы	7,13 см	151,92 мл	
mRS через 30 дней, баллы, n (%):			
0–2	2 (66,67)	0	0
3–5	1 (33,33)	0	0
5	0	0	0
Летальный исход, n (%)	0	3 (100)	7 (100)

Примечание. mRS — Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin scale).

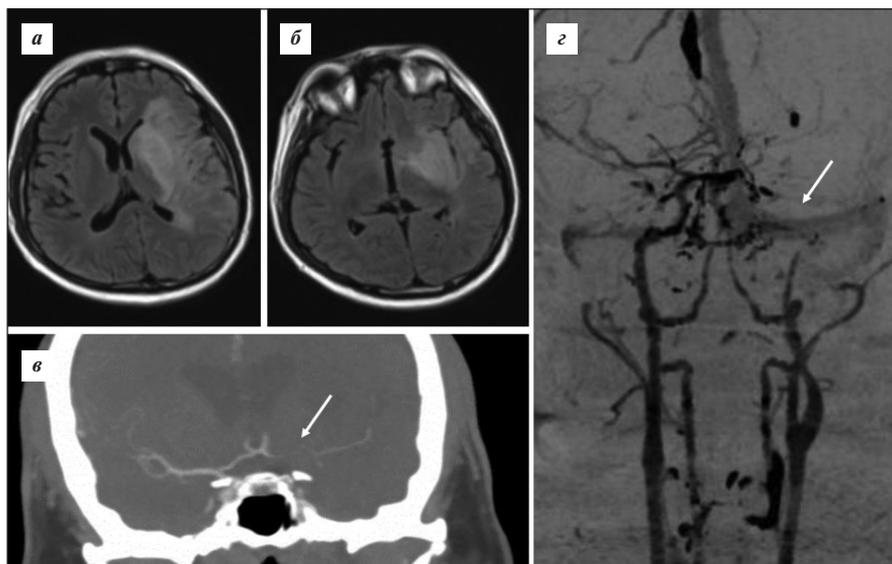


Рис. 2. Результаты нейро- и ангиовизуализации пациента. А. Ишемический инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии (а, б – МРТ) на фоне окклюзии супраклиноидной части левой ВСА и М1-сегмента левой средней мозговой артерии (в – КТ с функцией ангиографии). Признаки частичного тромбоза экстракраниального, каменистого и инфраклиноидного сегментов левой ВСА (г – КТ с функцией ангиографии)

Fig. 2. Patients' A. neuro- and angiovisualization. Left middle cerebral artery ischemic stroke (a, b – MRI) due to ICA supraclinoid segment and left middle cerebral artery M1-segment occlusion (c – CT-angiography). Signs of partial thrombosis of extracranial, petrous, and infraclinoid segments of left ICA (d – CT-angiography)

лизированного с инфекцией SARS-CoV-2, частота церебрального венозного тромбоза составила 0,08% (95% доверительный интервал 0,01–0,5) [13]. Преобладание тромбозов церебральных венозных синусов в нашем наблюдении, по-видимому, связано со следующими факторами: длительной иммобилизацией пациентов, септическим состоянием, отсутствием нарастания АЧТВ при терапии гепарином, аномально высоким уровнем D-димера. Стоит отметить, что у пациентов с синус-тромбозами отсутство-

вали традиционные факторы риска инсульта.

Частота инсультов была значительно выше у пациентов, получавших гепарин ($p < 0,01$). Доказано, что эноксапарин и ривароксабан безопасны и эффективны для профилактики инсульта при тяжелой форме COVID-19. У пациентов, получавших гепарин, относительный риск инсульта оказался в 4,5 раза выше, чем у пациентов, получавших эноксапарин, и в 9,2 раза выше, чем у пациентов, получающих ривароксабан. Таким образом, пациентам с тяжелым течением COVID-19 целесообразно с первых дней заболевания назначать антикоагулянты прямого действия с целью профилактики острых цереброваскулярных осложнений. Среди антикоагулянтов наиболее эффективны и безопасны низкомолекулярные гепарины и ривароксабан: их использование позволило статистически значимо более чем в 4 раза (гепарин по сравнению с эноксапарином) и более чем в 9 раз (гепарин по сравнению с ривароксабаном) снизить частоту инсультов в остром периоде COVID-19.

Заключение. Тяжелое течение COVID-19 у 2,6% пациентов осложняется развитием инсульта с более чем двукратным преобладанием венозного варианта над артериальным (ишемическим и геморрагическим). Профилактическая антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярного гепарина или ингибитора фактора X эффективна для предупреждения данного осложнения, но требует осторожности в отношении церебральных геморрагических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных COVID-19 (пятая версия). Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Национальная палата инновационного здравоохранения Республики Узбекистан. 2020. Доступно по ссылке: <https://diseases.medelement.com/disease/временные-рекомендации-по-ведению-пациентов-инфицированных-covid-19-пятая-версия-кп-узбекистан-2020/16535> [Temporary recommendations for the management of patients infected with COVID-19 (fifth version). Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, National Chamber of Innovative Healthcare of the Republic of Uzbekistan. 2020. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/временные-рекомендации-по-ведению-пациентов-инфицированных-covid-19-пятая-версия-кп-узбекистан-2020/16535> (In Russ.).]
2. Андреев ВВ, Подунов АЮ, Лапин ДС и др. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(3):46-56. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56 [Andreev VV, Podunov AYU, Lapin DS, et al. Clinical and pathogenetic features of cerebral stroke in patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2020;19(3):46-56. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56 (In Russ.).]
3. Пизова НВ, Пизов НА, Скачкова ОА и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. *Медицинский Совет*. 2020;(8):18-25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25 [Pizova NV, Pizov NA, Skachkova OA, et al. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):18-25. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25 (In Russ.).]
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. 2020 Aug 18;95(7):e910-e920. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848. Epub 2020 May 22.

6. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. Epub 2020 May 20.
7. Katsanos AH, Palaio dimou L, Zand R, et al. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):380-8. doi: 10.1002/ana.25967. Epub 2020 Dec 9.
8. Abootalebi S, Aertker BM, Andalibi MS, et al. Call to Action: SARS-CoV-2 and Cerebrovascular Disorders (CASCADE). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep;29(9):104938. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104938. Epub 2020 May 8.
9. Beyroufi R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):889-91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586. Epub 2020 Apr 30.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
11. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. *Clin Cardiol*. 2020 Dec;43(12):1362-7. doi: 10.1002/clc.23460. Epub 2020 Nov 11.
12. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020 Jul;15(5):540-54. doi: 10.1177/1747493020923234. Epub 2020 May 3.
13. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Jan 11;10.1111/ene.14727. doi: 10.1111/ene.14727. Online ahead of print.
14. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep;5(3):279-84. doi: 10.1136/svn-2020-000431. Epub 2020 Jul 2.
15. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1910-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023. Epub 2020 Apr 1.
16. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*. 2020 Nov;267(11):3135-53. doi: 10.1007/s00415-020-09990-2. Epub 2020 Jun 19.
17. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:115-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077. Epub 2020 Apr 28.
18. Aghayari Sheikh Neshin S, Shahjouei S, Koza E, et al. Stroke in SARS-CoV-2 Infection: A Pictorial Overview of the Pathoetiology. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Mar 29;8:649922. doi: 10.3389/fcvm.2021.649922. eCollection 2021.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.06.2021/16.08.2021/19.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Азимов А.Т. <https://orcid.org/0000-0001-7902-2939>
Рахимбаева Г.С. <https://orcid.org/0000-0002-5547-7610>
Азимов Ф.З. <https://orcid.org/0000-0003-1139-0561>