

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бахарева Ольга Николаевна

Ишемический инсульт: ковид-ассоциированная форма

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Леся Васильевна Чичановская

Тверь – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ.....	19
1.1. Современное состояние проблемы. Медико-демографическая характеристика структуры цереброваскулярных заболеваний	19
1.2. Патогенетическое и морфологическое обоснование особенностей формирования ковид-ассоциированного инсульта.....	22
1.3. Механизмы реализации иммунопатологического воспаления при формировании острого ишемического повреждения	27
1.4. Особенности формирования патогенетических вариантов ишемического инсульта в зависимости от медико-демографической ситуации	32
1.5. Роль инвалидизирующих признаков инсульта в формировании социальных последствий для общества	34
1.6. Значение двигательных нарушений в формировании инвалидизирующих последствий инсульта	36
1.7. Роль чувствительных и вегетативных нарушений в формировании нейросоматического статуса больных ишемическим инсультом	40
1.8. Нейродинамические факторы формирования когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных инфарктом мозга в условиях распространения COVID-19.....	42
1.9. Система организации лечебно-реабилитационных мероприятий больным инсультом в условиях распространения COVID-19.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	52
2.2. Дизайн исследования и характеристика независимых выборок	53

2.3. Описание методик обследования.....	58
2.3.1. Исследование объективного нейросоматического статуса больных ишемическим инсультом.....	58
2.3.2. Универсальные шкалы и тесты в клинической практике	58
2.3.3. Инструментальные исследования	63
2.3.4. Лабораторное обследование	65
2.3.5. Статистический анализ результатов исследования.....	66
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ НАСЕЛЕНИЯ ТВЕРСКОГО РЕГИОНА В УСЛОВИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19	68
3.1. Демографическая структура населения Тверской области.....	68
3.2. Структура летальности инфекционных и неинфекционных заболеваний в Тверском регионе	69
3.3. Структура заболеваемости инфекционной и неинфекционной патологии в Тверском регионе.....	71
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНСУЛЬТА В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19	75
4.1. Сравнительный анализ структуры инсульта в период распространения COVID-19	75
4.2. Особенности возрастной структуры ишемического инсульта в период распространения COVID-19.....	76
4.3. Структура степени утраты способности к самообслуживанию больных ишемическим инсультом в период распространения COVID-19.....	77
ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОВИД- АССОЦИИРОВАННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕСТЬЮ ШКАЛЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МАРШРУТИЗАЦИИ 4–6 БАЛЛОВ.....	80
5.1. Демографические критерии, влияющие на степень ограничения способности к самообслуживанию у больных с ковид-ассоциированным ишемическим инсультом	80

5.2. Нейровизуализационные маркеры структурных нарушений и особенности патогенетических вариантов ковид-ассоциированного ишемического инсульта	85
5.3. Особенности основных факторов риска ковид-ассоциированного ишемического инсульта	87
5.4. Клинико-лабораторные особенности структуры факторов риска ковид-ассоциированного ишемического инсульта	91
ГЛАВА 6. МОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ БОЛЬНЫХ КОВИД-АССОЦИИРОВАННЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ	102
6.1. Прижизненная оценка нейросоматического статуса и морфология ткани головного мозга больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом с летальным исходом	102
6.2. Прижизненная оценка клинико-лабораторного статуса и морфологической картины органов-мишеней больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом с летальным исходом	109
ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА КОВИД-АССОЦИИРОВАННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ СО ШКАЛОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МАРШРУТИЗАЦИИ 4–6 БАЛЛОВ.....	121
7.1. Клинические особенности нейросоматического статуса ковид-ассоциированного ишемического инсульта	121
7.2. Значение нарушений двигательной функции в формировании нейросоматического статуса больных ишемическим инсультом с тяжестью шкалы реабилитационной маршрутизации 4–6 баллов	128
7.3. Роль когнитивных и психоэмоциональных нарушений в формировании степени ограничения способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом	140
7.4. Обоснование выраженности ограничения способности к самообслуживанию у больных с ковид-ассоциированным ишемическим инсультом	146

ГЛАВА 8. АНАЛИЗ ИСХОДОВ ИНФАРКТА МОЗГА.....	152
8.1. Динамическая структура исходов ишемического инсульта	152
8.2. Динамическая структура двигательных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта	161
8.3. Динамическая структура психоэмоциональных и когнитивных нарушений.....	165
8.4. Динамическая структура степени ограничения способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом	170
ГЛАВА 9. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕЧЕБНО- РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПРОГРАММ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА	174
9.1. Организационная иерархия лечебно-профилактических учреждений Тверского региона, оказывающих медицинскую помощь по профилю «медицинская реабилитация»	174
9.2. Новые перспективы лечебно-реабилитационных мероприятий амбулаторного этапа у больных ишемическим инсультом	179
9.3. Алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий амбулаторного этапа у больных ишемическим инсультом	184
9.4. Перспективы применения дистанционных технологий в лечебно- реабилитационных мероприятиях амбулаторного этапа	188
9.5. Альтернативные возможности лечебно-реабилитационных мероприятий амбулаторного этапа	203
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	206
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	223
ВЫВОДЫ	224
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	228
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	230
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	261

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются одной из наиболее частых причин не только смертности, но и инвалидизации населения, при этом треть больных составляют лица трудоспособного возраста, а к труду возвращается всего каждый пятый пациент. В четверти случаев в первый год развивается повторный инсульт, характеризующийся более тяжелым течением. Применение комплексного подхода на основе современных лечебно-реабилитационных технологий и вторичной профилактики снижает не только риск развития повторных сосудистых событий на 20-30 %, но и степень инвалидизации больных [1, 22, 32, 53, 70, 71, 77, 152]. Вышесказанное определяет актуальность разработки методов прогнозирования исходов и формирования дифференцированных лечебно-реабилитационных программ в остром и раннем восстановительном периоде инсульта.

За последние 10 лет «доковидного периода» зафиксирован неуклонный рост числа инсультов в России, что, с одной стороны, связано с изменением медико-демографической ситуации, увеличением продолжительности жизни, а значит числа людей старших возрастных групп в структуре населения, а с другой стороны – активное развитие лечебно-диагностической базы медицинских учреждений позволило значительно снизить долю летальности среди сердечно-сосудистых заболеваний [21, 34, 44, 51, 92, 190].

Основные проявления постинсультных неврологических расстройств, которые приводят к инвалидизации больных – двигательный, когнитивный и речевой дефицит. Наиболее частой причиной инвалидности называют двигательные нарушения, выявляемые у 80-90 % больных в остром периоде инсульта. Восстановление двигательной функции имеет долгосрочный характер, 25 % больных становятся тяжёлыми инвалидами и нуждаются в постоянной посторонней помощи, более половины – частично зависимы от окружающих.

Примерно в 40-50 % случаев отмечаются сенсорные расстройства. Сочетание моторного и чувствительного дефицита может способствовать формированию постинсультных контрактур, которые значительно ограничивают способность к самообслуживанию больных ишемическим инсультом (ИИ). В большинстве случаев речевые нарушения вызывают тяжелое нарушение трудоспособности, подчас являясь единственным препятствием к возвращению больного к работе. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) различной степени выраженности выявляются у 40-70 % пациентов, перенёсших инсульт. Кроме того, в пятилетней перспективе риск развития деменции у лиц, перенёсших инсульт, оказывается примерно в 4-5 раз выше, чем в общей популяции [6, 7, 62, 73, 102, 118, 95, 174, 206].

Распространение коронавирусной инфекции привело к изменению эпидемиологического ландшафта неинфекционных заболеваний, которое связано как с патогенетическими особенностями самого инфекционного процесса, так и с организационными проблемами в связи с массовыми ограничительными мероприятиями в период пандемии. На данный момент накоплен мировой опыт, обобщающий характер поражения нервной системы (НС) на фоне COVID-19, которое сопровождается вовлечением как структур центральной нервной системы (ЦНС) по типу острой энцефалопатии, артериальных и венозных инфарктов мозга, кровоизлияний в мозг, так и периферической и вегетативной нервной системы. Появилось множество противоречивых публикаций, свидетельствующих о нейротропности COVID-19, а также данные об изменении тяжести НМК на фоне распространения коронавирусной инфекции [3, 29, 35, 68, 169, 226]. Однако опубликовано недостаточно работ, посвященных особенностям нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированного ИИ и разработке дифференцированных подходов медицинского сопровождения и маршрутизации пациентов в остром и раннем восстановительном периоде в зависимости от тяжести инсульта, от которых зависит характер его исходов, степень инвалидизации и качество жизни пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Детальное изучение демографической структуры цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) является залогом успешности прогнозирования групп риска инвалидизирующих последствий для разработки превентивных диагностических и лечебно-реабилитационных стратегий. Особенно актуальным стал этот вопрос в связи с появлением данных о новых этиопатогенетических особенностях течения ЦВЗ в период распространения пандемии COVID-19 [49, 122, 144, 201, 228, 219]. В связи с этим особый интерес представляло уточнение клинических и патогенетических особенностей течения ковид-ассоциированного ИИ как модели инфаркта мозга с установленным нейротропизмом для разработки превентивных технологий профилактики повторных сосудистых событий и коррекции утраченных функций в условиях новых инфекционных вызовов. С этой целью проведен глубокий анализ динамической структуры инсультов при классическом течении и в сочетании с COVID-19 в Тверском регионе, что является основанием для прогнозирования его исходов, установления групп риска инвалидизирующих последствий ИИ для осуществления вторичной профилактики на амбулаторном этапе.

В клинической практике особую актуальность приобретает иммунологический мониторинг ЦВЗ, который позволяет прогнозировать исход инсульта. Появились данные о клинических исследованиях, посвященных роли иммунологического процесса [24, 26, 48, 50, 66, 81, 117, 176, 160] при развитии острой цереброваскулярной патологии. Однако остается не изученной роль провоспалительных цитокинов в патогенезе острого и раннего восстановительного периода ковид-ассоциированного ИИ. Кроме того, механизмы повреждения ЦНС при COVID-19 могут быть уточнены тщательными морфологическими исследованиями, так как патологоанатомический анализ является необходимым условием для наиболее полного представления о закономерностях патологических процессов [27, 36, 45, 141, 178].

Значимые организационные и ограничительные мероприятия по реформированию коечного фонда ЛПУ из-за распространения COVID-19

обнажили проблему отсутствия преемственных лечебно-реабилитационных стратегий в остром и раннем восстановительном периоде ИИ, которые не учитывали потребности их проведения в дистанционном формате [28, 58, 60, 67, 111, 122, 175]. В связи с этим необходим поиск превентивных направлений медицинского сопровождения, в том числе с применением удаленных технологий с учетом новых эпидемиологических и патогенетических особенностей ковид-ассоциированного ишемического инсульта, которые даже в условиях новых инфекционных вызовов, позволят проводить комплекс своевременных лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий с целью снижения инвалидизации и смертности, а также риска повторных сосудистых катастроф.

Цель исследования

Выявить предикторы патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта для прогнозирования его исходов и разработки лечебно-реабилитационных программ.

Задачи исследования

1. Оценить значение COVID-19 в формировании эпидемиологических особенностей цереброваскулярной патологии в Тверском регионе.
2. Выявить структуру факторов риска, определяющих патогенетическую обособленность ковид-ассоциированного ишемического инсульта.
3. Изучить морфологию ткани головного мозга и органов-мишеней в условиях острого ишемического повреждения больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом.
4. Установить роль иммунологических маркеров и факторов острой фазы воспаления в формировании нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом.
5. Зафиксировать клинические маркеры патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта.

6. Выявить прогностические критерии формирования постинсультной контрактуры верхней конечности с целью своевременной профилактики и лечения нарушений моторной функции.

7. Оценить роль интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных нарушений в формировании степени тяжести нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом для разработки превентивных стратегий на амбулаторном этапе.

8. Создать методику и критерии прогнозирования исходов инфаркта мозга на основе оценки степени ограничения способности к самообслуживанию больных ИИ в остром периоде для выбора дифференцированных лечебно-реабилитационных и профилактических стратегий.

9. Разработать инструменты оценки степени тяжести больных инфарктом мозга для создания дифференцированных лечебно-реабилитационных моделей амбулаторного этапа.

Научная новизна исследования

1. Получены свидетельства патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта, обусловленные замкнутым кругом системных нарушений в основных органах-мишенях вследствие цитотоксического действия вируса и сопровождающиеся острой воспалительной васкулопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга в сочетании с лимфоидной периваскулярной и оболочечной инфильтрацией по типу системного васкулита.

2. Доказана роль факторов острой фазы воспаления и иммунопатологического процесса в формировании структуры нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированного ишемического инсульта.

3. Установлено, что структурные изменения ткани легкого больных коронавирусной инфекцией формируют синдромы аутоцитотфагии, альвеологеморрагического поражения, диффузного альвеолярного повреждения,

цитопатический вирус-ассоциированный эффект. Это приводит к массивной гипоксии и системным нарушениям в виде выраженного отека вещества и оболочек мозга и, даже в отсутствии клинических проявлений инсульта, может демонстрировать морфологическую картину немого инфаркта мозга, что укладывается в клинику инсультоподобного течения системного васкулита.

4. Впервые на основе кластерного анализа разработан способ определения степени тяжести больных ишемическим инсультом с целью унификации выбора пролонгированных терапевтических стратегий инфаркта мозга.

5. Впервые для разработки превентивных технологий коррекции и профилактики моторных нарушений, создан способ прогнозирования постинсультной контрактуры верхней конечности.

6. Впервые для выбора модели амбулаторного ведения пациента в остром периоде ишемического инсульта разработан способ прогнозирования его исходов на основе степени ограничения способности к самообслуживанию.

7. Впервые созданы и обоснованы основные модели лечебно-реабилитационных программ амбулаторного этапа, в том числе с применением дистанционных технологий, у больных инфарктом мозга в условиях новых инфекционных вызовов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования расширяют представления о вариативности течения ИИ при его развитии в период пандемии COVID-19. Установлены отличительные клинические, патогенетические, морфологические характеристики течения ИИ в сочетании с COVID-19, что дает основание для выделения его самостоятельного варианта – ковид-ассоциированного ИИ. В ходе проведенного исследования сформулированы основные критерии патогенетической обособленности и особенности реализации нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ИИ. Разработанные и запатентованные в ходе проведения настоящей научно-исследовательской работы способы и

алгоритмы прогнозирования тяжести и исходов инсульта, риска формирования контрактуры верхней конечности больных ИИ способствуют оптимизации и персонализации лечебно-диагностических подходов больных ИИ. Проведенное исследование существенно расширило и углубило существующие представления о причинах и механизмах формирования ковид-ассоциированного ИИ, что позволит на модели конкретного патогенетического варианта проводить масштабирование подходов лечебно-реабилитационных технологий в условиях возможных новых инфекционных вызовов.

Разработанные дифференцированные модели амбулаторного лечебно-реабилитационного сопровождения больных в остром и раннем восстановительном периоде ИИ для врачей неврологов, терапевтов и врачей физической и реабилитационной медицины (ФРМ) позволяют применять дистанционные технологии в практической работе.

Сформулированные практические рекомендации нашли свое отражение в опубликованных учебных изданиях, используемых в образовательном процессе студентов, ординаторов и специалистов: неврологов, терапевтов, врачей ФРМ:

1. Неврология: учебник / Л.В. Чичановская, О.Н. Бахарева, Т.В. Меньшикова [и др.] ; под общ. ред. Л.В. Чичановской. – Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2022. – 607 с.

2. Инфекционные заболевания нервной системы: Учебно-методическое пособие / Л.В. Чичановская Т.В. Меньшикова, О.Н. Бахарева, Т.В. Сороковинова, Т.В. Некрасова. Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2024. – 127 с.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явилось применение методов научного познания, включая наблюдение, систематизацию, анализ с использованием современных подходов общеклинических, функциональных и лабораторных методик. Основным методологическим принципом исследовательской работы стал комплексный подход для изучения

эпидемиологических, патогенетических, морфологических и клинических особенностей ковид-ассоциированного ИИ с целью прогнозирования исходов и разработки лечебно-реабилитационных программ.

Планирование научной работы включало в себя определение объектов исследования, цели, задач, а также перечня актуальных методов диагностики, лечения и статистической обработки результатов с помощью современных компьютерных технологий, и использования принципов доказательности.

Дизайн исследования включал одноцентровое клиническое обсервационное исследование, которое было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и объединило 4 независимых выборки: изучение аналитической отчетности ЛПУ о влиянии пандемии коронавирусной инфекции на демографические параметры структуры ЦВБ Тверской области; одномоментное сравнительное исследование структуры инсульта в период пандемии у больных ИИ и ковид-ассоциированным ИИ ШРМ 1-6 баллов; проспективное сравнительное исследование клинических особенностей и исходов ИИ ШРМ 4-6 баллов с традиционным течением и ковид-ассоциированной формой; патоморфологическое исследование органов-мишеней больных ИИ и ковид-ассоциированного ИИ на основе изучения протоколов патолого-анатомического и гистологического исследования и клинических данных прижизненных исследований посмертных эпикризов. Объектом исследования являлись больные ИИ и ковид-ассоциированным ИИ. В исследование не включались больные с геморрагическим инсультом, ТИА, онкологическими заболеваниями, подтвержденными психическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями ЦНС, демиелинизирующими заболеваниями.

Статистический анализ выполнялся в зависимости от решаемой на данном этапе исследования задачи с использованием методов описательной и вариационной статистики с помощью лицензионного программного обеспечения и включал в себя определение средних и выборочных долей, оценку статистической значимости межгрупповых различий, анализ характеристических кривых, линейной и логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Ковид-ассоциированный ишемический инсульт является патогенетически обособленным вариантом инфаркта мозга вследствие системных нарушений и глобальной гипоксии внутренних органов на фоне выраженного общепатологического синдрома с признаками иммунопатологического воспаления.

2. Поражение вещества головного мозга в сочетании с заинтересованностью оболочек мозга с явлениями деструктивно-продуктивного васкулита, сопровождающееся нарушением проходимости сосудов, является свидетельством нейро-патогенности вируса и формирования инсультоподобного течения системного васкулита у больных ковид-ассоциированной формой ИИ.

3. Коронавирусная инфекция создает новый образ болезни ишемического инсульта, сопровождающийся дисбалансом между палитрой данных субъективного осмотра и семиотикой ведущих неврологических синдромов, обусловленных не только наличием структурных и системных изменений головного мозга, что наглядно подтверждено данными патоморфологического исследования, а также является следствием выраженного вегетативного 52 (32 %, $p \leq 0,05$) дисбаланса на пике инфекционного процесса.

4. Развитие артропатии верхней конечности сопряжено с прогрессированием глубоких парезов, и, способствуя формированию постинсультных контрактур, потенцирует высокую инвалидизацию больных инсультом, что подчеркивает необходимость разработки превентивных алгоритмов ее прогнозирования и своевременной коррекции.

5. Доказанная патогенетическая обособленность ковид-ассоциированного ИИ свидетельствует о недопустимости шаблонного применения стандартных лечебно-реабилитационных стратегий, что связано с особыми механизмами формирования системных микротромбозов органов-мишеней, которые сопровождаются утяжелением степени ограничения способности к самообслуживанию этой категории больных.

6. Для повышения доступности медицинской помощи больным инсультом в зависимости от тяжести нейросоматического статуса и давности процесса, высока необходимость переструктурирования медицинского сопровождения амбулаторного этапа по территориальному принципу с применением дистанционных технологий, конечной целью которого является снижение смертности, инвалидизации и частоты повторных сосудистых событий.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации, обоснованные результатами настоящего исследования, внедрены в работу медицинских организаций, осуществляющих специализированную помощь (клиника и амбулаторно-поликлиническое отделение поликлиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области Городская клиническая больница № 7). Основные результаты исследования представлены в лекционном курсе для студентов, клинических ординаторов, врачей, обучающихся по специальности «Неврология» и «Физическая и реабилитационная медицина» на кафедре неврологии, реабилитации и нейрохирургии; кафедре медицинских информационных технологий и организации здравоохранения; кафедре общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом фактического материала, применением современных и доказательных методов статистического анализа. Использование современных подходов клинических и функциональных методов исследования, адекватно выполненная статистическая обработка обеспечили достоверность результатов при решении задач,

поставленных в исследовании. Использованные методы соответствовали характеру исходных данных и дизайну исследования.

Основные результаты диссертационного исследования представлены на 25 научно-практических мероприятиях регионального, всероссийского и международного уровня:

- межрегиональная научно-практическая конференция «Online RUSSIA PREVENT 2022: НЕВРОЛОГИЯ» (онлайн, 2022);
- международный форум здорового образа жизни «Здорово живешь», международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы лечения и реабилитации постковидного синдрома: опыт международного сотрудничества» (Орша, Республика Беларусь, 2022);
- международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической морфологии» (Тверь, 2022);
- межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии» (Тверь, 2021, 2022, 2023, 2024);
- межрегиональная образовательно-клиническая конференция «Актуальные вопросы в практике терапевта, оториноларинголога и невролога» (Тверь, 2022);
- межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы семейной медицины» (Тверь, 2022);
- 17-й Национальный конгресс терапевтов с международным участием (Москва, 2022);
- Пятый научный семинар «Золотовские чтения» (Тверь, 2022);
- XXVII Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». Секция «Постковидный синдром у пожилых: образ болезни» (Москва, 2022);
- межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы семейной медицины» (Тверь, 2022);
- XVI междисциплинарная научно-практическая конференция Московского городского научного общества терапевтов «Осенняя сессия МГНОТ: терапевтические итоги» (Москва, 2023);

- XXVIII Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». Секция «Развитие гериатрии и геронтологии в Тверской области» (Москва, 2023);
- образовательное мероприятие для практикующих врачей и организаторов здравоохранения, приуроченном ко Всемирному дню борьбы с инсультом «Online RUSSIA PREVENT 2023: НЕВРОЛОГИЯ» (онлайн, 2023);
- междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские Чтения» (Москва, 2023);
- 18-й форум амбулаторных врачей Центрального федерального округа РФ (Москва, 2023);
- XV Междисциплинарная научно-практическая конференция с иностранным участием «Весенняя сессия МГНОТ: терапевтические прорывы» (Москва, 2023);
- региональная конференция Тульской секции МГНОТ «Терапевтические прорывы» (онлайн, 2023);
- IX междисциплинарный медицинский форум «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи» «Тверские чтения» (Тверь, 2023);
- международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2023);
- 8 Международная научно-практическая конференция «Современное состояние и перспективы развития судебной медицины и морфологии в условиях становления Евразийского экономического союза» (г. Чолпон-Ата, Кыргызская республика, 2024).

Материалы диссертации заслушаны и обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России 24.04.2024.

Личный вклад автора

Диссертация представляет собой законченное самостоятельное научное исследование. Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении всех этапов работы: в анализе современной научной литературы, в само-

стоятельном сборе фактического материала, проведении клинических исследований, статистической обработке и анализе полученных данных, их систематизации и интерпретации, подготовке публикаций, докладов, оформлении текста диссертации по материалам, полученным в процессе проведения исследования. Автором лично написан весь текст диссертационной работы, подготовлен доклад с изложением результатов исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 30 научных трудов, из них 17 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований. Опубликовано 1 глава в научной монографии. Получен 1 патент РФ на изобретение, 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертационной работы

Рукопись диссертационной работы выполнена печатным способом и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», семи глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 262 источника, из них 146 на русском языке и 116 на английском языке, приложений. Диссертация изложена на 264 страницах, иллюстрирована 46 рисунками, 12 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

1.1. Современное состояние проблемы. Медико-демографическая характеристика структуры цереброваскулярных заболеваний

Потребность населения в медицинской помощи в значительной мере определяется медико-демографической ситуацией, в том числе ростом заболеваемости и ее социальных последствий, а также уровнем смертности. При этом одной из главных причин смерти россиян почти в половине (47 %) случаев летальных исходов, по-прежнему составляют сердечно-сосудистые заболевания, а снижение её уровня приводит к росту средней продолжительности жизни россиян. Это прямой вклад в экономику России, именно поэтому заболеваниям сердечно-сосудистой системы уделяют особое внимание [40, 51, 54, 84, 92, 112, 132, 150].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире регистрируется 1,0-3,0 случаев инсультов на 1000 населения в год. Частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в различных странах мира варьирует от 1,27 до 7,4 на 1000 населения в год, так в странах Западной Европы он колеблется от 1,46 до 3,08 на 1000 жителей в год, а в различных регионах США – от 1,35 до 2,12 на 1000 жителей [1, 131, 207, 233].

В Российской Федерации в доковидном периоде отмечался прогрессирующий рост заболеваемости данной патологией. За последние 5 лет число инсультов в России выросло с 350 до 720 тыс. в год, при этом ежегодно регистрировалось порядка 400-450 тыс. инсультов. Увеличивается распространённость инсульта и среди лиц трудоспособного возраста. Частота инсульта составляет 3,7-4,0 случая на 1000 человек в год, что почти в 2,5 раза

превышает показатели экономически развитых стран мира, а частота первичного инсульта составляет 2,0-2,5 случаев [33, 51, 55, 145, 152].

Установлено, что риск возникновения ИИ, транзиторных ишемических атак, тромбоза синусов и вен головного мозга при респираторных инфекциях возрастает в несколько раз. Частота ИИ, связанного с COVID-19, у госпитализированных пациентов колеблется от 0,4 % до 2,7 %. Риск инсульта может варьировать в зависимости от тяжести COVID-19. Для пациентов с легкой формой заболевания риск составляет менее 1 %, в то время как для пациентов, которые находятся в отделении интенсивной терапии, риск может достигать 6 % [3, 35, 49, 53, 77, 149, 254, 228, 197].

Показатели смертности от ЦВЗ в России, согласно официальной статистике – одни из наиболее высоких в мире. Так средний показатель смертности от ЦВЗ в 15 странах Европы – членах Европейского Сообщества, составил 62,3 на 100 тыс. населения, в год, в то время как в России в 2002 г. – 306,2 на 100 тыс. Особое значение приобрело изучение смертности от болезней системы кровообращения, на которую традиционно приходится самая большая доля смертей в России в период распространения пандемии COVID-19. В 2020 году её доля выросла на 11,6 % (или на 97,3 тыс. случаев) после снижения на 1,7 % в 2019 году по данным Росстата. На дополнительную смертность 2020 года от болезней кровообращения (включая ишемическую болезнь сердца и инсульт) пришлось около 29 % избыточной смертности в целом за этот год. Это второе место после смертности от коронавирусной инфекции (144,7 тыс. случаев, или 42,5 % от общего прироста смертности в 2020 году), что зачастую было свидетельством дисбаланса в структуре организации здравоохранения различных уровней в первый год эпидемии COVID-19 и несвоевременным оказанием специализированной помощи отдельным категориям населения [23, 34, 190, 232, 219]. Данное обстоятельство обнажило проблему отсутствия преемственных дистанционных технологий, которые позволили бы в условиях массовых ограничений проводить контроль параметров здоровья и лечебно-реабилитационные мероприятия амбулаторного этапа.

В структуре общей смертности населения на территории Российской Федерации в доковидном периоде инсульт стабильно занимал второе место и составлял 21,4 %, уступая лишь ишемической болезни сердца (ИБС), на долю которой приходится 25,7 % случаев и значительно опережает онкопатологию (14,7 %). Актуальность изучения проблемы высокой смертности при инсульте обусловлена тем, что летальность в острой стадии всех видов инсульта составляет примерно 35 %, увеличиваясь на 12-15 % к концу первого года, при этом уровень госпитальной смертности от инсульта, связанного с COVID-19, составил 38,1 % [22, 36, 86, 90, 141, 257], что требует глубокого анализа статистических критериев с целью разработки превентивных профилактических технологий среди данной категории больных.

Особое внимание в литературе уделяется возрастным аспектам распространения инсульта. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30 %. Частота инсультов у лиц не старше 40-45 лет составляет в среднем 25 на 100 тыс. населения в год и значимо не различается у мужчин и женщин. Кроме этого, на фоне явного «омоложения» инсульта обращают на себя внимание темпы роста смертности в возрасте от 30 до 50 лет. Летальность в острой стадии ИИ в молодом возрасте колеблется от 1,5 до 7 %, при геморрагическом инсульте (ГИ) от 17 до 26 %. [32, 40, 42, 144, 123, 145, 127, 135, 152]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, смертность при COVID-19 увеличивается с возрастом и составляет 0,4 % у пациентов 40–49 лет; 1,3 % – 50–59 лет; 3,6 % – 60–69 лет; 8,1 % – 70–79 лет; более 14,9 % у пациентов старше 80 лет. Отмечается корреляция между наличием сопутствующих заболеваний и летальностью при COVID-19: наибольшая летальность выявлена при коморбидной сердечно-сосудистой патологии (13,2 %), сахарном диабете (9,2 %), артериальной гипертензии (8,4 %), хронических заболеваниях дыхательных путей (8,1 %). У госпитализированных больных с двумя и более сопутствующими хроническими заболеваниями летальность увеличивалась в 9,5 раз независимо от возраста [15, 29, 68, 41, 86, 114, 178, 237, 169]. Взаимосвязь

тяжести течения COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии объяснима с учетом высокой тропности этого вируса к клеткам-мишеням, содержащим рецепторы к АПФ2. Выявленные новые клинико-демографические критерии распространения COVID-19 заставили провести более детальный анализ морфологических и клинических особенностей течения ковид-ассоциированного ишемического инсульта.

1.2. Патогенетическое и морфологическое обоснование особенностей формирования ковид-ассоциированного инсульта

Инсульт традиционно считается заболеванием пациентов, относящихся к старшим возрастным группам. Такие основные факторы риска развития инсульта как атеросклероз, артериальная гипертония, нарушения ритма сердца и др., чаще встречаются у больных старше 45-50 лет. Увеличение числа больных инсультом связано не только с наблюдаемым в последние десятилетия «постарением» населения, но и с неуклонным ростом заболеваемости инсультом среди лиц молодого возраста [28, 54, 64, 85, 112, 123, 126, 127, 135, 142, 254].

Данные этиопатогенетической структуры ишемического повреждения головного мозга населения в доковидном периоде свидетельствуют о том, что около 50 % ОНМК являются тромботическим или эмболическим осложнением атеросклеротического процесса (атеротромботический инсульт и артерио-артериальная эмболия), при этом важен факт наличия и выраженности уже сформированных структурных изменений головного мозга вследствие хронической цереброваскулярной патологии. При этом патогенетическими предпосылками развития инсульта является сочетание церебрального атеросклероза, снижение резерва цереброваскулярной реактивности на фоне некорректируемой артериальной гипертензии [16, 21, 39, 63, 128, 140, 139, 199, 205].

Патогенез фокальной церебральной ишемии (в бассейне отдельных артерий вследствие тромбоза или эмболии) описывается классической триадой Вирхова: снижение скорости кровотока, повреждение сосудистой стенки и повышение

свёртываемости крови. Острая фокальная ишемия мозга вызывает определенную последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, способных привести к тканевым нарушениям, заканчивающимся гибелью клеток (инфарктом мозга). Характер изменений зависит от величины снижения мозгового кровотока, длительности этого снижения, а также от чувствительности вещества мозга к ишемии [26, 38, 192, 194, 196, 209, 217].

Установлены четыре группы основных патогенетических факторов ишемического поражения мозга. К ним относятся:

- 1) структурные изменения в стенке сосудов головного мозга;
- 2) недостаточность церебральной гемодинамики из-за снижения кровотока до критического уровня и ниже его;
- 3) изменения содержания белковых фракций электролитов, недоокисленных продуктов обмена и других физико-химических свойств крови;
- 4) индивидуальные и возрастные особенности метаболизма клеток головного мозга, реализованные в реакциях на локальные изменения в гемодинамике.

Поражение нервной системы (НС) при поражении COVID-19 имеет иные механизмы и реализуется через прямое действие вируса, а также вследствие аутоиммунного поражения НС на фоне цитокинового шторма и как следствие формирования гипо- и гиперкоагуляции при обострении имеющейся сердечно-сосудистой патологии или развитии нового заболевания (например, миокардита). Однако, по мнению авторов, предполагается, что инсульт при COVID-19 может возникать даже у тех пациентов, у которых нет сердечно-сосудистых заболеваний, факторов риска и другой предрасполагающей патологии. В патогенезе COVID-19 основную роль играет вирусемия, посредством которой COVID-19 распространяется по всему организму [14, 91, 113, 114, 184, 202, 203, 232, 227].

Среди механизмов поражения НС рассматривают непосредственное поражение вирусом COVID-19 центральной и периферической НС путем перемещения вируса в эндотелий церебральных сосудов и внедрение в структуры мозга за счет выработки вирусом нейротоксинов, активации вирусом

нейромедиаторов воспаления. Прямое вирусное повреждение является схожим с воздействием вируса простого герпеса на структуры периферической и центральной НС способного вызвать неврит, ганглионит или энцефалит. Версия нейротропизма основана на использовании спайкового белка для прикрепления вириона к клеточной мембране клеток в стволе и таламусе хозяина, его непосредственное взаимодействие с рецептором АПФ 2 (ACE2) [113, 162, 147, 250, 234]. Мишенями для данного вируса являются сосуды и внутренние органы, которые экспрессируют АПФ II типа (ACE-2.) Рецепторы ACE-2 представлены на клетках дыхательных путей, легких, сердца, центральной нервной системы (нейронов и глиальных клеток), почек, пищевода и др. Вирус, попадая в организм человека, вызывает пневмонию с присоединением ОРДС, который приводит к диффузному альвеолярному повреждению в легких, альвеолярному отеку, коллапсу и нарушению газообмена, что способствует нарастанию гипоксии легких. Данные патологические механизмы при COVID-19 могут привести к интерстициальному отеку головного мозга, внутричерепной гипертензии и к ОНМК, что подтверждается данными гистологических и патоморфологических исследований. Закономерно, что риск развития сосудистых осложнений повышается среди больных с уже имеющимися признаками хронической цереброваскулярной патологии. При этом в патогенезе важную роль играет окислительный стресс, который характеризуется как нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса, которые вызывают повреждение клеток [25, 26 59, 125, 170, 184, 239, 231, 244, 262].

Особенности коагулопатии при тяжелом течении коронавирусной инфекции создают условия для развития ОНМК, в основе которых лежит тромботическая окклюзия крупной артерии, не связанная с атеротромбозом, – развивается ковид-ассоциированный ИИ. Необходимо помнить, что у пожилых людей, наиболее чувствительных к коронавирусной инфекции, во многих случаях эндотелиальная функция нарушена и без дополнительных вирусных влияний. Одним из основных морфологических элементов повреждения в острой фазе заболевания COVID-19 является генерализованный тромбоваскулит, который на первых порах может

быть обусловлен прямым повреждающим действием вируса на эндотелиальные клетки. Формирование синдрома системной воспалительной реакции (цитокиновый шторм) с выраженной гипертермией, является триггером для каскада коагуляции (ИЛ-6), активации системы свертывания с одновременным подавлением фибринолитической системы, что проявляется поражением микро- и макроциркуляторного русла и формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) по данным морфологических исследований [35, 85, 184, 212, 219].

Вторичные осложнения, следующие за эндотелиальной дисфункцией (ДВС-синдром, артериальные и венозные тромбозы и тромбоэмболии), часто являются непосредственной причиной фатальных исходов. В связи с этим, среди неврологических клинически значимых проявлений вирусной инфекции высока доля тромбозов церебральных артерий большого диаметра у пациентов с COVID-19, у лиц молодого возраста по сравнению с их частотой в популяции. О наличии гиперкоагуляции свидетельствуют снижение активированного частичного тромбопластинового времени крови, увеличение протромбинового индекса, значительное возрастание уровня D-димера, фибрина – наиболее значимого маркера локального и системного тромбоза [201, 205, 226].

Дополнительное отягощающее воздействие ишемии связано с гемолитическим механизмом. В соответствии с общепризнанной теорией первой мишенью для вируса COVID-19 являются альвеолоциты II типа легких, также имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2. Повреждение альвеолоцитов макрофагами приводит к продукции антител и вирусных неструктурных белков, которые воздействуют на эритроциты, вызывая гемолиз. При этом гемоглобин эритроцитов утрачивает свою кислородтранспортную функцию, а из порфиринового ядра β -цепи молекулы гемоглобина вытесняется атом двухвалентного железа. Продукты гемолиза, повышение содержания железа в плазме приводят к гипоксии, ацидозу и, обладая высокой токсичностью, играют значительную роль в эскалации патологического процесса и ухудшении прогноза [29, 45, 234].

Основными факторами риска при ковид-ассоциированном инсульте являются: ССЗ и ЦВЗ, возраст, наследственность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сниженный иммунитет и склонность к частому инфицированию организма. Чаще всего инсульт возникает через 1-3 недели после появления симптомов COVID-19, хотя у меньшей части пациентов инсульт был первым симптомом, послужившим причиной госпитализации [3, 10, 49, 25, 86, 90, 219, 261].

Наибольшее беспокойство в доковидном периоде вызывала высокая частота ИИ у пациентов трудоспособного возраста, у которых не было «классических» факторов риска, способствующих повышению вероятности инсульта. Частота его у молодых больных в различных популяциях колеблется от 3 до 13 % всех случаев инсульта. Растущий интерес к выяснению причины инсульта у больных молодого возраста, связан с тем, что его этиология у вышеназванной части населения отличается от этиологии у больных старших возрастных групп и часто остается невыясненной, что имеет значение для проведения квалифицированной профилактики повторных сосудистых катастроф. Основными причинами ИИ у молодых пациентов в доковидном периоде являлись диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, антифосфолипидный синдром (АФС), кардиогенная эмболия, хронический стресс (74,3 %), некорректируемая артериальная гипертензия (55,7 %), церебральный атеросклероз (38,6 %), гиперлипидемия (21,4 %), гипергомоцистеинемия (22,9 %), артерииты, полицитемия, митохондриальные болезни, болезнь Мойя-мойя и другие. Роль дополнительных факторов, в том числе генетических мутаций, сопряженных с тромбофилией в генезе инсульта окончательно не уточнена, а имеющиеся в литературе сведения противоречивы. При этом у пациентов молодого возраста выявлено нарушение цереброваскулярной реактивности за счет снижения резерва вазодилатации и вазоконстрикции. Гиперкоагуляция может привести к ИИ, способствуя венозной тромбозу и парадоксальной эмболии, что может объяснить инсульт в результате окклюзии крупных сосудов у молодых людей без факторов риска сосудистых заболеваний и объединяет его с механизмами формирования инфаркта мозга при ковид-ассоциированном инсульте [1, 34, 37, 54, 154, 192]. При

обширной зоне ишемии, занимающей не менее 50 % бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии (СМА) по данным патоморфологического исследования, заболевание может сопровождаться выраженным отеком с масс-эффектом и внутричерепной гипертензией, смещением структур головного мозга с развитием височно-тенториального вклинения. Причиной большинства таких инсультов является кардиоэмболическая или тромботическая окклюзия внутренней сонной артерии или М1 СМА [26, 38, 195, 219, 249]. В связи с вышеназванным особый интерес представляло изучение морфологической и гистологической структуры органов-мишеней в условиях острой ишемии головного мозга на фоне инфицирования COVID-19 и их связи с наличием признаков иммунопатологического воспаления у больных с ковид-ассоциированным ИИ.

1.3. Механизмы реализации иммунопатологического воспаления при формировании острого ишемического повреждения

Важным патофизиологическим механизмом развития ИИ является аутоиммунный процесс как в сером, так и в белом веществе головного мозга. Повышенные органоспецифические и органонеспецифические показатели в первый день ИИ указывают на имеющийся фоновый уровень, что, по-видимому, обусловлено скрыто протекающими процессами иммунного воспаления в мозговой ткани за счет сосудистой патологии, приводящей к ИИ, существования «фоновых» доинсультных повреждений вещества мозга и изменения гематоэнцефалического барьера и предуготованности развития мозговой катастрофы вследствие ее предшествующей хронической ишемизации, о чем свидетельствуют высокие уровни антител к основному белку миелина [2, 24, 48, 50, 66].

Ишемия головного мозга является одним из результатов снижения мозгового кровотока и ограничения поступления кислорода к его тканям. Патогенез ишемии мозга можно выразить в виде схемы патобиохимических каскадов: 1-й этап – снижение мозгового кровотока; 2-й этап – глутаматная эксайтоксичность; 3-й этап –

внутриклеточное накопление кальция; 4-й этап – активация внутриклеточных ферментов; 5-й этап – повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса; 6-й этап – экспрессия генов; 7-й этап – отдаленные последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера); 8 этап – апоптоз [156, 220, 249, 258].

В результате острой фокальной ишемии головного мозга происходит активация иммунокомпетентных клеток иммунной системы организма. Нарушение проницаемости ГЭБ обеспечивает возможность выхода большого количества элементов нейрональных структур из поврежденного очага в кровь и вероятность их контакта с иммунокомпетентными клетками. Утрата иммунной толерантности к белковым компонентам мозга влечет за собой развитие аутоиммунного каскада. Поврежденные нейроны, глия и другие структурные элементы мозговой ткани при выходе из мозга в кровь воспринимаются иммунной системой как антигены, на которые она реагирует синтезом нейроантител различной специфичности (органоспецифические и органонеспецифические). Аутоантитела, проникая в мозг через нарушенный ГЭБ и взаимодействуя с нейрональными структурами соответствующей специфичности, индуцируют нейроиммунный процесс и дополнительно нарушают нормальную жизнедеятельность клеток мозга в очаге ишемии. Кроме того, повреждение ГЭБ обеспечивает проникновение антител в ткани мозга и последующее развитие острофазовых реакций по типу локального воспаления и отека мозга. При ишемическом процессе активированные иммунокомпетентные клетки (микроглия, астроциты и лимфоциты) начинают продуцировать токсичные для ткани мозга провоспалительные цитокины и С-РБ, которые запускают каскад воспалительных реакций. Наличие повышенного содержания провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови указывает на повреждение ГЭБ и повышение его проницаемости. В связи с этим особое значение приобретает изучение особенностей иммунологического процесса и факторов острой фазы воспаления у больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией [179, 223, 203, 236, 252, 235, 259].

Важную роль в развитии ишемического повреждения ткани мозга играет уровень его трофического обеспечения, который во многом определяет альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптозной защиты, а также влияет на механизмы некротической смерти клеток и репаративные процессы. Аутоиммунная агрессия к структурным нейроспецифическим белкам головного мозга индуцирует развитие недостаточности трофического обеспечения мозга и потенцирует прогрессирование повреждающих ишемических процессов, что способствует дальнейшему нарушению проницаемости ГЭБ. Нарушение проницаемости иммунных барьеров мозга приводит к образованию антител к основному белку миелина (ОБМ), что усугубляет недостаточность трофического обеспечения мозга и прогрессирование повреждающих ишемических процессов. Недостаток нейротрофинов ведет к гибели клеток в области ишемической пенумбры, поэтому аутоиммунная агрессия против ОБМ способствует повреждению мозговой ткани, тем самым увеличивая неврологический дефект [11, 48, 181, 183, 187, 194, 204, 209].

Снижение провоспалительных цитокинов к концу острого периода инсульта может свидетельствовать об их пусковой роли в развитии иммунного ответа. Трофическая дисрегуляция в области ишемии приводит к гибели нейронов по механизмам некроза и апоптоза и формированию инфарктного очага. Апоптоз рассматривают как процесс запрограммированной асинхронной гибели клеток, обеспечивающей физиологическое равновесие и генетическую стабильность организма за счет самоуничтожения генетически измененных, дефектных клеток. Апоптотические изменения в клетках нервной ткани при инфаркте мозга наблюдаются в зоне пенумбры и представлены сморщиванием клетки, конденсацией и фрагментацией ядра, разрушением цитоскелета, буллезным выпячиванием клеточной мембраны. При фокальной ишемии мозга большинство апоптотических клеток определяется вдоль внутренней границы ишемического ядра. Апоптоз клеток и другие последствия ишемии участвуют в доформировании очага инфаркта в зоне пенумбры [24, 50, 81, 176, 160, 253]. Существуют два основных пути проведения апоптотических сигналов: внешний и внутренний.

Внешний сигнальный путь является рецепторно-опосредованным. Инициация апоптоза осуществляется при участии рецепторов, членов суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF) и соответствующих лигандов. Наиболее известными из них являются FasL/FasR, TNF- α /TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4, Apo2L/DR5. Связывание рецепторов с лигандами приводит к активации каспаз. Внутренний сигнальный путь опосредован нерепторными стимулами: ионизирующим излучением, токсическими агентами, глюкокортикоидами и другими факторами, которые повреждают ДНК клетки. Вследствие этого активируется ген проапоптотического белка p53 и гены семейства bcl-2 (Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik, Blk). Белки этих генов индуцируют повышение проницаемости мембраны митохондрий и выход в цитозоль цитохрома C, апоптоз-индуцирующего фактора (Aif) и ДНКазы [30, 117, 146, 238, 253].

В процессе апоптоза активированные эндогенные нуклеазы расщепляют ДНК на фрагменты, при этом сохраняется целостность клеточных мембран и внутриклеточного содержимого, отсутствуют повреждения тканей и лейкоцитарная инфильтрация. Апоптоз играет важную роль в обеспечении гомеостаза тканей, осуществляет защитную функцию, элиминируя аутореактивные Т-лимфоциты-киллеры, ограничивая тем самым деструкцию собственных клеток и тканей организма. Выделяют две группы нарушений процесса апоптоза: первая связана с замедлением апоптоза, вторая, напротив, вызвана ускорением этого процесса. Индукция апоптоза может осуществляться при воздействии как внешних, так и внутренних факторов, приводящих к возрастанию входа кальция внутрь клетки, а также к повышению экспрессии или мутации генов-активаторов апоптоза. Важная роль в регуляции апоптоза клеток иммунной системы принадлежит цитокинам. Было обнаружено, что один и тот же интерлейкин может быть, как индуктором апоптоза, так и его ингибитором. Запрограммированная гибель клетки зависит от соотношения факторов, вызывающих и предотвращающих апоптоз, а также от регуляторных внутриклеточных механизмов [27, 50, 66, 81, 221].

При распространении COVID-19 происходит гиперактивация иммунной системы, которая проявляется избыточной продукцией провоспалительных медиаторов и выбросом цитокинов с одной стороны, и иммунной дисфункцией – с другой. Оба патогенетических механизма приводят к эндотелиальной дисфункции клеток сосудов, могут присоединиться коморбидные факторы риска, и все это приводит к различным видам инсультов. Усиленный выброс цитокинов может привести к развитию цитокинового шторма, который опасен тем, что защитные клетки организма начинают уничтожать не только клетки вируса, но и свои собственные. Цитокиновый шторм оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов и создает воспалительную реакцию с привлечением в очаг повреждения лейкоцитов, макрофагов, активацией факторов свертывания – развивается системный васкулит с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, что подтверждается данными патоморфологического исследования. Механизмы формирования иммунопатологического процесса при сочетанном течении ОНМК и коронавирусной инфекции объясняет патогенез формирования осложнений COVID-19: диффузное альвеолярное повреждение с тяжелой альтерацией ткани легких с массивным высвобождением в кровь цитокинов; активация системы свертывания и запуск каскада коагуляции (ИЛ-6), что формирует синдром системной воспалительной реакции (цитокиновый шторм) с выраженной гипертермией, подавлением фибринолитической системы, поражением микроциркуляторного русла и в некоторых случаях формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [3, 114, 205, 201, 216, 258, 255].

Каскад местных воспалительных реакций с участием иммунных клеток и провоспалительных цитокинов ведет к значительному повреждению мозга, нарушению гематоэнцефалического барьера и определяет запуск вазогенного компонента церебрального отека. Таким образом, поражение головного мозга при COVID-19 происходит опосредованно через системную воспалительную реакцию, аутоиммунные процессы и эндотелиальную дисфункцию. Уточнение взаимосвязей морфологической структуры и особенностей проявлений иммунопатологического

каскада может послужить обоснованием патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта.

1.4. Особенности формирования патогенетических вариантов ишемического инсульта в зависимости от медико-демографической ситуации

Согласно классификации, TOAST выделяют 5 типов ИИ. Атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий) патогенетический подтип ИИ диагностируют у пациентов с ипсилатеральным пораженному полушарию стенозом более 50 % или окклюзией одной из магистральных артерий головы. Клиническая картина соответствует поражению коры головного мозга или мозжечка. По данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт регистрируется более 1,5 см в диаметре. По данным дуплексного сканирования и/или цифровой субтракционной ангиографии выявляется стеноз более 50 % или окклюзия интра- или экстракраниальной артерии ипсилатеральной пораженному полушарию, при этом исключены потенциальные источники кардиогенной эмболии [1, 38, 39, 44, 64, 235, 256].

Кардиоэмболический патогенетический подтип ИИ диагностируют у пациентов с окклюзией церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии. Выявлено наличие кардиального источника эмболии высокого или среднего риска. По данным КТ или МРТ – повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт более 1,5 см в диаметре, при этом исключена потенциальная артериоартериальная эмболия. Инсульт у пациентов со средним риском кардиальной эмболии при отсутствии других причин расценивают как кардиоэмболический патогенетический подтип.

Лакунарный (вследствие окклюзии мелкой перфорантной артерии) патогенетический подтип ИИ верифицируют на основании наличия в

клинической картине одного из традиционных лакунарных синдромов (чисто двигательный инсульт; чисто чувствительный инсульт; сенсомоторный инсульт; синдром дизартрии с неловкостью руки; синдром атактического гемипареза и т.д.) и отсутствие нарушений корковых функций. При этом субкортикальные/стволовые повреждения диаметром менее 1,5 см по данным КТ/МРТ или нейровизуализационные изменения отсутствуют.

Эмболический инсульт из неустановленного источника (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) констатируют у пациентов с нелакунарным криптогенным ИИ, у которых эмболия является наиболее вероятной причиной инсульта. Отсутствуют атеросклеротические и кардиогенные источники эмболии, а также другие причины инсульта (артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм и др.).

Асимптомный («немой») инфаркт головного мозга – нейровизуализационные или патологоанатомические признаки инфаркта без наличия острого неврологического дефицита в анамнезе, связанного с данным очагом. «Немые» инфаркты преимущественно небольших размеров, обнаруживаются в 10-18 % случаев ишемического инсульта у взрослых пациентов.

Транзиторная ишемическая атака – транзиторный эпизод неврологической или ретинальной дисфункции вследствие фокальной ишемии головного мозга без формирования морфологических признаков инфаркта головного мозга [55, 84, 124, 126, 134, 235].

Инсульт, вызванный церебральным венозным тромбозом – инфаркт или кровоизлияние в головном мозге, обусловленный тромбозом церебральных венозных структур.

Симптомы или признаки, вызванные обратимым отеком без формирования инфаркта или кровоизлияния, не расцениваются как инсульт.

Воспаление, связанное с COVID-19, увеличивает вероятность развития «немых» инфарктов мозга, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, усиливает тромбоз и коагулопатию, которые могут способствовать дальнейшему распространению повреждений головного мозга. Тяжелое течение инфекции способствует провоспалительным изменениям, развитию

гиперкоагуляции и микроциркуляторных расстройств. Еще одной важной особенностью цереброваскулярной патологии при COVID-19 является то, что и ишемическим, и геморрагическим инсультам свойственна многоочаговость с вовлечением нескольких бассейнов [1, 38, 135, 189, 198, 193, 223]. Накопленный опыт свидетельствует о потребности более глубокого изучения патогенетических и клинических особенностей развития острой ишемии головного мозга в условиях распространения COVID-19, с целью обоснования патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ.

1.5. Роль инвалидизирующих признаков инсульта в формировании социальных последствий для общества

За последние годы доковидного периода прослеживалась тенденция к некоторому снижению смертности при болезнях системы кровообращения за счет ранней и точной диагностики, развития системы интенсивной терапии, нейрохирургического и рентгенэндоваскулярного методов лечения инфаркта и инсульта. Однако, болезни системы кровообращения приводят к длительной нетрудоспособности взрослого контингента населения и требуют колоссальных экономических вложений. Одновременно с этим увеличивается инвалидизация населения. Среди болезней системы кровообращения ЦВЗ являются второй по значимости после ИБС группой заболеваний, приводящих к инвалидности, составляя в целом 31,9 %, а в пенсионном возрасте – 54,8 %. Поэтому прямые и косвенные потери экономики в связи с ЦВЗ в нашей стране весьма значительны. В группе заболеваний нервной системы, приводящих к инвалидности, сосудистая патология занимает первое место (40-59 %), причём в 60 % случаев (в основном из-за выраженного двигательного дефекта) определяется II группа инвалидности, а в 25-30 % – I группа. К труду без ограничений возвращаются лишь 15-17 % больных трудоспособного возраста, перенёвших инсульт. Показатели же полной и частичной реабилитации у них в 2 раза ниже, чем при других заболеваниях и травмах нервной системы, при этом треть больных составляют лица

трудоспособного возраста, к труду возвращается каждый пятый пациент [17, 75, 78, 87, 88, 92, 98, 106, 107, 128, 195, 224]. Этот факт ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество.

Основные проявления постинсультных неврологических расстройств, которые приводят к инвалидизации больных – двигательный, когнитивный и речевой дефицит. Кроме того, в четверти случаев в первый год развивается повторный инсульт, характеризующийся более тяжелым течением. Однако применение комплексного подхода в профилактике и лечении снижает риск развития повторных инсультов на 30 % [1, 8, 13, 85, 121, 155, 223, 225].

Среди основных видов нарушений функции у больных ИИ выделяют:

- повреждение, которое включает двигательные (парезы, атаксия), когнитивные, речевые, эмоционально-волевые, зрительные, чувствительные, бульбарные и псевдобульбарные (дисфония, дисфагия, дизартрия), тазовые, сексуальные и иные нарушения, а также осложнения (таламические боли, инфекция мочевых путей, тромбоэмболические эпизоды и другое);

- нарушение способности, которое сопровождается невозможностью передвижения, самообслуживания, определяемого как активность в повседневной жизни;

- нарушение социального функционирования, которое выражается в ограничении социальной роли в семье и обществе, социальных контактов и утратой трудоспособности [67, 73, 76, 168, 191].

В связи с развитием стойких неврологических дефектов у большинства пациентов формируются нарушения способностей – ходьбы, речи и самообслуживания (способности к самостоятельному одеванию, приему пищи, соблюдению личной гигиены, пользованию ванной и туалетом и самостоятельному передвижению в пределах помещения и на улице). Среди перенесших инсульт 75-80 % полностью утрачивают трудоспособность и профессиональные навыки.

По данным ВОЗ, совокупная стоимость прямых и непрямых расходов на одного больного инсультом составляет 55000-73000 долл., общая же сумма

расходов, связанных с инсультами, варьирует от 40 до 100 млрд. долларов /евро, как в Америке, так и в Европе. Потери нашего государства в связи с инсультом составляют от 16,5 до 22 миллиардов долларов в год. Таким образом, большая и растущая распространённость церебрального инсульта в России, высокий процент инвалидизации и смертности населения вследствие данной патологии, наметившаяся тенденция его «омоложения» определяют актуальность данной темы и диктуют необходимость разработки дифференцированных лечебно-реабилитационных стратегий, которые позволят повысить способность к самообслуживанию больных ИИ. При этом двигательный дефицит, как проявление нарушений произвольной моторики, возникающей у больных вследствие перенесенного мозгового инсульта, является ведущим симптомом, приводящим к инвалидизации. Примерно в 40-50 % случаев отмечаются сенсорные расстройства [18, 31, 47, 55, 64, 65, 104, 105, 107, 182, 222, 185], которые в сочетании с различными трофическими нарушениями: артропатии суставов паретичных конечностей, мышечные атрофии, пролежни, формируют тяжесть нейросоматического статуса и степень ограничения способности к самообслуживанию больных ИИ. Углубленное изучение инвалидизирующих критериев инсульта лежит в основе прогнозирования его исходов и разработки превентивных лечебно-реабилитационных технологий по их профилактике.

1.6. Значение двигательных нарушений в формировании инвалидизирующих последствий инсульта

Наиболее частой причиной инвалидизации являются двигательные нарушения, выявляемые у 80-90 % больных в остром, периоде инсульта, значительно снижающие качество жизни больных. В зависимости от уровня поражения можно выделить 4 типа двигательных нарушений: 1) нарушения движений «высшего (коркового) уровня» (апраксии и родственные им расстройства); 2) нарушения движений «среднего уровня» – пирамидный синдром, мозжечковая атаксия, экстрапирамидные синдромы; 3) нарушения движений низшего (периферического) уровня (бульбарные расстройства и другие

нарушения, связанные с поражением краниальных нервов, контрактуры и некоторые синкинезии); 4) комбинированные (смешанные) нарушения движений.

У больных ОНМК часто развиваются артропатии суставов паретичных конечностей, что впоследствии может приводить к образованию постинсультных контрактур, при которых значительно ограничивается объем активных и пассивных движений. Артропатия с позиции невролога – это поражение суставов, обусловленное повреждением нервной системы и сопровождающееся чувствительными нарушениями и ограничением движений, которые усугубляют тяжесть моторного дефицита. Наиболее часто, у 20–40 % больных с постинсультными парезами, в первые 4–5 недель после инсульта возникает «синдром болевого плеча». Как правило, его развитие связано с выхождением головки плеча из суставной впадины из-за растяжения суставной сумки под действием силы тяжести паретичной руки [6, 12, 13, 47, 69, 89, 78, 137, 138, 260]. Учитывая, что функция мелкой моторики верхней конечности тесно взаимосвязана не только с возможностью самообслуживания пациента ИИ в быту, но и имеет тесную связь с когнитивным статусом, важным было изучить состояние проблемы артропатии верхней конечности в раннем восстановительном периоде.

В литературе постинсультные трофические изменения суставов и окружающих их тканей описываются под различными терминами: «рефлекторная симпатическая дистрофия», «синдром плечо – кисть», «регионарный болевой синдром». Ведущим механизмом болевого синдрома при этом в области плечевого сустава является перерастяжение капсулы, наступающее вследствие паралича мышц и ослабления корсетирующей функции плечевого сустава. По-видимому, может иметь значение и расстройство мышечно-суставного чувства, и нарушение афферентного контроля, встречающиеся почти у трети больных, перенесших инсульт. На рентгеновских снимках и при клиническом исследовании в этих случаях удается обнаружить выхождение головки из суставной щели даже через несколько лет после инсульта [7, 4, 6, 18, 83].

У части больных механизм развития «синдрома болевого плеча» иной: он связан с трофическими изменениями в суставе и напоминает феномен, описанный

в литературе под названиями «плечелопаточный периартрит» или «плечелопаточный периартроз». Клиническими проявлениями в данных случаях являются боль и ограничение движений при ротации и отведении руки, при этом на рентгеновских снимках и при мануальном исследовании выхода головки плечевой кости из суставной щели не обнаруживается, вследствие чего иногда используется термин «замороженное плечо», отмечается болезненность при пальпации окружающих плечо мышц. Кроме того, может фиксироваться отёчность в области сустава [7, 13, 31].

Плечелопаточный периартроз у постинсультной больной чащи всего развивается постепенно, в течение нескольких недель или месяцев. Клинически он проявляется двумя ведущими синдромами: болью и контрактурами. Боль локализуется преимущественно в плечевом суставе, надплечье, плече, лопатке и шее, а также при движении в плечевом суставе, особенно при отведении руки или при ее закладывании за спину. Вторая группа симптомов связана с контрактурами мышечно-связочного аппарата в области плечевого сустава. Клиника заболевания, в особенности болевого синдрома, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс нервных вегетативных образований, как на сегментарном, так и на регионарном уровне. Болевые синдромы, возникающие в постинсультный период, значительно ограничивают степень восстановления движений и бытовых навыков, замедляют темп реабилитации, препятствуют социальной и психической реадaptации [5, 7, 54, 72, 129, 210, 211, 222].

Почти у 15 % больных с постинсультными гемипарезами наблюдаются артропатии и другой локализации: в основном поражаются суставы пальцев рук и лучезапястные суставы, реже – локтевой сустав, у некоторых больных артропатии распространяются на суставы паретичной ноги. Наряду с поражением суставов, проявляющимся заметной деформацией суставных поверхностей, ограничением подвижности в них и болями при движении, часто отмечаются выраженные изменения окружающих мягких тканей, кожи и костей. Постинсультным парезам нередко сопутствуют изменения костной ткани паретичных конечностей в виде равномерного или пятнистого остеопороза,

локализующегося в длинных трубчатых костях. У 60 % больных артропатии сочетаются с мышечными атрофиями паретичных конечностей (иногда атрофии могут встречаться и в отсутствие артропатий). Атрофии мышц развиваются в первые 2-3 месяца после инсульта и в дальнейшем, как правило, не прогрессируют [5, 74, 75, 136].

По механизму появления контрактуры делят на 3 группы: активные, пассивные и комбинированные. Причиной развития контрактуры могут быть заболевания сустава, мышц (соответственно артрогенная или миогенная контрактура), или околоуставных тканей воспалительного или дегенеративно-дистрофического характера. При активной контрактуре фиксируется раздражение со стороны нервной системы, приводящее к длительному тоническому напряжению некоторых групп мышц. Пассивные контрактуры отличаются тем, что подвижность сустава ограничена механическими препятствиями в самом суставе или в соседних тканях (коже, фасциях, сухожилиях, мышцах). В некоторых случаях встречаются комбинированные формы тугоподвижности суставов, в которых трудно найти первопричину заболевания. Восстановление двигательной функции имеет длительный характер, 25,5 % больных становятся инвалидами по двигательному дефициту и нуждаются в постоянной посторонней помощи, 57,5 % частично зависимы от окружающих [83, 101, 137, 155, 193, 196, 200].

Среди больных молодого возраста с ИИ наблюдается более благоприятное течение заболевания по сравнению со старшими пациентами, фиксируется лучшее восстановление двигательных и речевых функций, поэтому к труду возвращаются свыше 40 % пациентов. Так, хорошее восстановление двигательных функций (2 балла и менее по модифицированной шкале Ренкина) отмечается у 57,4-88,2 % пациентов, смертность в течение первого года у 4,5-5,2 %, частота повторных ИИ в первые два года в 1,4 % и 1,0 % случаев соответственно [13, 31, 83].

Таким образом, требует детального изучения и анализа особенности формирования двигательных нарушений у больных ковидассоциированным инсультом с целью разработки превентивных лечебно-реабилитационных, в том

числе дистанционных технологий, с целью предотвращения формирования постинсультных контрактур.

1.7. Роль чувствительных и вегетативных нарушений в формировании нейросоматического статуса больных ишемическим инсультом

Переболевшие COVID-19 больные ИИ, кроме традиционных проявлений неврологического дефицита (двигательные, координаторные, чувствительные и когнитивные нарушения), часто демонстрируют полное отсутствие обоняния (аносмию) и вкуса (агевзия), а также извращение восприятия запахов (паросмию) и вкуса (дисгевзия). Снижение обоняния возникает в результате непосредственной инвазии вируса через циркумвентрикулярные органы, а именно через *organum vasculosum laminae terminalis*. Дальнейшее распространение COVID-19 в веществе мозга приводит к непосредственному поражению обонятельных нервов и, предположительно, гипоталамуса, поскольку в составе *n. olfactorius* есть нейроны, аксоны которых проецируются на преоптическое и супрахиазмальное ядра гипоталамуса. В таком случае гипосмия будет развиваться одновременно с изменением секреции антидиуретического гормона и уровнем артериального давления. Антитела хозяина к SARS-CoV и COVID-19 могут разрушать АКТГ, снижая его уровень и повышая уровень кортизола. Однако и клетки гипоталамуса, и клетки гипофиза содержат рецепторы к АПФ2 и, вероятно, могут непосредственно поражаться вирусом [2, 6, 23, 28, 59, 109, 229].

Наряду с указанными формами расстройства оценки обоняния могут проявляться в виде иллюзий, искаженного восприятия, обонятельных галлюцинаций (паросмии ,4 %, фантосмии – 12,6 %). На основании опроса выделяют несколько клинических форм – агевзию (1,4-5,6 %), гипогевзию (47,5 %) и дисгевзию (21,1 %). Другие ветви лицевого нерва, за исключением *n. lingualis*, обеспечивающего восприятие соленого, кислого, горького, сладкого на передних 2/3 языка, остаются интактными. «Мишенью» для коронавирусов являются: хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых

оболочек полости рта, глотки; афферентные нервные волокна краниальных нервов; при вiremии и ретроградном распространении – кора височной доли, ствол мозга [29, 41,59].

Кроме того, статус больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией характеризовался большим разнообразием соматических жалоб, которые зачастую были обусловлены разбалансировкой парасимпатической и симпатической систем, сохраняясь на протяжении длительного периода и формируя основные проявления постковидного синдрома. Так жалобы кардиального спектра связаны с повреждением n. vagus, отсюда проблемы с частотой сердечных сокращений, одышка, ортостатическая тахикардия, подобие панических атак и нарушения сна, что определяет их волнообразный характер [4, 80, 86, 89, 202]. Кроме того, одним из проявлений вегетативных расстройств является наличие астенического синдрома и гастроинтестинальных нарушений.

Большое разнообразие жалоб, в том числе признаки гипертензионного синдрома связаны с тем, что вирус, действуя на рецепторы, которые участвуют в регулировании кровяного давления, вызывает брадикининовый шторм. Сосуды расширяются и становятся более проницаемы, плазма накапливается в тканях, вызывая отёк и, действуя на ноцицепторы, вызывает боль. Тучные клетки выделяют чрезмерное количество медиаторов, что приводит к хроническому воспалению и формированию синдрома активации тучных клеток (MCAS) [113, 219, 220]. В связи с этим особое значение у больных с ковид-ассоциированным инсультом приобретает формирование «регионарного болевого синдрома».

Кроме того, вследствие выраженного влияния проявлений общеинфекционного синдрома на соматический статус больных ИИ с COVID-19, в раннем восстановительном периоде формируется постковидный симптомокомплекс, который обусловлен множественными соматическими проявлениями в виде лабильности гемодинамики, наличия астенического, вегетативного синдрома, что подтверждается данными семиотики соответствующих симптомов [18, 35, 71, 116]. Таким образом, требует особого внимания изучение особенностей формирования

нейросоматического статуса больных ИИ с явлениями постковидного синдрома в раннем восстановительном периоде.

1.8. Нейродинамические факторы формирования когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных инфарктом мозга в условиях распространения COVID-19

Около трети больных с инсультом вследствие очагового поражения головного мозга страдают речевыми нарушениями: афазией и/или дизартрией. Афазия – это системное нарушение речи. В настоящее время большинством специалистов используется классификация афазий А.Р. Лурии. В соответствии с ней выделяют семь форм афазии: эфферентная моторная афазия, афферентная моторная афазия, динамическая афазия, акустико-гностическая афазия, акустико-мнестическая афазия, семантическая афазия, амнестическая афазия. В случае выраженного речевого дефекта у пациента нарушается его социальная адаптация, существенно осложняется процесс реабилитации, приводя к инвалидизации. Кроме того, речевая патология у больных с ОНМК часто сочетается с нарушением других высших мозговых функций, что значительно осложняет процесс лечения [8, 19, 76, 88, 119, 182, 213, 248].

Несколько особняком стоит вопрос о нейродинамических речевых нарушениях, которые проявляются симптомами какого-либо вида афазии без непосредственного поражения речевых зон коры больших полушарий головного мозга. Важными особенностями, отличающими нейродинамические расстройства от корковых афазий, являются их нестойкость, флуктуации симптоматики, возникающие по мере утомления и/или потери интереса больного к деятельности [95, 112, 119, 134, 215, 163].

ПИКН – частое, но игнорируемое последствие по сравнению с другими неврологическими синдромами. Инсульт значительно (в 3-5 раз) увеличивает риск деменции. Результаты Хельсинкского исследования показали, что до 83 % выживших после инсульта имеют нарушения в одной когнитивной области, тогда как 50 % – в нескольких (>3). Важно отметить, что в 71 % случаев даже среди пациентов с хорошим клиническим выздоровлением через 3 мес. у пациентов

сохраняются нарушения памяти, зрительно-конструктивных или исполнительных функций. Независимо от этого у многих выживших после инсульта развивается отсроченное когнитивное снижение [17, 20, 52, 151, 164, 242, 208, 214, 218, 241, 251].

Инфаркты в стратегических областях играют важнейшую роль в механизме развития когнитивных нарушений после инсульта и связаны со степенью тяжести деменции. Если ранее считалось, что поражение гиппокампа и энторинальной коры патогенетически связано только с болезнью Альцгеймера, то сейчас очевидно их влияние на когнитивное снижение после инсульта. Атрофия медиальной височной доли на МРТ была предиктором отсроченной деменции у пожилых пациентов с инсультом, у которых не было когнитивных нарушений через 3 мес. после инсульта. Объем нейронов гиппокампа у пациентов с отсроченной постинсультной деменцией на 10-20 % меньше по сравнению с пожилыми людьми контрольной группы [21, 61, 65, 102, 172, 173, 164, 167, 171, 206, 211, 243].

Лейкоарез, лакунарные инфаркты и атрофия головного мозга также являются прогностическими факторами снижения когнитивных функций и коррелируют с уровнем когнитивных нарушений, таких как внимание, скорость психомоторной реакции, регуляторные функции. Неблагоприятное влияние поражения белого вещества на когнитивные функции в первую очередь связано с повреждением фронтостриарных (или лобно-подкорковых) связей. В последнее время активно обсуждается роль церебральных микрокровоизлияний в формировании и прогрессировании когнитивного дефицита. Еще одним механизмом, лежащим в основе развития постинсультного когнитивного снижения, может быть нейродегенеративное поражение. Доля пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера в сочетании с инсультом, составляет до 56 % от всех больных с деменцией [196, 245, 254]. ПИКН несут серьезную угрозу здоровью пациента, причем это заключается не только в снижении повседневной активности, возможности самообслуживания, возвращения к трудовой деятельности, выполнении реабилитационных мероприятий. Постинсультная деменция является значимым фактором риска развития повторного инсульта [24, 157, 158, 166, 164, 167, 198, 230].

Особенности цереброваскулярной патологии в условиях пандемии COVID-19 связаны с тем, что все более очевидным становится её влияние на когнитивные функции даже у пациентов с легким течением инфекционного заболевания. Сама болезнь и необходимость дистанцирования, одиночество, нейропсихиатрические симптомы и использование психотропных препаратов – все это может привести к неврологическим осложнениям, включая деменцию в последующем. С другой стороны, больные с деменцией особенно уязвимы для COVID-19 из-за своего возраста, мультиморбидности и трудностей в поддержании физического дистанцирования. Одним из клинических проявлений COVID-19 может быть острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который оказывает серьезное влияние на состояние когнитивной сферы. При выписке когнитивные нарушения выявляли у более чем 3/4 выживших после ОРДС, и более чем у 1/2 из них когнитивные нарушения сохранялись в течение 1 года. Одна из групп самого высокого риска тяжелых проявлений COVID-19 – пациенты старше 65 лет – часто уже имеют когнитивные нарушения [3, 17, 20, 52, 151, 164, 165, 220].

Полиморфизм самого постинсультного состояния, характеризующийся очаговыми симптомами, астеническим симптомокомплексом, различными вегетативными проявлениями с клиникой тревожно-депрессивных расстройств представляет в неврологической практике значительную сложность. Тревожные расстройства у больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией, также связаны с тем, что нарушение гомеостаза вызывает изменения уровня циркулирующего серотонина, снижает уровень дофамина и ацетилхолина, что, в свою очередь, вызывает мучительные мигрени, глубокие депрессивные состояния, снижение когнитивной функции [9, 43, 62, 82, 105, 103, 109, 110, 115, 100, 143, 177].

В работах, посвященных проблеме депрессии после инсульта, отмечается много противоречий, касающихся частоты, факторов риска, взаимосвязей с неврологическим дефицитом и т.д. Кроме того, депрессия определяется не только как наиболее частое, но и как недиагностируемое и потому нелеченное осложнение инсульта. За последние годы отмечена высокая частота сочетания ОНМК и клинически выраженных депрессий [43, 62, 65, 99, 96, 144, 103, 110, 180,

198, 241]. Известно, что более 50 % пациентов, перенесших инсульт, страдают тревожно-депрессивными расстройствами, но только треть больных получает антидепрессантную терапию. Депрессия оказывает негативное влияние на социальную, профессиональную адаптацию и качество жизни постинсультных больных, ухудшает течение и прогноз инсульта. Многие авторы отмечают значительный рост инвалидизации и летальности среди больных с выраженной депрессией после инсульта [52, 99, 159, 168, 180, 215, 224, 245, 246].

В последнее время ОНМК рассматриваются с позиций стрессового повреждения органа, дисбаланса стресс-лимитирующих, стресс-реализующих систем. У 20-60 % больных спустя 2-6 месяцев после инсульта развиваются разнообразные непсихотические психоэмоциональные нарушения, которые могут нарастать и длиться 8-9 месяцев. Одним из возможных методов реабилитации у пациентов с ОНМК в раннем восстановительном периоде является активация одной из основных центральных стресс-лимитирующих эндорфинэргических систем, относящихся к «защитным механизмам» мозга. Стимуляция последней сопровождается выработкой эндорфинов в головном мозге, обладающих комплексным воздействием на нейропептидные медиаторы, что и обеспечивает нормализацию работы функциональной системы и всего организма в целом [1, 11, 17, 19, 20, 46, 82, 100, 118, 247].

В связи с этим, требует глубокого анализа уровень когнитивного и психоэмоционального дефекта у больных ковид-ассоциированным ИИ с целью разработки превентивных стратегий их профилактики.

1.9. Система организации лечебно-реабилитационных мероприятий больным инсультом в условиях распространения COVID-19

Медицинская реабилитация в настоящее время представляет приоритетное направление Российского здравоохранения. Концепция реабилитации, разработанная экспертами ВОЗ, направлена на быстрое и максимально полное восстановление физического, психологического и социального статуса больного [64, 79, 96, 97, 103, 161, 186, 241].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о необходимости проведения реабилитационных методов в раннем периоде инсульта, поскольку в этот период действуют естественные механизмы, способствующие активному восстановлению клеток головного мозга. Практика показала, что если на ранних этапах больному с поражением нервной системы не проводится реабилитационное лечение, то возможности достижения эффекта поздней реабилитации будут значительно снижены. Наиболее активное восстановление двигательных функций происходит в первые 3 месяца, а функциональное улучшение продолжается до 6-12 месяцев. Оно обеспечивается «растормаживанием» функционально неактивных нервных клеток, находящихся в зоне «ишемической полутени» и обусловлено исчезновением отека, улучшением метаболизма нейронов и деятельности синапсов, а также активизацией процессов нейропластичности. Высокий реабилитационный потенциал больного позволяет получать клинический эффект не только спустя 6-12 месяцев, но и более, чем через 2 года после инсульта благодаря активным нейрореабилитационным мероприятиям. Восстановление сложных двигательных навыков может продолжаться до нескольких лет. Одним из механизмов восстановления нарушенных функций является компенсация, которая обеспечивается многосторонними анатомическими связями между различными отделами нервной системы благодаря пластичности [33, 96, 120, 127, 156, 188, 240].

Создание в последние годы реабилитационных центров и отделений для нейрососудистых больных, деятельность мультдисциплинарных бригад по оказанию помощи больным с инсультами, целенаправленное использование лечебно-реабилитационных мероприятий на этапах оказания помощи позволяют добиваться уменьшения ограничений жизнедеятельности, возвращения части больных к трудовой деятельности. Однако на современном этапе не хватает мер организационного характера, которые позволили бы в полной мере внедрить в практику современные медицинские достижения, накопленный опыт фундаментальных исследований, применения методов нейровизуализации, нейропсихо-

логических исследований, разработки и реализации междисциплинарных программ этой категории больных [29, 56, 58, 70, 75, 76, 191, 215, 235, 256].

Наибольшие сложности испытывает организация и обеспечение восстановительного лечения больных ОНМК с выраженными двигательными, речевыми, психопатологическими нарушениями, расстройствами функции тазовых органов, что требует организации преемственного лечения на амбулаторном этапе, которая признана в медицине наиболее трудоемкой, т.к. занимает ведущее по смертности, тяжести последствий, инвалидизации и затратности. Главная цель этих мероприятий – интеграция пациента в общество с достижением для него возможной социальной и экономической независимости [12, 17, 28, 31, 34, 47, 62, 64, 77, 94, 240].

Использование реабилитационных методов, основанных на системном подходе, подтверждает эффективность и экономическую целесообразность нейрореабилитации у больных с последствиями инсульта и других заболеваний ЦНС. Остаточные явления перенесенного инсульта различной степени выраженности и характера выявляются примерно у 2/3 больных. Ранняя реабилитация препятствует развитию социальной и психической дезадаптации, астено-депрессивных и невротических состояний, а также способствует лучшему восстановлению функционального дефекта [57, 79, 98, 100, 111, 105, 153].

Главными задачами нейрореабилитации больных явились: сокращение срока первичной госпитализации, снижение частоты осложнений и повторных госпитализаций, снижение зависимости пациента, снижении обременения членов семьи пациента, снижение уровня и степени инвалидизации, снижение частоты повторных ОНМК, внедрение критериев маршрутизации пациентов с ОНМК, оптимизация финансовых затрат и формирование моделей пациентов в зависимости от шкалы ШРМ совместно с ФОМС.

К настоящему времени разработана концепция и система организации нейрореабилитации больных с очаговыми поражениями головного мозга в связи с перенесенным инсультом, ЧМТ и нарушением высших психических и

двигательных функций [55, 57, 60, 67, 103, 120]. Разработанная концепция предполагает:

- снижение в современном обществе России социально-экономических потерь, возникающих в связи с большой распространенностью цереброваскулярных заболеваний и их последствий;
- обоснование государственной политики признания нейрореабилитации больных с очаговыми поражениями головного мозга в результате инсульта и ЧМТ одним из приоритетных направлений медицины и здравоохранения, занимающих первое место по смертности и тяжести последствий;
- качественное улучшение медицинской междисциплинарной помощи населению при очаговых и других поражениях ЦНС;
- внедрение современных международных и отечественных рекомендаций по диагностике, лечению, нейрореабилитации, ведению больных и организации специализированной нейрореабилитационной помощи в здравоохранение России;
- совершенствование системы подготовки медицинских, психологических и педагогических кадров нейрореабилитологов.

Важным шагом в установлении порядка организации медицинской реабилитации, в том числе нейрореабилитации явился Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых», регламентирующий вопросы организации медицинской реабилитации взрослого населения на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов [93, 103, 107, 108]. В соответствии с этим приказом, медицинская реабилитация должна осуществляться в зависимости от тяжести состояния пациента в три этапа при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации.

Помощь по медицинской реабилитации оказывается в зависимости от тяжести состояния пациента в три этапа:

- I этап медицинской реабилитации осуществляется в острый период течения заболевания или травмы в отделениях по профилю основного заболевания

- II этап организации медицинской реабилитации – в стационарных условиях медицинских организаций осуществляется в ранний восстановительный период заболевания или травмы больным, нуждающимся в посторонней помощи для осуществления самообслуживания.

- III этап медицинской реабилитации осуществляется в ранний, поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания и проводится пациентам, независимым в повседневной жизни при осуществлении самообслуживания, в учреждениях, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь, в дневных стационарах, также выездными бригадами на дому [84, 93, 110, 112, 130, 135].

Совершенствование системы медицинской реабилитации позволит снизить показатель длительности госпитализации, прежде всего в крупных ресурсоемких больничных учреждениях с высокой стоимостью койко-дня, так как важным инструментом экономии дорогостоящих специализированных коек является перевод больных на этап медицинской реабилитации в структурные подразделения этих же учреждений или в другие медицинские организации, оказывающие помощь по медицинской реабилитации. Перспективным направлением является развитие ресурсосберегающих технологий, стационарзамещающих форм медицинской помощи, целью работы которых является повышение качества оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях, а также повышение экономической эффективности деятельности лечебно-профилактических учреждений на основе внедрения современных медицинских технологий, в том числе в медицинской реабилитации (МР) [9, 133, 135, 155, 173, 175, 185].

Реабилитация больных ССЗ – одна из самых сложных проблем здравоохранения. От ее качества зависит выздоровление больного и возвращение

его к комфортному качеству жизни. Поэтому особую значимость приобретает сокращение времени сбора информации о состоянии пациента, оперативность предоставления ее лечащему врачу, что позволяет получить достаточно времени на анализ состояния пациента, появляется возможность оказать незамедлительно экстренную помощь больным, следовательно, повышается уровень качества оказания медицинских услуг. В ближайшие годы в России планируется внедрить дистанционный мониторинг здоровья пациентов из групп риска. Для наблюдений будут использованы персональные модули удаленного контроля, которые будут использоваться для измерения давления, пульса, концентрации глюкозы и других элементов в крови, а также положения в пространстве. Модули удаленного контроля предусматривают наличие системы экстренного реагирования, которая сработает при приближении измеряемых показателей к критическим значениям [58, 79, 103, 104, 106, 111].

Залогом успешного восстановления утраченных функций является преемственная МР на 1-3 этапах, которая обеспечивает непрерывный процесс реабилитации с применением технологий удаленного доступа, что значительно повышает мотивацию, а значит эффективность проводимых реабилитационных методик. В связи с этим в условиях распространения пандемии COVID-19 остро встала проблема разработки современных компьютерных программ с применением технологий искусственного интеллекта и компьютерного зрения с возможностью применения дистанционных модулей, которые позволяют создать индивидуальный набор методик ИПР даже в условиях новых инфекционных вызовов, в том числе на дому, проконтролировать не только параметры здоровья пациента, но и правильность выполнения методик, что является залогом успешной реабилитации и инструментом вторичной профилактики ССЗ [43, 90, 106, 148, 174, 228, 248].

Таким образом, разработка методик своевременной амбулаторной медицинской реабилитации с применением дистанционных технологий, в том числе на основе искусственного интеллекта, позволит внедрять дифференцированные подходы в лечении ОНМК в зависимости от тяжести нейро-сомати-

ческого статуса, давности заболевания и осуществлять процесс преемственного лечения, что значительно повышает приверженность к лечению и, как следствие, служит залогом к успешному восстановлению функции даже в условиях новых инфекционных вызовов, что одновременно косвенно является инструментом превентивных технологий профилактики повторных сосудистых событий и снижения инвалидизации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Для достижения цели и решения поставленных задач автором проведено комплексное клинико-лабораторное обследование больных ИИ в 2 временных периода. 1-й период включал обследование больных ИИ в 2016-2019 гг. и имел методологическую основу опыта участия в государственном федеральном пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации», который наглядно доказал необходимость проведения своевременных преемственных лечебно-реабилитационных мероприятий [96,97]; 2-й временной период – 2020-2022 гг., соответствовал пандемии COVID-19. Набор материала (n = 1202) проводился на базе кафедры неврологии, медицинской реабилитации и нейрохирургии, Клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ, в ГБУЗ ТО «Областной клинический лечебно-реабилитационный центр» г. Твери (ГБУЗ ОКЛРЦ), ГБУЗ ТО БСМП, ГБУЗ ТО ГКБ № 7. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Критерии включения:

- больные ИИ в доковидном периоде
- больные ИИ с COVID-19
- возраст больных старше 18 лет.

Критерии исключения:

- геморрагический инсульт
- транзиторная ишемическая атака (ТИА)
- онкологические заболевания
- подтвержденные психические заболевания
- воспалительные очаговые поражения ЦНС
- демиелинизирующие заболевания
- мозговая кома.

Временная периодизация ОНМК включает:

1. острый период (первые 3-4 недели);
2. ранний восстановительный период – первые 6 месяцев;
3. поздний восстановительный период (6-12 месяцев);
4. период остаточных явлений после инсульта (после 1 года после НМК) [67].

В основе концепции реабилитации пациентов лежит трехэтапная модель оказания реабилитационной помощи, с четкими критериями маршрутизации в зависимости от оценки тяжести пациента по шкале ШРМ (Шкала Реабилитационной Маршрутизации). При тяжести заболевания в ШРМ 0-1 баллов – больной не нуждается в реабилитации, при ШРМ 2-3 балла – необходим курс лечения в амбулаторных условиях, дневного стационара или санаторно-курортного учреждения. При ШРМ 4-5-6 баллов курс лечения осуществляется в условиях круглосуточного пребывания. На третьем (амбулаторном) этапе МР осуществляется пациентам, не зависимым в повседневной жизни при осуществлении самообслуживания. В то же время пациентам, имеющим выраженное нарушение функции, амбулаторная медицинская помощь может быть осуществлена при помощи дистанционных технологий и участия родственников. Она заключается, в поддержании достигнутого или имеющегося уровня функций и приспособления окружающей среды под уровень возможного функционирования пациента [108].

2.2. Дизайн исследования и характеристика независимых выборок

Дизайн исследования включал одноцентровое клиническое наблюдательное исследование, которое было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и объединило 4 независимых выборки:

1. Анализ аналитической отчетности ЛПУ о влиянии пандемии коронавирусной инфекции на демографические параметры структуры ЦВБ Тверской области, которое включало изучение:

- официальных статистических данных Минздрава России, Федеральной службы государственной статистики, МИАЦ Тверской области;

- анализ учетно-отчетной документации ЛПУ ПСО, ГБУЗ ОКЛРЦ, а также данных областного фонда ОМС об объемах медицинской помощи, по профилю «неврология», «нейрореабилитация».

2. Одномоментное сравнительное исследование клинико-демографических критериев инсульта больных ШРМ 1-6 баллов в период распространения пандемии проводили на основании анализа выписных эпикризов с целью поиска маркеров патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ. Объектом исследования явились больные ИИ в доковидном периоде ($n = 181$), больные с ковид-ассоциированным ИИ ($n = 179$) и больные ИИ без COVID-19 в период 2020-2022 года ($n = 363$) (Рисунок 1).

3. Патоморфологическое исследование органов- мишеней больных ИИ и ковид-ассоциированного ИИ на основе изучения протоколов патолого-анатомического, гистологического исследования и клинических данных прижизненных исследований посмертных эпикризов с целью обоснования патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ и необходимости разработки уточненных превентивных программ лечебно-реабилитационного сопровождения больных ИИ в условиях новых инфекционных вызовов. Объектом исследования являлись посмертные эпикризы больных ИИ ($n = 44$) и ковид-ассоциированным ИИ ($n = 45$) и больные ХИМ с COVID-19 ($n = 29$). В доковидном периоде среднее время госпитализации до момента летального исхода составило $4,6 \pm 0,2$ дней, а среди больных ИИ с COVID-19 – $13,4 \pm 1,3$ дней. Врачом-патологоанатомом производилось патологоанатомическое исследование с получением образцов тканей для патогистологического исследования в соответствии с действующим законодательством для верификации патологоанатомического диагноза и уточнения причины смерти. У всех пациентов установлен диагноз COVID-19, подтвержденный методами амплификации.

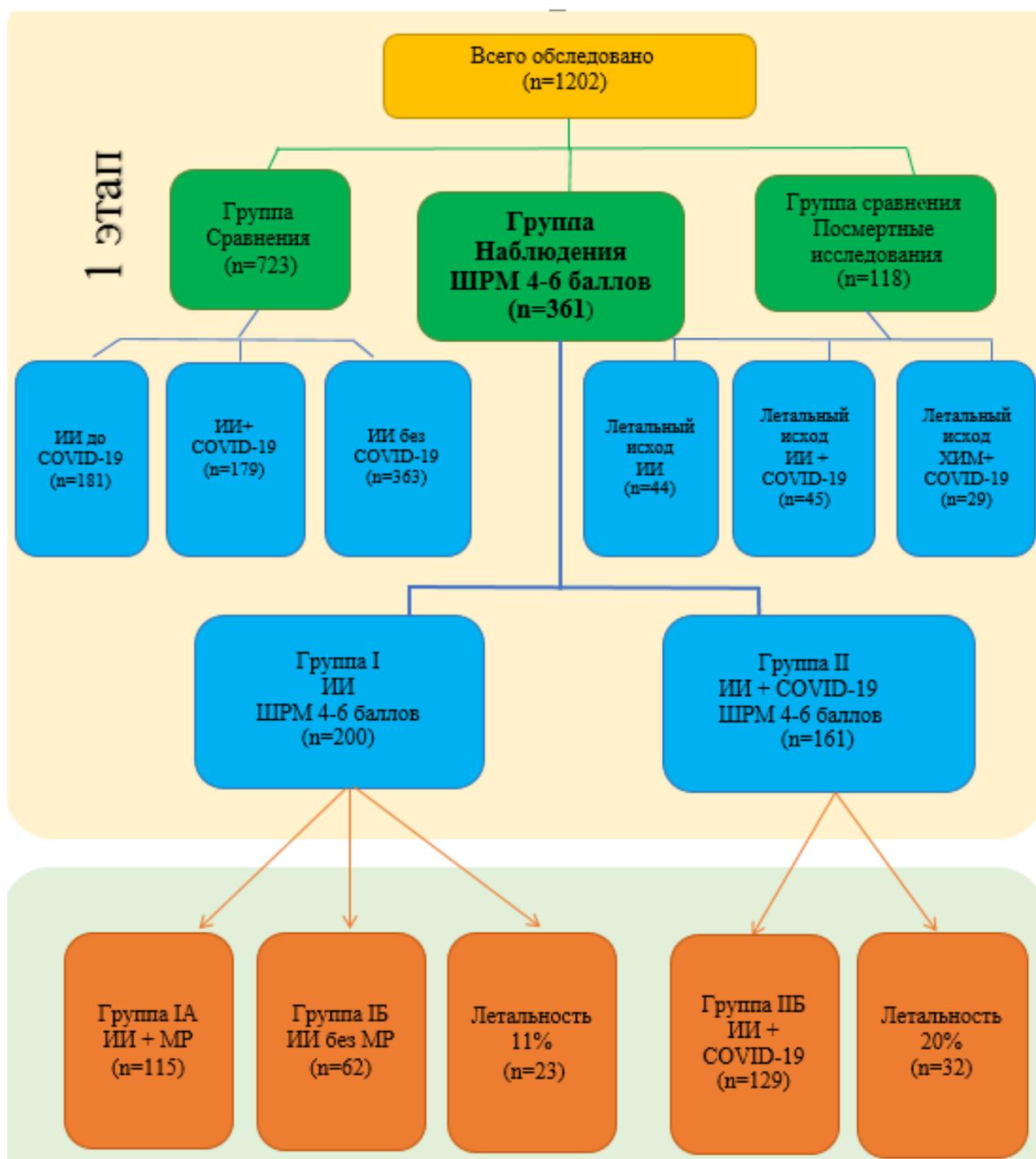


Рисунок 1 – Структура обследованных больных

4. Проспективное сравнительное исследование клинических особенностей и исходов ИИ больных с ШРМ 4-6 баллов с традиционным течением и ковид-ассоциированной формой с целью разработки методик прогнозирования инвалидизирующих последствий и формирования дифференцированных лечебно-реабилитационных программ.

Необходимый размер выборки был рассчитан для доверительной вероятности 95 % и допустимой ошибки 5 %, распространённости основных переменных и минимально значимых различий с использованием литературных источников и данных, выявленных в пилотном исследовании.

Характер выборки больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов обусловлен особенностями нейросоматического статуса пациентов и большой социальной значимостью в связи с тем, что наличие ограничений в способности к самообслуживанию является одним из определяющих инвалидизирующих критериев и лимитирует спектр лечебно-реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе.

Объектом исследования являлись больные ИИ с ШРМ 4-6 баллов – 1 группа (n = 200) и ковид-ассоциированным ИИ с ШРМ 4-6 баллов – 2 группа (n = 161). Обследование больных 1 группы с традиционным течением ИИ проводилось в период 2016-2019 гг., а 2 группы – во временной период 2020-2022 гг., и включало обследование больных ИИ в сочетании с COVID-19. Исследование проводилось в 2 этапа.

1 этап. Обследовано 200 больных ИИ (группа 1) и 161 больных ковид-ассоциированным ИИ (группа 2). Тяжесть состояния больных ИИ на первом визите составила ШРМ 4-6 баллов. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Длительность заболевания больных 1 и 2 группы, находившихся на стационарном лечении, составила, соответственно $11,3 \pm 2,6$ и $8,5 \pm 3,3$ дней. Значимую долю больных с ковид-ассоциированным ИИ составили пациенты, у которых инсульт развился на фоне уже сформированного контакта с COVID-19 (134 (83 %)), среди них у 36 (27 %) было зафиксировано развитие симптомов ИИ на фоне бессимптомного носительства COVID-19, а у 27 (17 %) больных коронавирусная инфекция присоединилась к имеющейся клинике ИИ.

Стандартная комплексная терапия на 1 этапе исследования у всех пациентов 1 и 2 группы включала медикаментозное лечение: гипотензивный (ингибитор АРА), антихолестеринемический, антиагрегантный (препараты ацетилсалици-

ловой кислоты) препараты или новые оральные антикоагулянты в связи с наличием признаков фибрилляции предсердий или перенесенного COVID-19. Методы МР включали аппаратную реабилитацию (циклические тренажеры, стабиллоплатформа, кинезотерапия, виртуальная реальность, мелкая моторика, занятия с логопедом, психологом).

2 этап. Динамическое наблюдение больных ИИ с ШРМ 2-5 баллов состоялось спустя $196,2 \pm 5,2$ дней от момента возникновения инсульта. На 2 этапе все больные ИИ, в зависимости от характера полученных лечебно-реабилитационных мероприятий были разделены на 3 группы:

- больные ИИ с ШРМ 2-5 баллов, получившие после стационарного лечения в ПСО преемственную МР 2 этапа в первые 1-2 месяца заболевания ($n = 124$), среди которых зарегистрировано 9 (7 %) летальных исходов и 6 (5 %) повторных случаев ОНМК. Поэтому на 2 этап исследования с целью повторной МР 2-3 этапа поступило 115 пациентов ИИ, которые и составили 1А группу. При анализе структуры больных 1А группы выявлено, что это были преимущественно жители города Твери или его ближайших районов, где уровень медицинской помощи, оснащенность терапевтами, неврологами и кардиологами, а также медикаментозное обеспечение гораздо выше по сравнению с ПСО Тверской области.

- больные ИИ с ШРМ 2-5 баллов, которые после стационарного лечения в ПСО не получили преемственной МР 2 этапа ($n = 76$), летальность в этой группе увеличилась до 14 (18 %) $p \leq 0,05$, а повторные ОНМК составили 10 (13 %). Поэтому на 2 этап обследования, с целью получения МР 2-3 этапа впервые, всего поступило 62 больных, которые составили 1Б группу (это были как жители Тверской области, так и города Твери).

- все больные с ковид-ассоциированным ИИ ($n = 161$) в связи с массовыми ограничительными мероприятиями были лишены возможности активной преемственной МР 2 этапа и после выписки из стационара находились только на амбулаторном лечении. Среди них зафиксировано 32 (20 %) летальных случаев, а повторные ОНМК составили 27 (17 %). Соответственно на 2 этап исследования

поступило всего 129 больных, которые и составили 2Б группу (это были преимущественно жители города Твери).

Таким образом, на 2 этап исследования всего поступило 177 (89 %) больных ИИ в доковидном периоде и 129 (80 %) пациентов с ковид-ассоциированным ИИ, а летальность среди них составила, соответственно 23 (11 %) и 32 (20 %).

2.3. Описание методик обследования

2.3.1. Исследование объективного нейросоматического статуса больных ишемическим инсультом

Анамнестический метод включал анализ сведений о генеалогическом, биологическом и социально-средовом анамнезе, полученных при расспросе больного, а также на основе ретроспективного анализа «Медицинской карты стационарного больного» (ф. 003/у).

кроме стандартной методики неврологического осмотра включало использование специальных шкал.

В исследовании применялась классификация АГ в соответствии с клиническими рекомендациями российского кардиологического общества 2020 года «Артериальная гипертензия у взрослых», где артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения систолического АД (далее – САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (далее – ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.

У всех обследуемых пациентов определялись росто-весовые соотношения. Использовался индекс Кетле, рассчитываемый по формуле – масса тела (кг), делённая на рост (м) в квадрате. Масса тела оценивалась как нормальная при индексе менее 25,0 кг/м², как пограничная (избыточная) – в интервале от 25,0 до 29,9 кг/м² и как ожирение при 30,0 кг/м² и выше.

2.3.2. Универсальные шкалы и тесты в клинической практике

Уровень неврологического дефицита оценивался по шкале NIHSS, которая является универсальным инструментом оценки изменения тяжести

неврологического статуса больного специалистами разных специальностей: неврологов, ФРМ, анестезиологов-реаниматологов и т.д. Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS в 0 баллов оценивается если симптомы отсутствуют, 1-4 балла – характеризует малый инсульт, 5-15 баллов – умеренный инсульт, 16-20 баллов – инсульт средней и тяжелой степени, 21-42 баллов – тяжелый инсульт.

Сила мышц оценена по 5-балльной шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale – **MRC**. Где 0 баллов – отсутствие всех движений, а 5 баллов – нормальная сила мышц.

Модифицированная шкала Френчай предназначена для оценки мелкой моторики верхней конечности. Шкала также позволяет оценить, как спастичность различных групп мышц руки влияет на совершение пациентом движений, необходимых в повседневной жизни. За каждое успешно выполненное задание больной получает 1 балл (5 баллов).

Модифицированная шкала спастичности Ашфорта используется для измерения спастичности и эффекта её лечения, а также для измерения степени тяжести и частоты сопротивления пассивным движениям по пятибалльной системе.

Оценку интенсивности болевого синдрома проводили по визуальной **аналоговой шкале (ВАШ)**, которая представляет собой отрезок длиной 10 см. Начальная точка его соответствует отсутствию боли – «боли нет», а конец – максимально выраженному болевому ощущению «невыносимая боль». Пациенту предлагается выбрать на отрезке точку, которая соответствует интенсивности боли, которую он испытывает в настоящий момент времени. Каждый сантиметр на шкале соответствует одному баллу. Так боль от 0 до 2 баллов – классифицируется как слабая, от 2 до 4 – умеренная, от 4 до 6 – сильная, от 6 до 8 – сильнейшая, до 10 см – невыносимая.

Оценку степени утраты способности к самообслуживанию проводили по шкале ШРМ и индексу Бартел. **Индекс Бартела** применяется для оценки повседневной активности жизни. Шкалой удобно пользоваться как для определения исходного уровня активности пациента, так и для проведения

мониторинга с целью определения эффективности ухода. Суммарный балл составляет 100 баллов. Показатели от 0 до 20 баллов соответствует полной зависимости, от 21 до 60 баллов – выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов – умеренной, от 91 до 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни.

Маршрутизация пациентов в процессе МР осуществляется на основании интегрального показателя – **ШРМ**. При заболеваниях и (или) состояниях центральной нервной системы 0 баллов оценивается при отсутствии симптомов, 1 балл – при отсутствии значимых нарушений жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания, 2 балла – легкое ограничение жизнедеятельности, 3 балла – ограничение жизнедеятельности, умеренное по своей выраженности, 4 балла – выраженное ограничение жизнедеятельности, 5 баллов – грубое нарушение процессов жизнедеятельности, 6 баллов – нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести.

Методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние является **шкала тревоги Спилбергера – Ханина**. В рамках этого теста созданы 2 подшкалы. Шкала ситуативной тревожности оценивает текущее состояние тревоги, измеряя, как респонденты чувствуют себя «прямо сейчас», используя субъективные чувства страха, напряжения, нервозности, беспокойства и возбуждения вегетативной нервной системы. Это состояние возникает в качестве эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени. Шкала личной тревожности оценивает относительно стабильные аспекты личности, чувство/состояние спокойствия, уверенности и безопасности. Под личностной тревожностью подразумевается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий «веер» ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Высокий показатель личностной тревожности дает основание предполагать возникновение состояния тревожности в разных рядовых ситуациях. При общей интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности:

до 30 баллов – низкая тревожность; 31-44 – умеренная тревожность; 45 и более – высокая тревожность.

Шкала депрессии Бека представляет собой опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. Результаты теста интерпретируются следующим образом: уровень 0-13 баллов определяют, как норма, 14-19 баллов составляют лёгкую депрессию, 20-28 – умеренную депрессию, 29-63 – тяжёлую депрессию.

Шкала оценки когнитивной функции MMSE, оценивает уровень интеллектуально-мнестических нарушений. Максимальное количество, 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций; 28-30 баллов интерпретируют как отсутствие нарушений когнитивных функций; 24-27 баллов соответствует преддементным когнитивным нарушениям; 20-23 балла – деменция легкой степени; 11-19 баллов – деменции умеренной степени; 0-10 баллов – тяжелой деменции.

Одним из компонентов реабилитации является ранняя вертикализация больных, которая по своему характеру может быть активной или пассивной и позволяет судить о реактивности вегетативной нервной системы (ВНС) пациента. Характер выраженности вегетативного обеспечения проводили при помощи пробы на оценку ортостатических реакций, с использованием пробы с **пассивной вертикализацией, полуортостазом или ортостазом**, а также **тест с 6-минутной ходьбой**. Исходные значения данных на фоне физической нагрузки позволяют врачу уточнить причину возникновения одышки, оценить эффективность лечения.

Пассивная вертикализация в качестве реабилитационной методики рекомендуется для использования у пациентов, которые не могут самостоятельно находиться в вертикальном положении даже при значительной посторонней помощи, при наличии признаков выраженного ограничения самообслуживания (ШРМ 5-6 баллов). При проведении пассивного ортостаза происходит выраженная активизация сегментарного (симпатического) и надсегментарного

(центрального) компонентов при депрессии роли автономного (парасимпатического) контура на фоне снижения показателей общей вариабельности. Сначала измеряют исходный уровень АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), оксигенацию, ЧДД в положении больного лежа на спине (около 10 минут), после чего больного переводят в полувертикальное положение, проводя повторные измерения выше названных параметров. Рассчитывается степень отклонения АД и ЧСС от исходных показателей в процентах. Нормальная реакция при пассивном ортостазе отражает адекватные гомеостатические реакции на уменьшение венозного возврата и заключается в увеличении ЧСС (до 30 % от фона) при незначительном снижении систолического АД (не более 2-3 % от исходного).

У пациентов с ШРМ 3-4 балла оптимальным было проведение пробы с полуортостазом, когда после периода адаптации к горизонтальному положению в течение 5 минут и замера пульса и АД пациент переходит в положение сидя со спущенными на пол ногами, производится измерение АД и ЧСС. Кроме того, у пациентов с ШРМ 4 балла возможно проведение пробы с ортостазом. В классическом варианте ортостатическая проба (ОП) проводится активно и позволяет провести не только оценку гемодинамических сдвигов, но и вегетативного обеспечения организма при переходе из одного положения в другое. Методика проведения следующая: после периода адаптации к горизонтальному положению в течение 5 минут и замера пульса, АД пациент переходит в вертикальное положение и стоит по стойке «смирно», но без напряжения, 5 минут. Производится измерение АД и ЧСС. Трактовка результатов активной ОП включает нормальную реакцию и неадекватный ответ. Нормальные реакции (нормальное вегетативное обеспечение деятельности): при вставании наблюдается кратковременный подъем систолического давления до 20 мм рт. ст., в меньшей степени диастолического и преходящее увеличение ЧСС до 30 в 1 мин от исходного уровня.

Учитывая высокий уровень сердечно-сосудистой патологии среди обследованных, у пациентов с ШРМ 3-4 балла дополнительно проводился тест

с 6-минутной ходьбой – это наиболее распространённый нагрузочный тест, используемый для определения функционального статуса пациентов не только с патологией органов дыхания, но и сердечно-сосудистой системы, а также оценки прогноза заболевания и эффективности терапии. У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) результаты пробы с 6-минутной ходьбой коррелируют с функциональным классом ХСН и параметрами потребления кислорода. Методика проведения теста: при проведении пробы с 6-минутной ходьбой ставится задача пройти как можно большую дистанцию за 6 минут в собственном темпе, после чего пройденное расстояние регистрируется. По этой цифре устанавливается функциональный класс в соответствии со шкалой Борга, необходимый для определения степени тяжести заболевания и оценки ее динамики. Дистанция, пройденная здоровым за 6 минут теста, зависит от возраста и составляет более 600 м у мужчин более 500 м у женщин. I ФК регистрируется при пройденной дистанции 550-426 м, II ФК при 425-301 м, III ФК – 300-151 м, IV ФК – 150 м и менее.

2.3.3. Инструментальные исследования

С целью нейровизуализации характера поражения головного мозга применяли компьютерную томографию (КТ). В основе КТ лежит измерение разницы ослабления рентгеновского излучения различными тканями, обработка полученных данных компьютером с помощью математических алгоритмов и формирование графического отображения (срезов) органов человека на экране компьютера. Осмотр и оценка томограмм головного мозга проводилась совместно с врачом-рентгенологом на лицензионных программах, прилагаемых к компьютерному томографу на рабочей станции врача-рентгенолога.

Для оценки уровня и характера поражения сосудистых бассейнов использовали ультразвуковую доплерографию-УЗДГ БЦА и сосудов нижних конечностей, ЭХОКГ (УЗД система EnVisor С HD компьютеризированная для многофункциональной диагностики EnVisor HD С Version С.1.4 США,2017). Графическое изображение меняющегося во времени доплеровского спектра

изображается полихроматической доплерограммой на экране персонального компьютера. Кроме качественных показателей (форма доплерограммы, распределение частот в спектре, направление кровотока, звуковые характеристики сигнала), автоматически рассчитывались количественные параметры. Кроме того, учитывалась степень асимметрии ЛСК, которая отражает его адекватность. Для этого использовался коэффициент асимметрии (КА) – отношение разности средней линейной скорости движения крови в обеих артериях к большей скорости в одной из них в процентах. Для диагностики стеноза на стороне поражения учитывали следующие критерии: уменьшение величины кровотока дистальнее стеноза; увеличение скорости кровотока в сочетании с турбулентным характером потока на участке стеноза, что подтверждалось расширением спектра (SB больше 50 %); изменение аудиохарактеристик звукового сигнала; наличие асимметрии ЛСК в общих сонных артериях больше 30 %, а в позвоночных – 50 %; RI – 0,75 и выше.

Эхокардиографическое исследование осуществлялось в М- и В- режиме по общепринятой методике. Визуализация структур сердца проводилась из верхушечного и парастернального доступа по длинной и короткой осям в положении пациента лёжа на спине и на левом боку с анализом следующих параметров левого желудочка: конечный систолический (КСР) и диастолический размер (КДР), толщина миокарда задней стенки (ТЗС), межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в период диастолы (см), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле R. В. Devereux, N. Reichek и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²). Кроме того, определялся тип ремоделирования левого желудочка.

Характер нарушений ритма сердца выявляли по данным ЭКГ на многоканальном переносном электрокардиографе «Альтон-106», РФ, 2010.

С целью определения характера и выраженности заинтересованного сустава проводили УЗИ на ультразвуковой системе Philips EPIQ 7 Domestic США, 2017 и рентгеновское исследование заинтересованного сустава на аппарате для рентгенографии - передвижной палатный ООО «С.П.Гелпик», Россия.

Для верификации характера и тяжести поражения легочной ткани проводили КТ грудной клетки, определение оксигенации крови с использованием пульсоксиметров.

2.3.4. Лабораторное обследование

Лабораторное обследование предполагало изучение:

- клинического анализа крови, с определением количества тромбоцитов и СОЭ, общего анализа мочи,
- биохимического анализа крови: определение показателей липидного обмена: холестерин общий, ЛПНП и ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды с определением нормативных значений для категории очень высокого и экстремального риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- показателей белкового обмена – общий белок, показателей обмена небелковых азотистых веществ – креатинина, мочевины; показателей активности ферментов и пигментного обмена – аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартаминотрансфераза (АсАТ), билирубин, мочеяя кислота; показателей обмена углеводов – глюкоза; сывороточного железа
- коагулограммы – протромбиновый индекс (ПТИ), МНО, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер (количественным методом), фибриноген.

C-реактивный белок (СРБ) является основным скрининговым лабораторным маркером острофазового воспаления и активности процесса. Его повышение коррелирует с объемом поражения легочной ткани, с тяжестью течения и прогнозом при пневмонии.

Иммунологический статус исследовался путем определения уровня TRAIL и sCD95 посредством иммуноферментного анализа с использованием наборов «Human TRAIL ELISA» и «Human s APO-1/FAS ELISA», Австрия, на аппарате иммуноферментных реакций «УНИПЛАН», Россия.)

Цитокин TRAIL (кластер дифференциации CD253) принадлежащий к суперсемейству белков TNF, индуцирует два различных сигнала: клеточной гибели, опосредованной каспазами, и генной индукции, опосредованной NF-κB.

Низкие уровни TRAIL связаны с высокими рисками развития смертности от сердечно-сосудистой патологии у пожилых людей. Увеличение данных показателей служит ранним диагностическим признаком гипоксических изменений в организме и свидетельствует об участии данных цитокинов в патогенезе транзиторных нарушений гемоликвородинамики.

FAS (сD95 или APO-1) относится к классу рецепторов TNF/NGF и является поверхностным белком, индуцирует гибель клеток путем связывания FAS с FAS-лигандом. В нервной системе взрослого человека нейроны экспрессируют очень низкий уровень Fas. Однако, в ответ на повреждение происходит значительное увеличение экспрессии этого рецептора. Система Fas-рецептор – Fas-лиганд при своей активации участвует в формировании апоптоза, воспаления, пролиферации, дифференцировки.

Для подтверждения инфицирования COVID-19 проводили ПЦР носоглотки.

2.3.5. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ выполнялся с помощью лицензионного программного обеспечения и включал определение средних и выборочных долей, оценку статистической значимости межгрупповых различий, анализ характеристических кривых, линейной и логистической регрессии, кластерный и дискриминантный анализ, методы вариационной статистики и корреляционного анализа. Информация о включенных в исследование пациентах агрегировалась в электронных таблицах Excel и обрабатывалась с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable. При описании исследуемых групп указывалось абсолютное и относительное число носителей качественного признака – n (%), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты статистического анализа признавались значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5 % ($p < 0,05$). Статистическая значимость различий между качественными переменными в группах и таблицах небольшой размерности оценивалась при помощи точного критерия Фишера. Для

определения наличия независимых от других переменных взаимосвязей и решения проблемы множественных сравнений использовались многомерные линеаризуемые модели (логистическая регрессия).

При описании исследуемых групп указывалось абсолютное и относительное число носителей качественного признака – n (%), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении количественной переменной или медиана и межквартильный интервал ($Me [Q1; Q3]$) при отклонении распределения от нормального. При анализе распределения качественных переменных использовался критерий хи-квадрат, а при наличии малочисленных ячеек в четырехпольной таблице – точный двусторонний критерий Фишера. При сравнении средних значений нормально распределяющейся переменной в двух группах использовался t -критерий Стьюдента для независимых переменных, при сравнении результатов двух последовательных измерений – t -критерий Стьюдента для связанных переменных. В случае анализа переменных с распределением, отличным от нормального, использовались соответственно критерий Манна – Уитни и Вилкоксона. Для оценки влияния категориальной переменной с тремя и более градациями на нормально распределяющуюся числовую переменную использовался однофакторный дисперсионный анализ, а при отклонении распределения числовой переменной от нормального – критерий Крускала – Уоллиса. Для выявления влияния числовой переменной на вероятность события и определения отрезных точек (точек разделения) использовался анализ характеристических кривых (ROC-анализ). Для выявления взаимосвязи между количественными переменными определялся коэффициент корреляции Пирсона (если хотя бы одна переменная распределялась нормально) или коэффициент корреляции рангов Спирмена (если распределение обеих переменных отличалось от нормального). Для выявления независимого влияния числовых переменных на зависимую переменную выполнялся анализ множественной линейной регрессии.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ НАСЕЛЕНИЯ ТВЕРСКОГО РЕГИОНА В УСЛОВИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19

3.1 Демографическая структура населения Тверской области

Изучение медико-демографической структуры инсульта является необходимым залогом прогнозирования его исходов, для осуществления своевременной диспансеризации и вторичной профилактики на амбулаторном звене. С распространением COVID-19 за последние два года изменилась и эпидемиология ОНМК. Если в первый год развития эпидемии COVID-19 зафиксировано, с одной стороны, снижение частоты ЦВЗ, а, с другой стороны, значимый рост летальности, которые были связаны в большей степени с проблемами организации здравоохранения в условиях пандемии и несвоевременным обращением больных, то уже в 2021-2022 году стало понятно, что формируется новый патогенетический вариант течения ИИ [24].

В связи со значимыми изменениями эпидемиологического ландшафта заболеваемости населения в целом во время распространения коронавирусной инфекции, представляло интерес более глубокое изучение демографической структуры населения. Так если численность населения Тверской области в 2018-2019 году оставалась относительно стабильной и составила, соответственно 1283873 и 1269636 человек, то в период распространения коронавирусной инфекции зарегистрировано снижение численности населения Тверского региона, при этом её уровень в 2020-2021 году составил, соответственно 1245619 и 1230190 человек. Причиной такой неблагоприятной статистики стал, рост смертности, который в 2020-2021 гг. составил, соответственно 23222, 26561 случаев. Тогда как в доковидном периоде, несмотря на неблагоприятные позиции Тверского региона в общероссийских рейтингах, отмечалось снижение доли

смертности населения, что в абсолютных значениях в 2018-2019 гг составило, соответственно, 21809 и 21494 случаев (Рисунок 2).

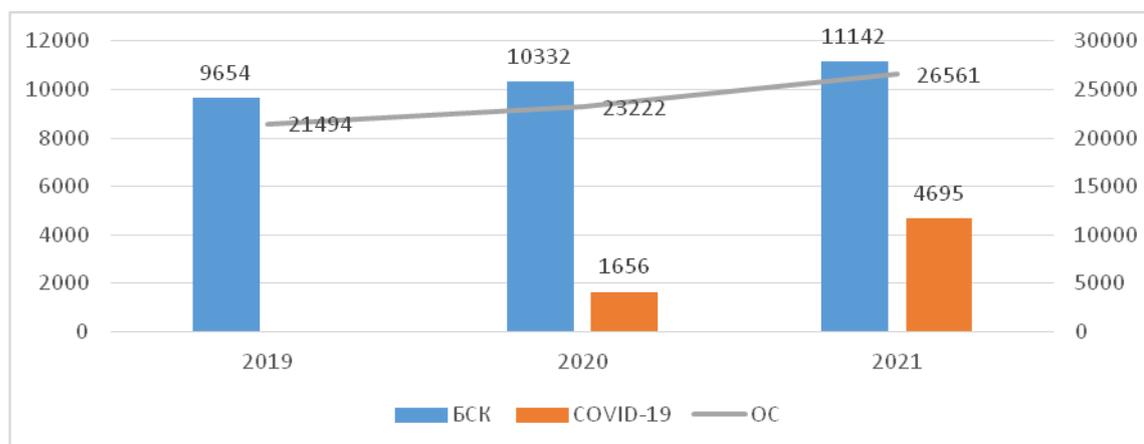


Рисунок 2 – Уровень смертности в Тверском регионе, %

Высокая, с тенденцией роста, доля лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения области, является одним из факторов, формирующих демографическую ситуацию региона. Так в 2018-2019 гг., доля трудоспособного населения составила всего, соответственно 776942 (61 %) и 759067 (60 %).

3.2. Структура летальности инфекционных и неинфекционных заболеваний в Тверском регионе

Выявленное очевидное изменение эпидемиологии сердечно-сосудистой патологии в связи с распространением COVID-19 закономерно привлекло особый интерес к изучению структуры инфекционных и неинфекционных заболеваний в до- и коронавирусном периоде. Более детально их структура была рассмотрена в 2019 году как последнем временном интервале доковидного периода и в 2020-2021 гг. как временном периоде пика распространения COVID-19. На фоне роста общей смертности, в Тверском регионе выявлена аналогичная общероссийским показателям тенденция роста числа смертей от БСК в 2019-2021 гг., соответственно 9654, 10332, 11142, при одновременном снижении их доли в структуре общей смертности региона с 47 % до 42 %. Закономерно увеличилось количество умерших и по причине болезней органов дыхания с 654 в 2019 г. до 1157 человек в 2021 г.

При анализе госпитальной летальности (Рисунок 3) выявлен её прогрессирующий рост в 2019-2021 гг., если в 2019 г. умерло 6499 пациентов стационаров, то в 2020 г. количество таковых увеличилось до 7640, а в 2021 – до 10922. Помимо этого, число летальных случаев от коронавирусной инфекции в регионе в 2020 г. составило 1929, а в 2021 г. зарегистрирован его рост в 2,5 раза – до 5109 случаев. Среди умерших от COVID-19 доля лиц старшего трудоспособного населения составила в 2020 г. 84 % (1615 смертей), а в 2021 г. – 86 % или 4 380 смертей от ковида.

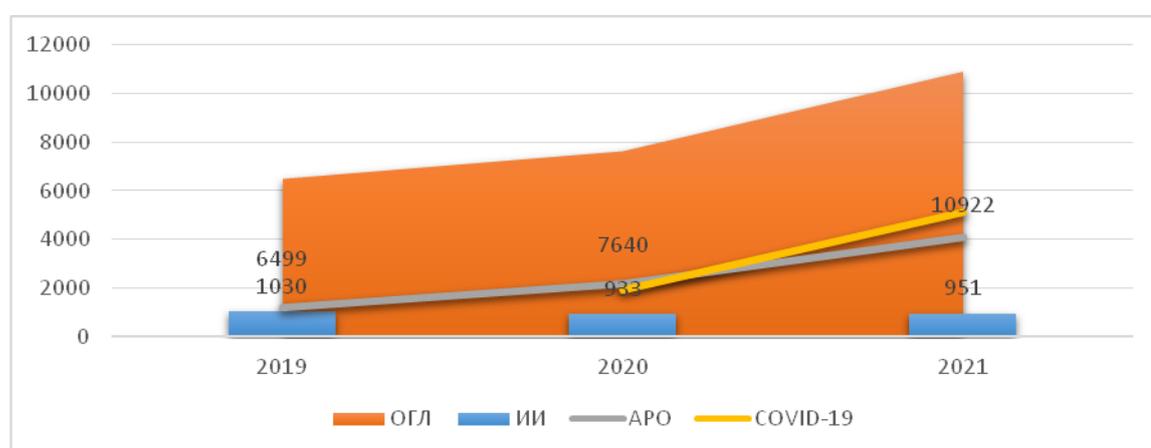


Рисунок 3 – Структура госпитальной летальности в Тверском регионе, %

Аналогичная тенденция в 2019-2021 гг. выявлена в отношении доли госпитальной летальности от ИИ, соответственно 1030 (16%), 933 (16%), 951 (21%), при неизменном преобладании доли старшего трудоспособного населения, соответственно 959 (93%), 856 (92%), 864 (91%), что связано как с ограничением коечной мощности стационарного сегмента ПСО за счет перепрофилирования в ковидные госпитали, так и с несвоевременным обращением больных ИИ за медицинской помощью из-за страха заражения коронавирусной инфекцией, в связи с чем смертность от ОНМК на дому увеличилась до 43%.

3.3. Структура заболеваемости инфекционной и неинфекционной патологии в Тверском регионе

На фоне распространения COVID-19 зарегистрировано снижение общего количества заболеваний, что было особенно выражено в 2020 году, соответственно 1571920, 1430118 и 1460009 человек, при этом значимо данная тенденция зафиксировалась среди старшего трудоспособного населения (Рисунок 4) как в абсолютных, так и относительных показателях, что с одной стороны связано с ростом смертности среди данной категории больных, с другой стороны большим организационным дисбалансом на этапе реформирования коечного фонда стационаров. При чем если в 2019 году доля заболеваемости старшего трудоспособного возраста составила 775335 (49 %), то в 2020 году его доля снизилась до 611518 (43 %), а в 2021 году до 685508 (47 %), что свидетельствует о некотором омоложении когорты больных в целом.

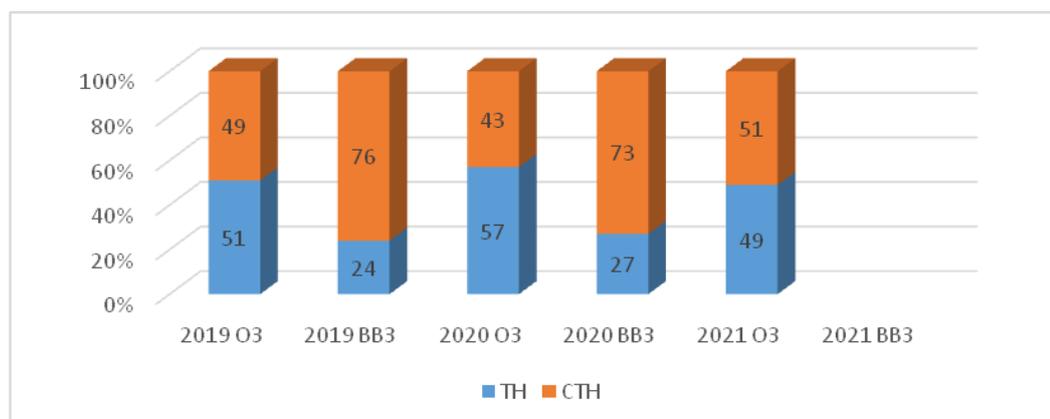


Рисунок 4 – Динамическая структура заболеваемости в Тверском регионе, %

Кроме того, замечено прогрессивное увеличение доли впервые выявленных заболеваний в 2019-2021 году, соответственно 11799 (14 %), 9195 (19 %), 8114 (18 %), среди них доля старшего трудоспособного населения, напротив, снизилась, соответственно 9013 (76 %), 6709 (73 %).

Общее число диагностированных пневмоний в 2019 году составило 6029, в 2020 году уже выросло в 3,8 раза и составило 22983, а в 2021 году в 6 раз и составило 37774 (Рисунок 5). При этом доля пожилого населения составила в 2019

году – 2725 (45 %), в 2020 году – 10044 (43 %), в 2021 – уже 22156 (59 %). Однако, если в 2019 году умерло 108 (3 %), при этом значимая доля составила среди старшего трудоспособного населения – 74 (69 %), то в 2020 году уже 214 (8 %), а доля пожилого населения составила уже 161 (75 %), а в 2021 году 244 (11 %), а доля пожилых сохранялась на прежнем уровне 180 (74 %).

При массовом распространении инфекционного процесса на фоне подтвержденных и неподтвержденных форм COVID-19 выявлен высокий его уровень среди значимой доли трудоспособного населения, при этом старшее трудоспособное население составило всего треть от общего количества инфицированных. Так больные с COVID-19 (Рисунок 5) в 2020 году составили 59824, в 2021 году его частота увеличилась вдвое и составила 124192, а старшее трудоспособное население в 2020 году составило всего 17624 (30 %), в 2021 году 44379 (36 %).

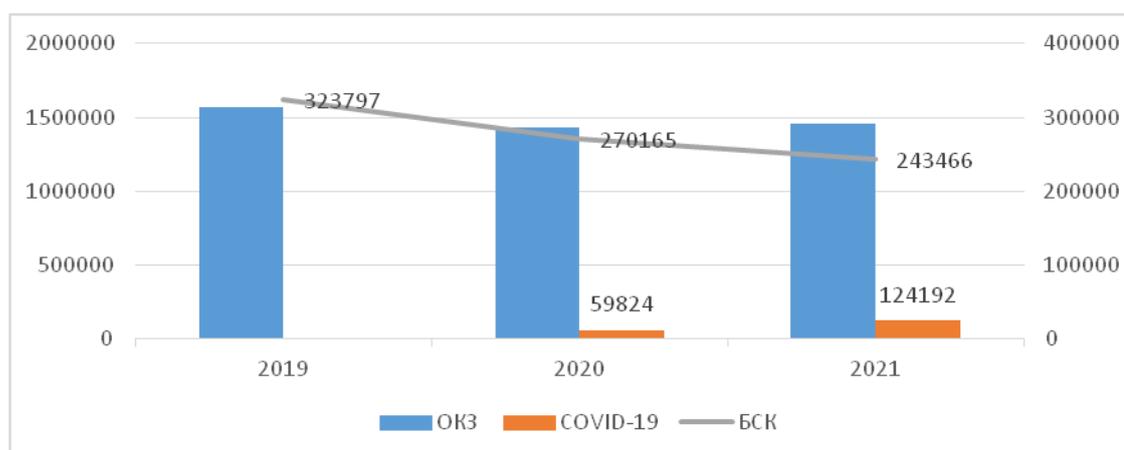


Рисунок 5 – Динамическая структура значимых заболеваний, %

Однако, очевидно, что доля случаев, потребовавших экстренной госпитализации в связи с распространением инфекционного процесса, значительно преобладает среди старшего трудоспособного населения, как и высокий уровень летальности среди этой когорты больных. Так выписано пациентов с коронавирусной инфекцией в 2020 году – 17617 (29 %), а в 2021 – их количество выросло практически вдвое и составило 37031 (30 %), среди которых старшее трудоспособное население составило, соответственно 10694 (61 %) и 22166 (60 %),

умерло соответственно 1656 (9 %), 4 695 (12 %), из которых старшее трудоспособное население составило, соответственно уже 1 346 (81 %), 4 060 (87 %).

На фоне роста числа инфекционных заболеваний в период пандемии 2019-2021 гг. в Тверском регионе наметилась, на первый взгляд, благоприятная тенденция снижения заболеваемости болезней системы кровообращения, соответственно 323797, 270165, 243466 случаев. При этом доля старшего трудоспособного населения в 2019 г. составила 229577 (71 %), 2020 г составило всего 171686 (64 %), 2021-173749 (71 %). Частота впервые выявленных заболеваний в коронавирусном периоде была сопоставима, так в 2019 году составила 35763 (11 %), 2020 г. – 27169 (10 %), 2021 г. – 28677 (12 %). При чем, если старшее трудоспособное население в 2019 г. преобладало 22376 (63 %), то в 2020 г. – его доля уменьшилась до 16 101 (59 %), а в 2021 – вообще до 15406 (54 %), что, видимо, обусловлено не только тенденцией изменения эпидемиологии БСК, но недостаточным уровнем медицинского обслуживания в этот период времени вследствие реформирования штатов основных терапевтических специальностей на борьбу с инфекционными вызовами, кроме того – с ростом общей смертности населения среди старшего трудоспособного населения.

Подтверждая общую тенденцию снижения абсолютного количества заболеваний в целом, выявлено закономерное снижение цереброваскулярных болезней I60-I69 (Рисунок 6), которое с одной стороны связано с высоким ростом смертности среди старшего трудоспособного населения, которое является целевой когортой для данной группы заболеваний, а с другой стороны- с большими организационными пробелами медицинского обслуживания населения во время эпидемии COVID-19. Болезненность цереброваскулярными заболеваниями в 2019-2021 гг. в области также прогрессивно снижалась с 85969 до 62148 и 52841. При этом среди больных ЦВЗ, по-прежнему, преобладала доля старшего трудоспособного населения, которая значимо снизилась в абсолютных значениях, но доля, которой оставалась неизменной в 2019-2021 гг. в относительных критериях и составила 73286 (85 %), 48814 (79 %), 43919 (83 %). При этом число и доля впервые выявленных случаев составили, соответственно 11799 (14 %), 9195 (19 %),

8114 (18 %). А первичная заболеваемость ЦВЗ у пожилых, аналогично, как и при БСК неуклонно снижалась и составила в 2019 г. 9013 (76 %), 6709 (73 %) и 4163 (51 %). То есть на фоне снижения абсолютного количества случаев ЦВЗ, наметилась тенденция её роста среди трудоспособного населения, что необходимо учитывать при построении программ диспансерного наблюдения.

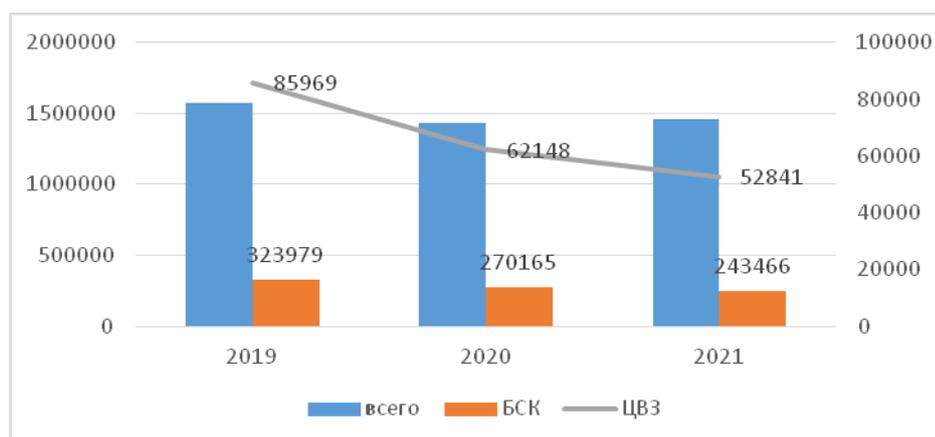


Рисунок 6 – Динамическая структура заболеваемости ЦВЗ в Тверском регионе, %

Таким образом, выявленная закономерность снижения заболеваемости неинфекционными заболеваниями, обусловленная ростом общей смертности населения Тверского региона, особенно, среди старшего трудоспособного возраста и организационными проблемами оказания медицинской помощи в период распространения пандемии COVID-19, при одновременном росте впервые выявленных заболеваний среди трудоспособного населения, свидетельствует об омоложении структуры заболеваемости населения в ковидный период. При этом зарегистрировано некоторое омоложение, и структуры цереброваскулярной патологии, как за счет увеличения доли впервые выявленных заболеваний, так и роста смертности среди старшего трудоспособного населения, которая, отчасти, связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений, наиболее тяжелым из которых является инсульт.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНСУЛЬТА В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19

4.1. Сравнительный анализ структуры ишемического инсульта в период распространения COVID-19

Подтверждением гипотезы о наличии нового патогенетического механизма формирования ОНМК в период пандемии COVID-19 является анализ частоты выявления случаев заболевания (Рисунок 7), когда на фоне общего снижения численности ОНМК с 2019 по 2021 гг. зафиксирован не только рост абсолютного количества случаев неуточненного варианта НМК, но и значимое снижение среди преобладающего нарушения мозгового кровообращения доли больных старшего трудоспособного населения.

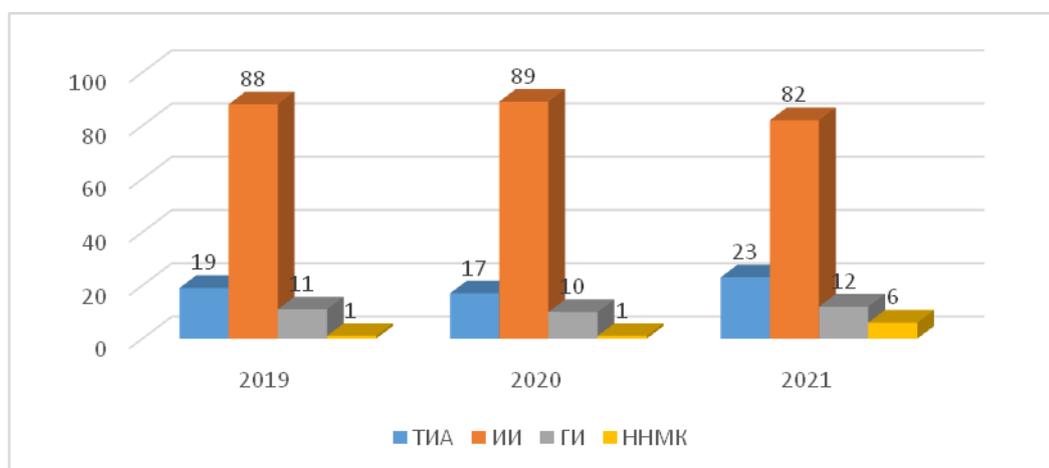


Рисунок 7 – Динамическая структура ОНМК в Тверском регионе, %

Если в 2019 году выявлено всего 9289 случаев ОНМК, из них доля ИИ составила 6640 (88 %), доля ГИ 846 (11 %), а НУНМК 60 (1 %). В 2020 году доля ОНМК снизилась до 7859, из них ИИ – 5 822 (89 %), ГИ составила 645 (10 %), НУНМК – 86 (1 %). Доля ОНМК в 2021 году составила всего 7288, из них ИИ 4638 (82 %), что могло быть связано и с тем, что страх заражения COVID-19 мог удерживать от своевременного обращения за помощью некоторых пациентов с

инсультом. При этом если в 2019 и 2020 году старшее трудоспособное население составило 5347 (81 %) и 4756 (82 %), то в 2021 году резко снизилась до 2749 (59 %). Доля ГИ составила 641 (12 %), а НУНМК увеличилась в 6 раз - 362 (6 %), при неизменном преобладании среди них старшего трудоспособного населения, соответственно 43 (72 %), 67 (78 %), 281 (78 %).

Преходящие транзиторные церебральные ишемические атаки и родственные синдромы (G45) в 2019 году составили 1743, в 2020 году снились на 33 % и составили 1306, в 2021 году – уже 1647. Из них старшее трудоспособное население в 2019-2020 году составило, соответственно 921 (53 %), 647 (50 %), а в 2021 снизилась до 548 (33 %), что косвенно является свидетельством накопленных факторов риска нового патогенетического механизма развития ОНМК независимо от возраста, и подчеркивает необходимость первичной и вторичной профилактики ССЗ среди больных трудоспособного возраста, перенесших коронавирусную инфекцию.

4.2. Особенности возрастной структуры ишемического инсульта в период распространения COVID-19

Особый интерес представляла регистрация особенностей течения ИИ в условиях распространения COVID-19. При изучении структуры ИИ по данным выписных эпикризов ПСО, выявлено, что если средний возраст больных ИИ в доковидном периоде ($n = 181$) составлял $66,1 \pm 12,2$ лет, то у больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией ($n = 179$) его уровень составил уже $70,2 \pm 13,1$ лет, что отличается от статистики некоторых публикаций о более молодом возрасте пациентов ковид-ассоциированным ИИ. Интересно, что и среди больных ИИ без коронавирусной инфекции в 2020-2022 году ($n = 363$) средний возраст был несколько выше доковидного периода $67,8 \pm 11,9$ лет.

Однако, при изучении возрастного соотношения ИИ (Рисунок 8) выявлено, что если в доковидном периоде максимальное плато распространения ИИ составляло 61-70 лет, то среди больных как ковид-ассоциированным ИИ пик

заболеваемости сместился в сторону 50-60 лет, при этом выросла и доля больных пожилого возраста после 70 лет, что свидетельствует о влиянии нейротропного постинфекционного синдрома на эпидемиологию ИИ. Аналогичная тенденция выявлена и в отношении больных с классическим течением ИИ в период распространения пандемии.

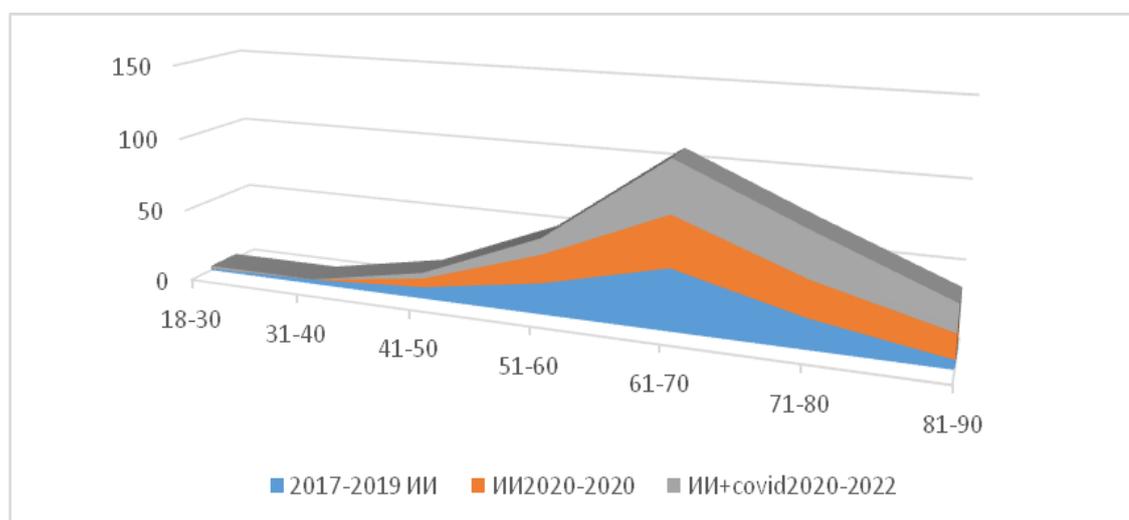


Рисунок 8 – Динамическая структура возрастного соотношения ИИ, %

4.3. Структура степени утраты способности к самообслуживанию больных ишемическим инсультом в период распространения COVID-19

При оценке степени утраты способности к самообслуживанию по шкале ШРМ выявлено, что на первый взгляд, когорта больных ИИ была сопоставима. Среди больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов его доля составила 118 (65 %), с ковид-ассоциированным ИИ – 122 (68 %), а у больных с ИИ в период пандемии- 236 (65 %), а доля ШРМ 2-3 балла традиционно составила, соответственно 63 (35 %), 57 (32 %), 127 (35 %). Однако при детальном изучении структуры ШРМ в период распространения COVID-19 среди больных ИИ наметилась неблагоприятная тенденция к увеличению доли больных с выраженным ограничением способности к самообслуживанию (Рисунок 9). Так если ШРМ 2 балла составила соответственно 18 (10 %), 20 (11 %), 54 (15 %), то наметилась тенденция к уменьшению уровня ШРМ 3 балла, соответственно 45 (25 %),

38 (21 %) и 69 (19 %) и ШРМ 4 балла, соответственно 67 (37 %), 59 (33 %) и 106 (29 %). Тогда как увеличилась доля ШРМ 5 баллов, соответственно 40 (22 %), 45 (25 %) и 109 (30 %) и ШРМ 6 баллов 11 (6 %), 17 (10 %) и 25 (7 %).

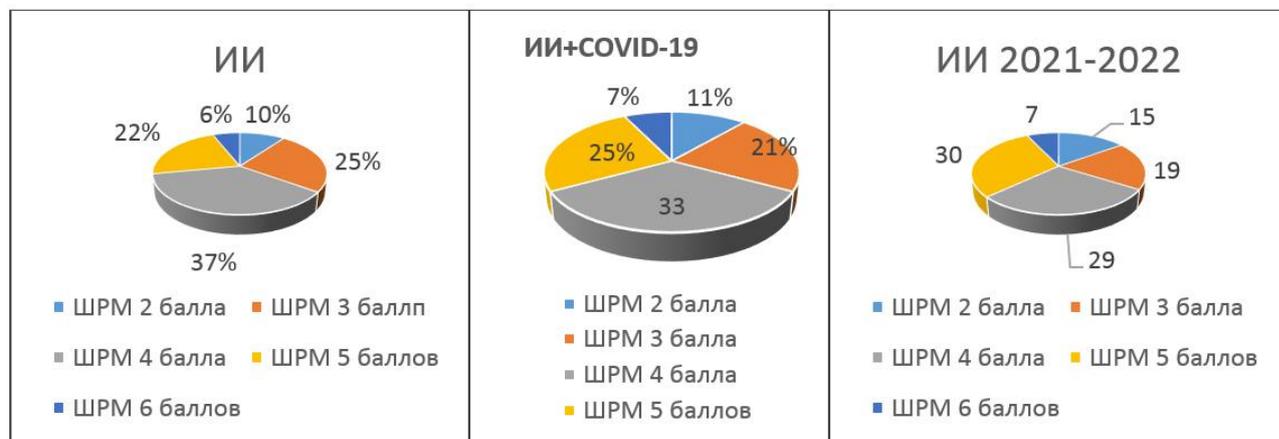


Рисунок 9 – Структура ШРМ больных ишемическим инсультом, %

Кроме того, и в доковидном периоде одной из причин наличия значимой доли пациентов с выраженными ограничениями способности к самообслуживанию в исходе острого периода ИИ была проблема территориальной разрозненности и удаленности ПСО от единственного в регионе областного реабилитационного центра (ОКЛРЦ), г Тверь, оказывающего медицинскую помощь по профилю «нейрореабилитация». Если в 2019 году его уровень составил всего 1249 (26 %), а в 2020 и 2021 году в условиях ОКЛРЦ было пролечено всего, соответственно 627 и 188 случаев ОНМК, в связи с тем, что реабилитационный центр был перепрофилирован в 2020 году в ковидный госпиталь и оказывал реабилитационную помощь только больным с коронавирусной инфекцией, что укрепило проблемы маршрутизации, территориальной удаленности ПСО районов и отсутствия преемственности на этапах МР.

Таким образом, при изучении возрастного соотношения ИИ в период распространения COVID-19 выявлено, что если в доковидном периоде максимальное плато распространения ИИ составляло 61-70 лет, то среди больных как ковид-ассоциированным ИИ, так и при классическом течении ИИ наметилась тенденция смещения пика заболеваемости в сторону 50-60 лет, однако выросла и

доля больных пожилого возраста после 70 лет, что свидетельствует о влиянии нейротропного постинфекционного синдрома на эпидемиологию ИИ. Обсуждаемый фактор «омоложения» ИИ в период распространения COVID-19, с одной стороны связан с тем, что более тяжелые возрастные пациенты с коморбидной патологией, которые являются базовым контингентом для формирования острой цереброваскулярной патологии, не доживают до этапа стационара и инструментальной верификации диагноза ОНМК, что приводит к снижению численности населения, относительному увеличению доли людей трудоспособного возраста и, соответственно, относительному повышению доли ОНМК среди этой категории населения. С другой стороны, за последние 2 года зафиксирован и абсолютный рост случаев ОНМК среди трудоспособного населения, который не связан с классическими критериями развития ИИ по классификации TOAST и требует углубленного изучения, а также учета его особенностей и особого контроля при составлении программ диспансерного наблюдения населения и вторичной профилактики ССЗ.

В связи с этим, наметившаяся в период распространения коронавирусной инфекции тенденция к увеличению когорты больных ИИ с ограничениями в способности к самообслуживанию, которые сочетались с наличием возрастнополовых особенностей, заставила более глубоко изучить нейросоматический статус больных с ковид-ассоциированным ИИ ШРМ 4-6 баллов.

ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОВИД-АССОЦИИРОВАННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕСТЬЮ ШКАЛЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МАРШРУТИЗАЦИИ 4–6 БАЛЛОВ

5.1. Демографические критерии, влияющие на степень ограничения способности к самообслуживанию у больных с ковид-ассоцированным ишемическим инсультом

С целью предотвращения прогрессирования БСК, при формировании приоритетных групп диспансерного наблюдения больных с коморбидной патологией, необходимо учитывать наличие эпидемиологических особенностей ИИ в условиях новых инфекционных вызовов, что является необходимым залогом прогнозирования групп риска формирования инвалидизирующих последствий. С этой целью была изучена степень ограничения способности к самообслуживанию больных ИИ по шкале ШРМ и исследованы её клинические проявления с целью разработки превентивных технологий амбулаторного этапа.

Выявлено, что структура степени ограничения способности к самообслуживанию по шкале ШРМ среди больных с ковид-ассоцированным ИИ была сопоставима с аналогичной когортой больных доковидного периода (Рисунок 10). При этом среди больных 1 и 2 группы преобладала ШРМ 4 балла, соответственно 114 (57 %) и 89 (55 %), реже ШРМ 5 баллов, соответственно 79 (40 %) и 69 (43 %), а ШРМ 6 баллов выявлена, соответственно у 7 (3 %) и 3 (2 %).

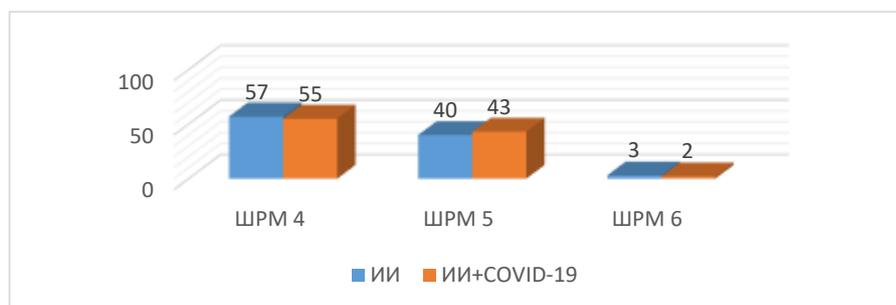


Рисунок 10 – Структура ШРМ у больных до- и ковидного периода, %

Традиционно, инсульт считается заболеванием, встречающимся среди старшей возрастной группы населения [25], что подтверждено представленными данными эпидемиологической характеристики больных ИИ в Тверском регионе. При проведении собственных исследований выборки больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов, имеющих ограничения в самообслуживании, оказалось, что средний возраст больных ИИ 1 и 2 группы составил, соответственно $65,6 \pm 10,8$ и $69,8 \pm 8,6$ лет, что отличается от статистики некоторых публикаций [44] о более молодом возрасте пациентов с ковид-ассоциированным ИИ, и может быть связано с изменением структуры возрастного-полового состава больных 2 группы.

Так оказалось, что возраст мужчин больных с ковид-ассоциированным ИИ был традиционно моложе $66,0 [59,0; 71,0]$ лет, по отношению к возрасту женщин $70,0 [65,0; 81,0]$, $p = 0,000313$ лет (Рисунок 11).

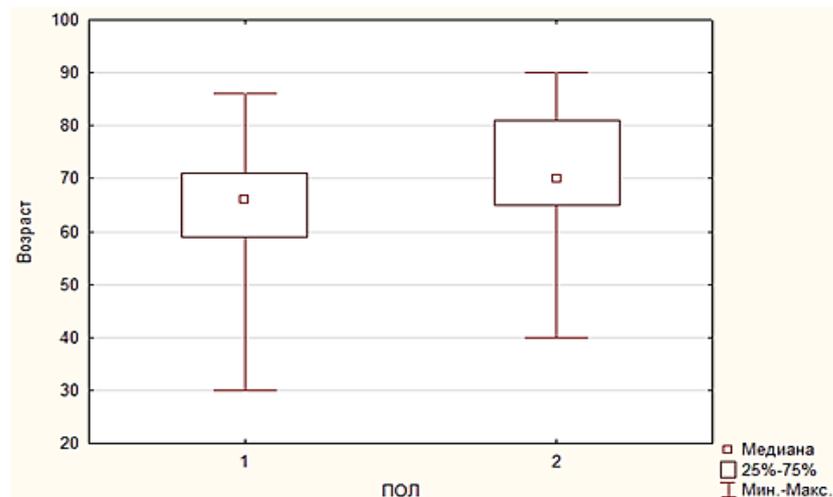


Рисунок 11 – Возрастно-половая структура больных ИИ с COVID-19 (1 – мужской пол; 2 – женский пол)

Однако несколько старше по отношению к возрастно-половой структуре больных 1 группы, соответственно $61,0 [56,0; 68,0]$ лет и $70,5 [58,5; 77,0]$, $p = 0,00029$ (Рисунок 12).

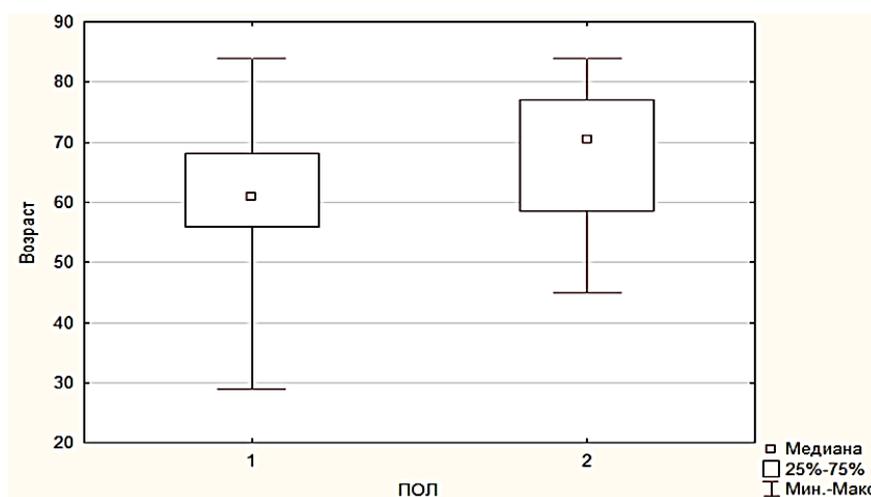


Рисунок 12 – Возрастно-половая структура больных ИИ

При этом в отличие от статистических данных полового распределения больных 1 группы (Рисунок 13), где соотношение мужского 103 (51 %) и женского пола 97 (49 %) было сопоставимым, что соотносится с данными общероссийских показателей [129], среди больных с ковид-ассоциированным ИИ значительно уменьшилась доля мужского 65 (40 %), против роста доли 96 (60 %, $p \leq 0,05$) женского населения, продолжительность жизни которого традиционно выше.

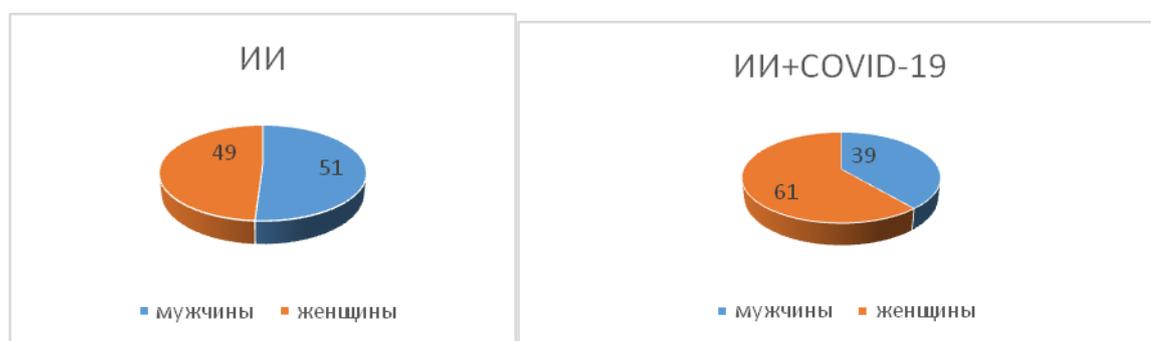


Рисунок 13 – Гендерная структура больных ИИ 1 и 2 группы, %

При изучении соотношения половых особенностей и степени ограничения способности к самообслуживанию (Рисунок 14) оказалось, что среди мужчин с ковид-ассоциированным ИИ тяжесть ШРМ была более выражена по сравнению с 1 группой. Так уровень ШРМ 4 балла составил, соответственно 64 (62 %) и 34 (52 %), ШРМ 5 баллов, соответственно 35 (34 %) и 30 (46 %), ШРМ 6 баллов, соответственно 4 (4 %) и 1 (2 %). Среди женщин его структура была

сопоставимой. Так ШРМ 4 балла составила, соответственно 50 (52 %) и 55 (57 %), ШРМ 5 баллов, соответственно 44 (45 %) и 39 (41 %), ШРМ 6 баллов, соответственно 3 (3 %) и 2 (2 %).

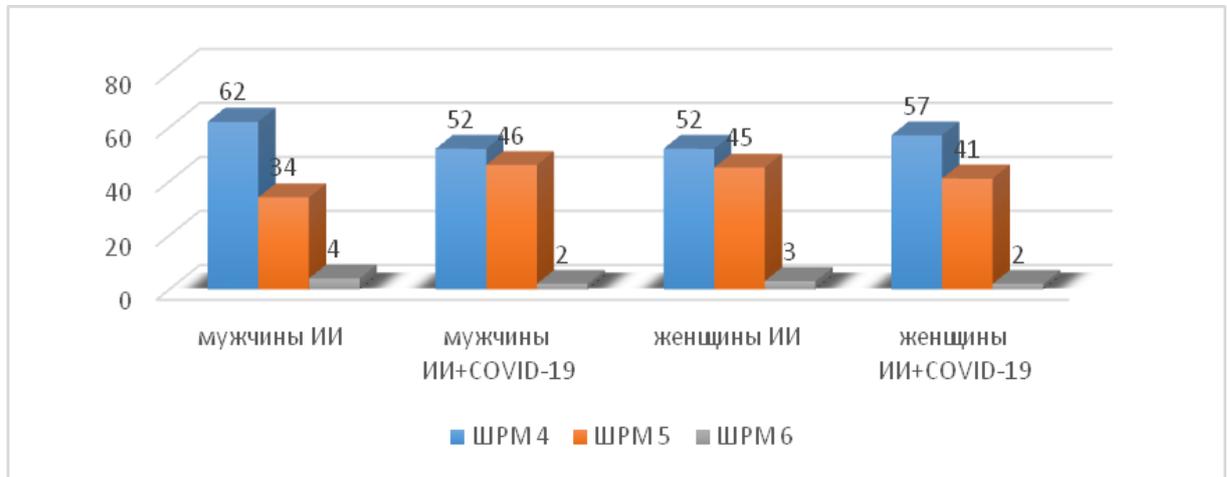


Рисунок 14 – Гендерная структура уровня ШРМ больных 1 и 2 группы, %

Исследование возрастных различий показало, что у больных ИИ 1 группы (Рисунок 15) возраст 50 лет стал зоной достоверного роста частоты ИИ. Так доля больных ИИ до 50 лет, нуждавшихся в МР 2 этапа, соответствовала 15 (8 %), их средний возраст составил $45,2 \pm 2,7$ лет, причем несколько преобладали женщины, соответственно 6 (40 %) и 9 (60 %), а их возраст составил, соответственно $41,8 \pm 1,7$ и $47,6 \pm 2,2$ лет, свидетельствуя о более молодом возрасте мужчин.

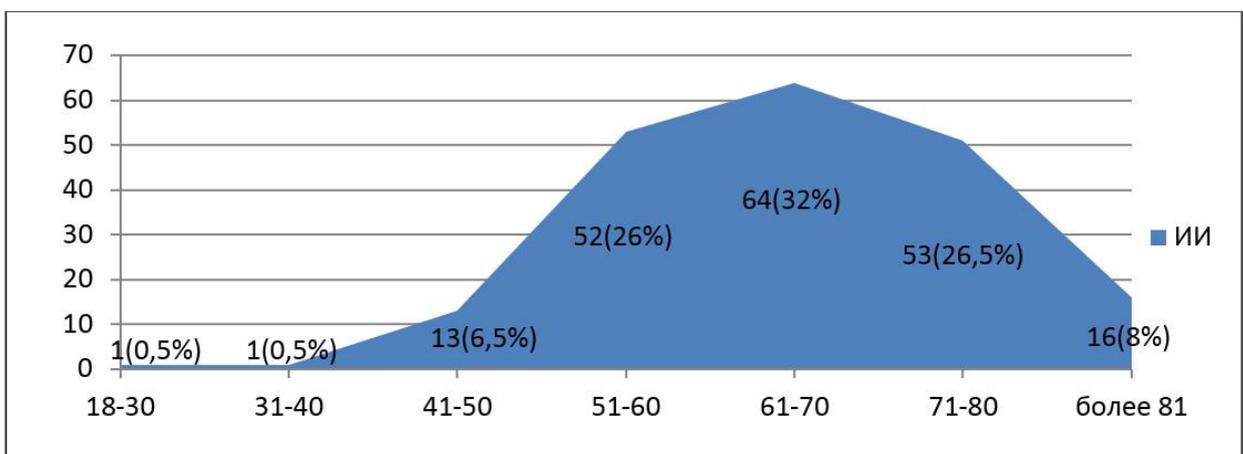


Рисунок 15 – Возрастная структура больных ИИ, %

После 50 лет частота больных, нуждавшихся в МР 2 этапа увеличилась в 12 раз и составила 185 (92 %, $p \leq 0,05$), средний возраст составил $67,2 \pm 3,6$ года, демонстрируя сопоставимую тенденцию как соотношения мужчин и женщин, соответственно 97 (52 %) и 88 (48 %), так и более молодого среднего возраста мужчин, соответственно $64,0 \pm 4,8$, женщин – $70,7 \pm 6,2$ лет, что диктует необходимость разработки профилактических программ для пациентов ИИ старше 50 лет, особенно среди мужского населения.

При изучении возрастно-половых особенностей больных 2 группы выявлена аналогичная тенденция, так пациенты моложе 50 лет составили 8 (5 %), а старшее трудоспособное население 153 (95 %, $p \leq 0,05$). Причем если среди молодых пациентов преобладали мужчины, соответственно 6 (75 %) и 2 (25 %), а возраст полов был сопоставим, соответственно $41,5 \pm 1,5$ и $42,5 \pm 1,2$ лет, то в пожилом возрасте – напротив женщины, соответственно, 59 (39 %) и 94 (61 %, $p = 0,0003$), сохраняя тенденцию более старшего возраста женщин, соответственно $68,7 \pm 3,9$ и $73,7 \pm 5,4$ лет.

Обращает на себя внимание (Таблица 1), что у больных моложе 50 лет был выявлен более неблагоприятный статус способности к самообслуживанию, что требует пристального внимания к когорте пациентов трудоспособного возраста при составлении программ диспансеризации.

Таблица 1 – Возрастная структура уровня ШРМ у больных 1 и 2 группы, абс. (%)

Больные ИИ	Возраст			
	до 50 лет		50 лет и старше	
	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 8)	1-я группа (n = 185)	2-я группа (n = 153)
ШРМ 4 балла	7 (47 %)	4 (50 %)	107 (58 %)	85 (56 %)
ШРМ 5 баллов	6 (40 %)	4 (50 %)	73 (40 %)	65 (42 %)
ШРМ 6 баллов	2 (13 %)	–	5 (2 %)	3 (2 %)

5.2. Нейровизуализационные маркеры структурных нарушений и особенности патогенетических вариантов ковид-ассоциированного ишемического инсульта

В связи с выявленными различиями структуры инсульта больных 1 и 2 группы на 1 этапе исследования было проведено изучение этиологических особенностей течения инфаркта мозга (визит 1). Для верификации типа инсульта использовали диагностические возможности стандарта ОНМК. Во всех случаях выполнялась КТ головного мозга, по результатам которого критерии острого очагового поражения головного мозга у больных 1 и 2 группы выявлены, соответственно у 118 (59 %) и 113 (70 %, $p = 0,000$) обследованных. По данным КТ головного мозга у больных с ковид-ассоциированным ИИ были выявлены очаги поражения головного мозга разной величины, однако не обнаружено четкой корреляции между размером очага и тяжестью неврологического дефицита. Нейровизуализационные признаки повторного ОНМК у больных 1 и 2 группы выявлены, соответственно у 46 (23 %) и 43 (27 %), а критерии геморрагической трансформации у больных с ковид-ассоциированным ИИ увеличились вдвое, соответственно у 9 (5 %) и 19 (12 %, $p \leq 0,05$), которые сочетались с признаками ликвородинамических нарушений в виде наружной и внутренней гидроцефалии, соответственно у 13 (7 %) и 15 (9 %) пациентов. Кроме того, нередко выявлялись перивентрикулярный отек, стертость границ между корой и белым веществом, изменения носили диффузный характер, наблюдались симметрично в обоих полушариях, первоначально локализуются вдоль боковых желудочков, распространяются перивентрикулярно. Наряду с диффузными дегенеративными процессами в белом церебральном веществе отмечаются отдельные локальные фокусы – лакунарные инфаркты. Подтверждением анамнестических данных об уже существовавшем хроническом цереброваскулярном процессе у 44 (22 %) и 98 (60 %, $p = 0,0000$) больных 1 и 2 группы были выявлены нейровизуализационные критерии ХИМ.

Анализ локализации очага ИИ (Рисунок 16) показал, что если в доковидном периоде доля поражения каротидного бассейна составила 153 (76 %), при этом соотношение заинтересованности правой и левой СМА было сопоставимо, соответственно 73 (36 %) и 80 (40 %), то среди больных с ковид-ассоциированным ИИ, доля каротидного бассейна составила уже 133 (83 %), а соотношение локализации правой и левой СМА составило, соответственно 69 (43 %) и 64 (40 %), при чем особенности коагулопатии при коронавирусной инфекции создают условия для ОНМК в основе которых лежит тромботическая окклюзия крупной артерии, не связанная с атеротромбозом, что подтверждено данными патоморфологического исследования, а следовательно, имеет оригинальный патогенез и совершенно другую этиологию.

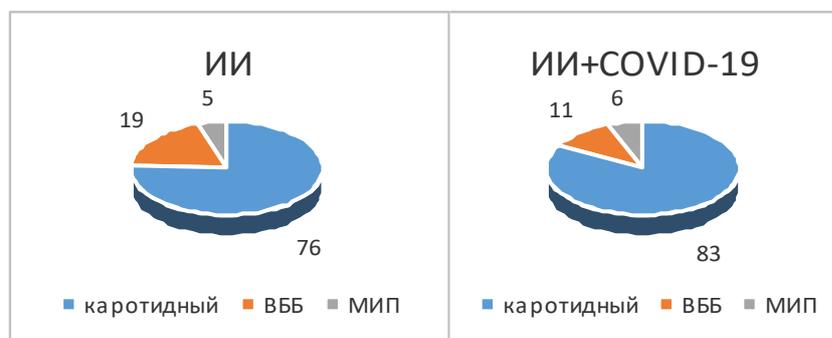


Рисунок 16 – Локализация ИИ, %

Поражение ВББ в до- и ковидном периоде, составило соответственно 38 (19 %) и 17 (11 %), а мультиинфарктное поражение было сопоставимо и составило, соответственно 10 (5 %) и 10 (6 %). Кроме того, выявлено достоверное увеличение доли заинтересованности каротидного бассейна у больных ИИ с артропатией в доковидном периоде 56 (88 %), по отношению к больным без её проявлений-91 (71 %, $p = 0,002$, точный критерий Фишера, 11,753).

В настоящее время общепризнанной классификацией патогенетических подтипов ишемического инсульта является классификация TOAST (Рисунок 17). Выделяют пять патогенетических подтипов ишемического инсульта, которые у больных ИИ доковидного периода распределились следующим образом: атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий) составил

103 (51 %), кардиоэмболический – 32 (16 %), лакунарный (вследствие окклюзии перфорантной артерии) – 16 (8 %), инсульт другой установленной этиологии – 24 (12 %) и инсульт неустановленной этиологии 26 (13 %).

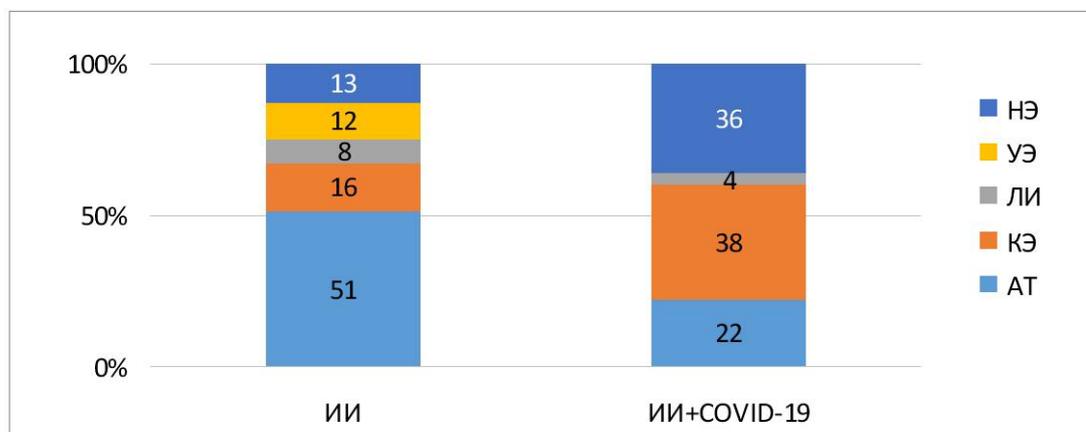


Рисунок 17 – Патогенетические варианты ИИ больных 1 и 2 группы, %

При оценке аналогичной когорты больных ковид-ассоциированным ИИ оказалось, что доля кардиоэмболического варианта составила уже 60 (37 %, $p \leq 0,05$), при одновременном росте неуточненных форм ИИ 59 (36 %, $p \leq 0,05$). При чем у больных 1 группы доля кардиоэмболического варианта была выявлена чаще среди женщин 19 (20 %), чем мужчин 13 (13 %), равно как среди больных 2 группы, соответственно 43 (27 %, $p \leq 0,05$) и 18 (11 %, $p \leq 0,05$).

5.3. Особенности основных факторов риска ковид-ассоциированного ишемического инсульта

Подавляющее число больных ИИ имели сердечно-сосудистые факторы риска или их комбинацию. Патогенетическими предпосылками развития инсульта является сочетание церебрального атеросклероза, снижение резерва цереброваскулярной реактивности на фоне некорректируемой артериальной гипертензии. Среди основных фоновых заболеваний, которые являясь факторами риска, утяжеляют тяжесть течения инсульта, при этом объясняя патогенетические механизмы формирования ОНМК, наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия, которая у больных с ШРМ 4-6 баллов выявлена абсолютно у всей

больной ИИ 200 (100 %), что несколько противоречит общепринятой статистике эпидемиологии ОНМК в целом, тогда как у больных 2 группы – у 153 (95 %). При этом предельные цифры АД больных ИИ 1 и 2 группы составили, соответственно $182,1 \pm 3,4/99,9 \pm 1,8$ и $183,6 \pm 2,9/101,7 \pm 1,8$ мм рт ст.мм рт ст, что свидетельствует не только о низкой приверженности больных ЦВЗ к медикаментозной терапии АГ, но и высоком риске тяжелых инвалидизирующих последствий инсульта на фоне некорректируемой АГ.

Комбинация инсульт и COVID-19 подвергает выживших большому риску развития долгосрочных неврологических последствий, либо усугубляя ранее существовавшее неврологическое расстройство, либо инициируя новое. Особое место у больных 1 и 2 группы занимает предшествовавшая ранее диагностированная хроническая ЦВБ, соответственно 143 (72 %) и 104 (65 %), в виде хронической ишемии головного мозга или гипертонической энцефалопатии, которая, несомненно, значительно повышает риск развития ОНМК.

Аналогично структуре факторов риска и фоновых заболеваний, влияющих на прогноз течения основного заболевания больных 1 группы, среди больных ковид-ассоциированным ИИ вторым по частоте выявления выявлен системный атеросклероз, признаки которого были более распространены не только в отношении заинтересованности сосудов БЦА уже у 96 (82 %, $p \leq 0,01$) против 138 (69 %) больных 1 группы, который и сочетался с поражением сосудов сердца уже у 84 (72 %, $p \leq 0,01$, $p = 0,0001$) против 50 (25 %), а также сосудов нижних конечностей – у 16 (14 %) против 22 (11 %) по данным ультразвукового сканирования различных сосудистых бассейнов.

Среди больных с ковид-ассоциированным ИИ преобладали пациенты, которым диагностирован гемодинамически незначимый стеноз экстракраниальных ветвей дуги аорты 71 (61 %, $p \leq 0,01$, $p = 0,0005$) против 81 (41 %) доковидного периода, гемодинамически значимое поражение – у больных 1-2 группы было сопоставимым, соответственно 57 (28 %) и 32 (27 %), равно как и доля больных с окклюзией сосуда, соответственно 16 (8 %) и 7 (6 %). Однако анализ атеросклеротического поражения БЦА у больных с ковид-

ассоциированным ИИ среди мужчин по сравнению с женщинами зафиксировал преобладание гемодинамически значимых форм, соответственно 13 (31 %, $p \leq 0,05$) и 12 (16 %), тогда как среди больных 1 группы данное соотношение было заметно меньше, соответственно 19 (18 %) и 21 (22 %). Кроме того, среди больных 2 группы значимо чаще выявлены малые аномалии развития сосудов, соответственно 75 (64 %, $p \leq 0,01$, $p = 0,0000$) и 18 (9 %) больных.

Однако, несмотря на такое значимое поражение сосудистых бассейнов при изучении характера липидного профиля оказалось, что уровень холестерина общего плазмы крови среди больных 1-2 группы находился в пределах нормальных значений и составил, соответственно $4,8 \pm 0,4$ и $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л, а его уровень выше 6,0 ммоль/л выявлен только, соответственно у 11 (6 %) и 22 (19 %, $p \leq 0,01$, $p = 0,0004$) больных с признаками гемодинамически значимого стеноза БЦА. Однако уровень ЛПНП составил, соответственно $3,3 \pm 0,01$ и $3,1 \pm 0,02$ ммоль/л, что в 2 раза превышает целевые уровни ХС-ЛПНП для пациентов с очень высоким риском ССЗ. ЛПВП составила, соответственно $0,95 \pm 0,01$ и $1,24 \pm 0,02$ ммоль/л, что ниже целевых уровней как для мужчин, так и женщин. А вот уровень ТГ был на уровне, соответственно $1,35 \pm 0,2$ и $1,24 \pm 0,02$ ммоль/л, что укладывается в целевые значения. Парадоксальное выявление нормальных значений уровня общего холестерина плазмы крови при наличии повышенного уровня атерогенных компонентов липидного спектра и признаков атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов по данным УЗДГ, может иметь диагностическое значение, а также явиться дополнительным пунктом рекомендаций для специалистов терапевтического звена о недопустимости изолированного исследования уровня холестерина общего плазмы крови для принятия решения о назначении или коррекции гиполипидемической терапии.

Согласно протоколам УЗДГ венозной системы сосудов нижних конечностей у 49 (42 %) больных 2 группы выявлены признаки хронической венозной недостаточности, что выше её уровня 1 группы 62 (31 %), а признаки венозного тромбоза магистральных сосудов выявлены соответственно у 15 (13 %) против

14 (7 %) 1 группы, тогда как признаки тромбоза суральных вен у 25 (21 %, $p = 0,0001$), что достоверно выше уровня доковидного периода 12 (6 %) и требует пересмотра диагностического стандарта клинических рекомендаций в отношении обязательного выполнения УЗДГ сосудов н/конечностей у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов.

Кроме системного атеросклероза с высокой частотой встречались заболевания сердца с высоким эмбологенным потенциалом среди которых у 50 (43 %, $p \leq 0,01$) больных с ковид-ассоциированным ИИ против 58 (29 %) 1 группы больных выявлены признаки персистирующей и пароксизмальной форм фибрилляции предсердий. В генезе кардиоэмболического варианта главенствующая роль принадлежит поступлению в сосудистую сеть головного мозга эмболического материала из камер сердца при эндотелиальном воспалении, нарушении сократительной способности миокарда, тахисистолической форме мерцательной аритмии [41, 66, 128]. При этом также, как и в доковидном периоде распространенность фибрилляции предсердий преобладала среди женщин 36 (48 %) по сравнению с мужчинами 14 (33 %), а в доковидном периоде ее распространенность была значимо меньше, соответственно 38 (39 %, $p \leq 0,05$) и 20 (19 %), особенно среди мужчин. Уровень хронических форм ИБС у больных до- и ковидного периода, была сопоставима, соответственно 53 (27 %) и 35 (22 %) обследованных, а формы, осложненные ПИКС – у 31 (16 %) и у 19 (12 %). Заболевания с критериями ХСН 1-3 стадии выявлены, соответственно у 72 (36 %) и 61 (38 %).

У четверти обследованных больных до- и ковидного периода по данным ЭКГ, соответственно 47 (24 %) и 43 (27 %) зарегистрированы признаки фибрилляции предсердий, а также у половины больных ИИ с COVID-19 регистрировались нарушения процесса реполяризации или признаки очаговой ишемии миокарда 75 (47 %, $p \leq 0,05$), что значимо чаще по сравнению с больными 1 группы 72 (36 %) и требует особого внимания при составлении активных дозированных нагрузочных процедур для больных с ковид-ассоциированным ИИ. Кроме того, выявлена зависимость между наличием артопатии и частотой прогрессирования нарушений реполяризации у больных 1 группы, соответственно 32 (45, $p \leq 0,05$ %) и 40 (31 %),

что необходимо учитывать при составлении активных дозированных нагрузочных реабилитационных процедур у больных ИИ.

Данные ЭКГ больных ИИ 1 и 2 группы сопровождались, согласно протоколам УЗИ сердца, признаками ГЛЖ сопоставимой степени выраженности, соответственно у 80 (68 %) и у 111 (69 %) и нарушениями диастолической функции ЛЖ 57 (29 %) и 103 (64 %, $p \leq 0$, $p = 0,000$). Закономерно, что средний уровень фракции выброса левого желудочка у больных 1-2 группы составил, соответственно $52,5 \pm 3,5$ % и $46,9 \pm 2,1$ %.

Кроме того, у больных 2 группы зарегистрировано замедление релаксации левого желудочка 60 (37 %), поражения левого предсердия в виде снижения глобального продольного стрейна – меньше 20 %-у 43 (27 %). А признаки повышения давления в лёгочной артерии у больных 1-2 группы выявлены, соответственно у 17 (9 %) и у 62 (39 %, $p = 0,0000$). Признаки пристеночного тромбообразования выявлены у 2 (2 %) и 8 (5 %), что коррелировало с наличием признаков фибрилляции предсердий.

Соматическое обследование и данные аутопсии свидетельствуют о максимальной представленности этих форм патологии у инфицированных COVID-19 больных с летальным исходом. Опасное инфекционное заболевание способствует развитию и других вариантов ИИ, однако большая доля недиагностированного источника развития ОНМК диктует необходимость уточнения патогенетических механизмов развития ковид-ассоциированного ИИ.

5.4. Клинико-лабораторные особенности структуры факторов риска ковид-ассоциированного ишемического инсульта

По данным литературы трансэндотелиальный путь проникновения вируса COVID-19 сопровождается выраженной системной воспалительной реакцией, вторично поражающей структуры нервной системы из-за нарушения макро- и микроциркуляции, что подтверждено данными по исследованию уровня СРБ как маркера неспецифического острого воспалительного ответа. Так у больных 1-2

группы его уровень составил, соответственно $14,5 \pm 0,3$ и $24,5 \pm 1,1$, $p \leq 0,05$ мг/л, причем среди женщин 2 группы он был выше $27,9 \pm 3,2$, $p \leq 0,05$ мг/л, по сравнению с мужчинами $19,7 \pm 1,7$ мг/л. Кроме того среди больных 2 группы выявлена корреляция между уровнем СРБ и глубиной когнитивных нарушений по шкале MMSE. Так у больных с УКН его уровень составил $25,7 \pm 2,9$ мг/л, а при ЛКН- $18,4 \pm 2,5$ мг/л, которое длительно сохранялось на протяжении раннего восстановительного периода, как проявление формирования неспецифического воспаления.

Отсроченными механизмами очагового ишемического повреждения головного мозга, которые развиваются при ишемии на 3-5-е сутки, являются: локальная воспалительная реакция, иммунное воспаление в оболочках и сосудах мозга, нарушения микроциркуляции, повреждение гематоэнцефалического барьера, апоптоз клеток. Апоптоз рассматривают как процесс запрограммированной асинхронной гибели клеток, обеспечивающей физиологическое равновесие и генетическую стабильность организма.

Анализ маркеров активности иммунопатологического воспаления показал, что степень воспалительной реакции коррелирует с наличием обще-инфекционного синдрома и нарастает среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. При исследовании иммунологических факторов апоптоза ИИ больных 1 и 2 группы выявлено, что количество TRAIL в сыворотке крови составил, соответственно $125,1$ [$117,0$; $131,0$] и $112,0$ [$109,0$; $121,0$], $p \leq 0,05$, пг/мл, а уровень трансмембранного sCD 95, соответственно $396,0$ [$391,2$; $407,0$] и $415,2$ [$398,0$; $425,0$], $p \leq 0,01$, пг/мл, что является подтверждением запуска каскада иммунопатологического воспаления с элементами апоптоза в обеих группах, и особенно выражено среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. У больных 1 группы при изучении закономерностей формирования иммунопатологического воспаления выявлена обратная корреляция между уровнем TRAIL и ШРМ (коэффициент корреляции Спирмена равен $-0,71$, значим на уровне $p < 0,05$). Так оказалось, что у больных с выраженными ограничениями в самообслуживании выявлены наиболее низкие его показатели, а с более легкими ограничениями-наиболее высокие уровни, что может служить прогностическим маркером способности к восстановлению больных ИИ. Аналогичная тенденция

выявлена среди больных с коронавирусной инфекцией (коэффициент корреляции Спирмена равен $-0,79$, значим на уровне $p < 0,05$).

Помимо непосредственного влияния вируса COVID-19 на эндотелий сосудистой стенки, он может быть ассоциирован с развитием воспаления вследствие цитокинового шторма и формирования коагулопатии. При этом уровень тромбоцитов у больных с ковид-ассоциированным ИИ был несколько ниже $226,9 \pm 1,3 \cdot 10^9/\text{л}$ против больных 1 группы $239,9 \pm 2,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Кроме того их уровень у мужчин ИИ 2 группы был выше $232,3 \pm 2,7 \cdot 10^9/\text{л}$ по сравнению с женщинами $204,5 \pm 2,9 \cdot 10^9/\text{л}$. Аналогичная тенденция выявлена у больных 2 группы с когнитивными нарушениями по шкале MMSE, уровень тромбоцитов был заметно выше у больных с УКН – $230,6 \pm 4,2 \cdot 10^9/\text{л}$, а с ЛКН – $212,2 \pm 2,8 \cdot 10^9/\text{л}$.

Уровень D-димера, который считается наиболее надёжным биомаркером гиперкоагуляции, у больных 1-2 группы составил, соответственно $0,44 \pm 0,02$ и $0,78 \pm 0,01$ мкг/мл, и связан с системной воспалительной реакцией, индуцированной инфекцией, с эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом, а также с органной недостаточностью, что может объяснить инсульт в результате окклюзии крупных сосудов у молодых людей без факторов риска сосудистых заболеваний. Скрининговая коагулограмма демонстрирует увеличение концентрации фибриногена, соответственно $2,6 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,1$ г/л, при этом уровень МНО составил соответственно $1,1 \pm 0,02$ и $1,3 \pm 0,01$, АЧТВ, соответственно $29,2 \pm 2,6$ и $35,2 \pm 3,5$ с. Уровень ПТИ у больных ИИ до- и ковидного периода составил, соответственно $86,8 \pm 3,2$ и $72,9 \pm 2,6$ %.

У преобладающего большинства пациентов 2 группы (Рисунок 18) коронавирусная инфекция проявлялась поражением легочной ткани от 10 % до 50 % по данным КТ грудной клетки. При анализе тяжести течения коронавирусной инфекции легкое течение зарегистрировано у 48 (30 %), средней степени тяжести – у 29 (18 %), а признаки 2-стороннего поражения – у 84 (52 %), которое в 2 раза чаще встречалось среди женщин 55 (65 %, $p \leq 0,05$) по сравнению с мужчинами 29 (35 %). У пациентов с верифицированной пневмонией, вызванной COVID-19, имеются

признаки активности системного инфекционно-воспалительного процесса с вовлечением дыхательной системы, которые, вероятнее всего, определяют особенности течения инсульта. По данным КТ была выявлена характерная для COVID-19 рентгенологическая картина одно или двусторонних изменений легких по типу «матового стекла». Преобладающие изменения легочной ткани отражают значительное вовлечение с двух сторон, однако убедительного влияния на течение инсульта не установлено. При этом отмечалась диссоциация между клинической и рентгенологической картинами, пациенты не имели признаков выраженной дыхательной недостаточности, требовавшей инвазивной вентиляции легких. При чем анализ историй болезни больных с ковид-ассоциированным ИИ с признаками формирования пневмонии при выписке показал, что нередко – у 50 (32 %) больных в отсутствии респираторных симптомов при поступлении в ПСО, на КТ грудной клетки уже регистрировались признаки гипостатических или ретикулярных изменений легочной ткани, которые расценивались как неспецифические возрастные изменения, на базе которых впоследствии сформировались одно-или двусторонняя пневмонии, поэтому пациенты не были своевременно изолированы и маршрутизированы в ковидный госпиталь, что в условиях новых инфекционных вызовов требует особого внимания со стороны специалистов лучевой и лабораторной диагностики для более детального скрининга этой категории больных. Заболевания бронхолегочной системы в виде ХОБЛ, хронического бронхита курильщика или пневмонии у больных 1 группы выявлены у 14 (7 %) больных. При этом средний уровень лейкоцитов у пациентов 2 группы составил $7,2 [5,9; 8,5] \cdot 10^9/\text{л}$, против $8,8 [6,3; 12,0] \cdot 10^9/\text{л}$ ($p = 0,00006$) – 1 группы.

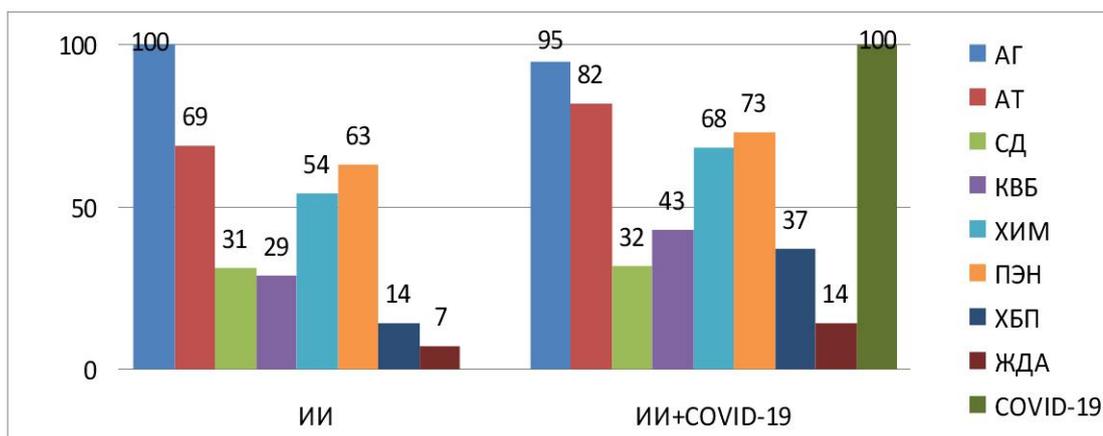


Рисунок 18 – Структура факторов риска, %

При этом у больных 1 группы уровень СОЭ составил 14,0 [8,0; 20,0]) мм\ч, а у больных 2 группы – 18,0 [10,0; 30,0]) ($p \leq 0,05$) мм/ч (Рисунок 19).

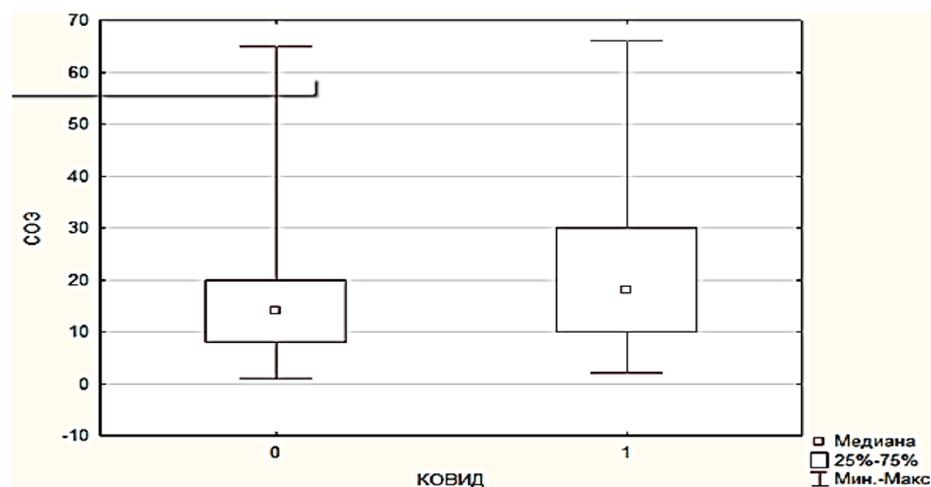


Рисунок 19 – Структура уровня СОЭ у больных ИИ до- и ковидного периода (0 – доковидный период; 1 – ковидный период)

Если у больных ИИ 1 группы психоэмоциональное напряжение как один важных провокаторов гемодинамической напряженности, предшествовавшей развитию ОНМК, по данным анамнестического опроса зарегистрирован у 96 (48 %) пациентов, то у больных с ковид-ассоциированным ИИ – у 85 (73 %, $p \leq 0,05$). А по данным специализированных опросников на момент выписки из стационара все больные до- и ковидного периода, соответственно 200 (100 %) и 161 (100 %) обследованных имели признаки тревожно-депрессивных нарушений разной степени выраженности как ситуационно обусловленного, так и личностного характера в связи с наличием не только ограничения способности к

самообслуживанию до уровня ШРМ 4-6 баллов на фоне ИИ, но и в связи с влиянием инфекционного процесса на функционирование ЦНС, что необходимо учитывать при составлении индивидуальных лечебно-реабилитационных программ, и требует медикаментозной и немедикаментозной коррекции еще на этапе острого периода ОНМК, так как значимо влияет на мотивацию пациентов к восстановлению и требует на амбулаторном этапе обязательного привлечения медицинских психологов.

Среди метаболических нарушений у больных 1-2 группы частота ожирения была сопоставима, соответственно у 44 (22 %) и 37 (23 %), равно как и сахарного диабета, соответственно у 62 (31 %) и у 51 (32 %). При этом среди них уровень глюкозы крови составил, соответственно 5,3 [4,8; 6,3] и 5,9 [5,3; 7,4], $p \leq 0,05$ ммоль/л (Рисунок 20). Частота гипергликемии чаще выявлена у больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно у 60 (30 %) и 62 (39 %) обследованных. Её частота у больных 1 группы чаще выявлена среди женщин 35 (36 %), чем среди мужчин 27 (26 %). При чем среди женщин её уровень был достоверно выше 5,6 [4,9; 7,0], $p \leq 0,01$ мМоль/л, чем у мужчин 5,2 [4,7; 5,9] мМоль/л. У больных 2 группы также частота гипергликемии была выше среди женщин 39 (24 %, $p \leq 0,05$) по сравнению с мужчинами у 23 (14 %), а уровень гликемии уже составил, соответственно 7,0 [6,4; 8,4] и 6,4 [5,9; 7,1] мМоль/л.

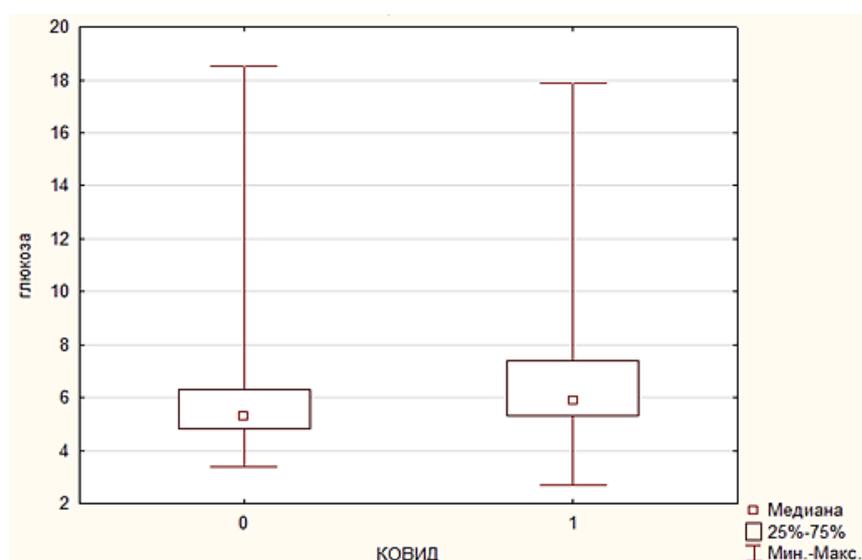


Рисунок 20 – Структура гипергликемии у больных ИИ до- и ковидного периода (0 – доковидный период; 1 – ковидный период)

Заболевания мочевыделительной системы в виде хронического пиелонефрита или гломерулонефрита, инфекции мочевыводящих путей выявлены у 56 (35 %, $p \leq 0,01$, $p = 0,0000$) больных 2 группы против 28 (14 %) 1 группы. Средний уровень креатинина крови в 1-2 группе составил, соответственно 92,0 [77,0; 107,0] и 97,4 [83,0; 108,5] мкмоль/л. Кроме того его уровень у больных ИИ был выше среди мужчин 96,0 [89,0; 114,0], $p \leq 0,01$) по сравнению с женщинами 88,0 [81,0; 106,0] мкмоль/л. А у больных 2 группы его уровень превышал значения 1 группы у мужчин и женщин, составляя соответственно 102,3 [96,0; 121,0], и 93,2 [86,0; 112,0] мкмоль/л. Уровень белка у больных с ковид-ассоцированным ИИ составил $69,4 \pm 5,8$ г/л, а мочевой кислоты $364,1 \pm 12,2$ мкмоль/л. При этом её уровень был выше среди мужчин $392,7 \pm 11,6$ по сравнению с женщинами $348,5 \pm 9,4$ мкмоль/л.

Дополнительное отягощающее воздействие ишемии связано с гемолитическим механизмом. Повреждение альвеолоцитов макрофагами приводит к продукции антител и вирусных неструктурных белков, которые воздействуют на эритроциты, вызывая гемолиз. Продукты гемолиза, повышение содержания железа в плазме приводят к гипоксии, ацидозу и, обладая высокой токсичностью, играют значительную роль в эскалации патологического процесса и ухудшении прогноза [34, 35]. Признаки железодефицитной анемии выявлены у 21 (13 %) больных 2 группы против 13 (7 %) 1 группы. Уровень сывороточного железа у больных 1-2 группы составил, соответственно $14,5 \pm 0,6$ и $12,3 \pm 0,4$ мкмоль/л. При этом его уровень закономерно выше был среди мужчин, $14,7 \pm 0,8$, по сравнению с женщинами $10,9 \pm 0,5$ мкмоль/л 2 группы.

Средний уровень эритроцитов больных 1 и 2 группы составил, соответственно 4,5 [4,17; 4,88] и 4,6 [4,3; 5,2] $\cdot 10^{12}$ /л. При чем его значение среди мужчин 1 группы было значимо выше 4,6 [4,3; 5,0], $p = 0,008$) по отношению к женщинам 4,345 [4,1; 4,7] $\cdot 10^{12}$ /л.

Уровень гемоглобина крови у больных 1-2 группы составил, соответственно 136,6 [129,0; 149,0] г/л и 146,0 [131,0; 153,0] ($p \leq 0,05$) г/л (Рисунок 21, 22), а соотношение среди мужчин и женщин больных ИИ доковидного периода

закономерно составило, соответственно 143,0 [133,0; 156,0] ($p = 0,00000$) и 131,0 [120,0; 139,0] г/л. Его соотношение среди мужчин и женщин у больных с ковид-ассоциированным ИИ составило, соответственно 149 [141; 161,0] ($p \leq 0,01$) и 138 [129,5; 149,0] г/л.

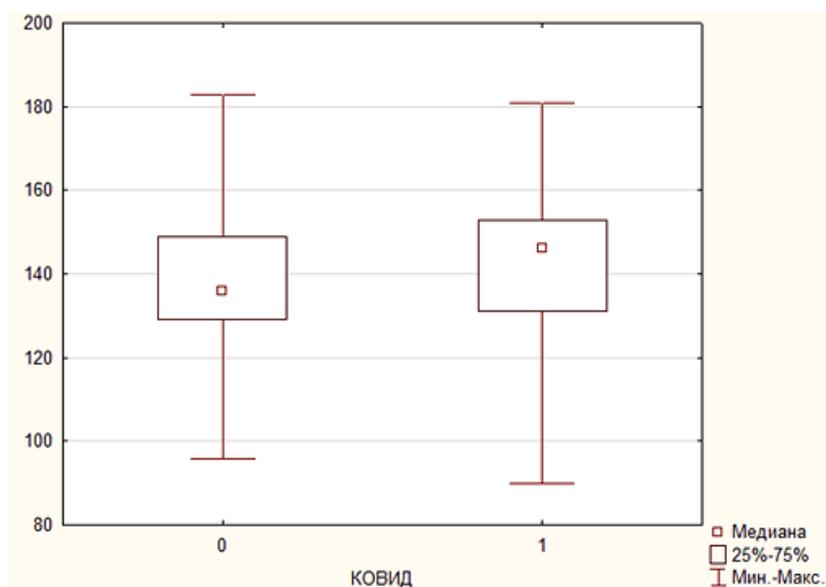


Рисунок 21 – Гендерная структура уровня гемоглобина у больных ИИ (0 – доковидный период; 1 – ковидный период)

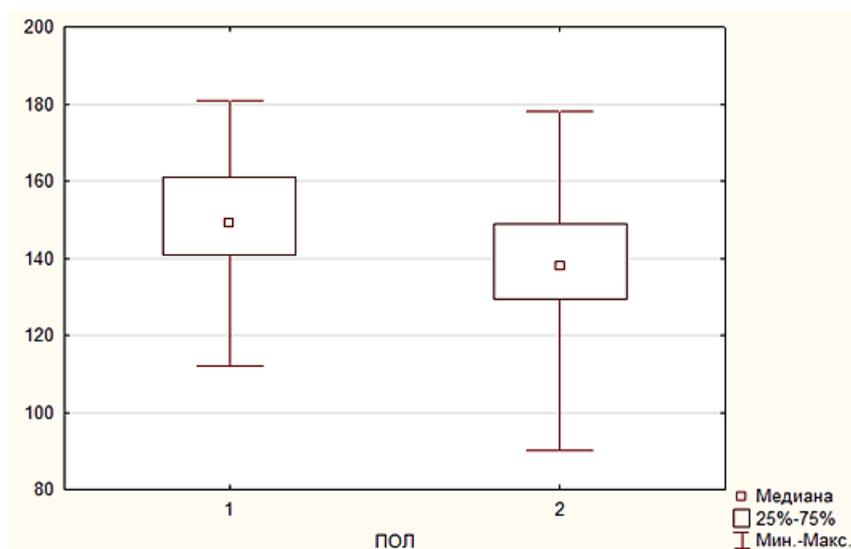


Рисунок 22 – Гендерная структура уровня гемоглобина у больных с ковид-ассоциированным ИИ

Средовые факторы, связанные с курением, составили, соответственно 42 (21 %) и 27 (23 %), употреблением алкоголя, соответственно 36 (18 %) и 25 (21 %). Признаки заинтересованности гепатобиллиарной системы у больных ИИ в виде наличия жирового гепатоза, хронического холецистита или гепатита по данным УЗИ брюшной полости выявлены у 42 (21 %) и у 35 (30 %), при этом уровень трансаминаз составил, соответственно АСТ $24,7 \pm 1,2$ и $33,9 \pm 1,4$ Ед/л, АЛТ $23,7 \pm 1,6$ и $29,2 \pm 1,9$ Ед/л, билирубина $12,8 \pm 0,6$ и $15,7 \pm 0,7$ мкмоль/л. Уровень щелочной фосфатазы у больных 2 группы составил $253,3 \pm 12,1$ Ед/л, значение которой было выше среди женщин $260,6 \pm 11,6$, чем у мужчин $244,2 \pm 13,1$ Ед/л.

Таким образом, патогенез ковид-ассоциированного ИИ реализуется опосредованно через системную воспалительную реакцию и прокоагулянтную активность, которые вызывают нарушения микро- и макроциркуляции в органах-мишенях, что накладывает отпечаток на структуру его патогенетических вариантов в виде роста доли кардиоэмболического и неуточненного варианта. Выявленные возрастно-половые особенности, в виде преобладания женского населения над мужским, оказывают влияние на эпидемиологические и клинические характеристики ковид-ассоциированного ИИ, что требует учета при составлении приоритетных групп диспансерного наблюдения больных ЦВЗ.

Предикторами развития осложнений ССС, регистрируются пожилой возраст, патология сердца, нестабильность системной гемодинамики, наличие признаков иммунопатологического воспаления и системного атеросклероза на фоне нормальных значений уровня общего холестерина плазмы крови, что может иметь диагностическое значение и явиться дополнительным пунктом клинических рекомендаций для специалистов терапевтического звена о недопустимости изолированного исследования уровня холестерина общего плазмы крови для принятия решения о назначении или коррекции гиполипидемической терапии. А зарегистрированный рост признаков хронической венозной недостаточности (ХВН) сосудов нижних конечностей, в том числе тромбоза суральных вен, требует внесения в диагностический стандарт клинических рекомендаций обязательного

выполнения УЗДГ сосудов нижних конечностей у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов в условиях новых инфекционных вызовов.

Данные этиопатогенетической структуры ишемического повреждения головного мозга свидетельствуют о том, что около половины ОНМК являются тромботическим или эмболическим осложнением атеросклеротического процесса, при этом важен факт наличия и выраженности уже сформированных структурных изменений головного мозга вследствие хронической ЦВБ. Особенности коагулопатии при коронавирусной инфекции создают условия для ОНМК в основе которых лежит тромботическая окклюзия крупной артерии, не связанная с атеротромбозом, что имеет оригинальный патогенез и этиологию, однако, не обнаружено четкой корреляции между размером очага и тяжестью неврологического дефицита.

У пациентов с верифицированной пневмонией, вызванной COVID-19, имеются признаки активности системного инфекционно-воспалительного процесса, которые определяют особенности течения инсульта, однако, не обнаружено четкой корреляции между объемом поражения легочной ткани и выраженностью неврологического дефицита. При этом отмечалась диссоциация между клинической и рентгенологической картинами течения заболевания. Так у трети пациентов с поражением легочной ткани уже при поступлении, в отсутствии респираторных симптомов на КТ грудной клетки, регистрировались признаки гипостатических или ретикулярных изменений, которые расценивались лишь как неспецифические возрастные изменения, что в условиях новых инфекционных вызовов требует особого внимания со стороны специалистов лучевой и лабораторной диагностики, для более детального скрининга этой категории больных

Среди механизмов поражения нервной системы рассматривают непосредственное воздействие вируса COVID-19 на её центральный и периферический отделы путем перемещения вируса в эндотелий церебральных сосудов и внедрение в структуры мозга за счет выработки вирусом нейротоксинов и активации нейромедиаторов воспаления. Анализ маркеров активности иммунопатологического воспаления показал, что степень воспалительной

реакции коррелирует с наличием общеинфекционного синдрома и нарастает среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. Результаты лабораторных тестов показывают, что активные воспалительные и тромбогенные реакции развиваются не только у больных с тяжелым поражением легких, при этом зафиксирована высокая дисперсность лабораторных показателей, среди которых наиболее наглядными являются иммуновоспалительные маркеры и уровень гликемии.

Частота развития и неблагоприятные последствия ковид-ассоциированного ИИ обусловлены недостаточными знаниями патогенеза, диагностики, клиники и лечения этого грозного заболевания. Изучение патоморфологических и гистологических особенностей поражения внутренних органов летальных исходов ИИ позволит уточнить патогенетические механизмы формирования ковид-ассоциированного ИИ, а значит разработать инструменты прогнозирования инвалидизирующих последствий данной нозологии.

ГЛАВА 6. МОРФОЛОГИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ БОЛЬНЫХ КОВИД-АССОЦИИРОВАННЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

6.1. Прижизненная оценка нейросоматического статуса и морфология ткани головного мозга больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом с летальным исходом

Анализ посмертных эпикризов показал, что среди госпитализированных больных ковид-ассоциированным ИИ в реанимацию поступали больные с тяжелым общесоматическим статусом, не всегда связанным с изолированным грубым неврологическим дефицитом, а основной причиной смерти больных ИИ явилась полиорганная недостаточность. Так оказалось, что частота гемипареза у пациентов до- и ковидного периода была сопоставима и составила, соответственно 31 (70 %) и 32 (72 %), грубые речевые нарушения выявлялись даже чаще среди ИИ доковидного периода, соответственно у 35 (80 %) и 27 (59 %), грубые когнитивные расстройства, соответственно – у 26 (59 %) и 34 (75 %).

При изучении клинико-морфологической картины ИИ оказалось, что в доковидном периоде летальные случаи ИИ были сопряжены с более пожилым возрастом ($76,5 \pm 8,9$, $p \leq 0,05$ лет), а значит большим разнообразием накопленных сопутствующих заболеваний, по сравнению с 1 группой наблюдения ($65,6 \pm 10,8$ лет). Оценка летальных исходов ковид-ассоциированного ИИ показала обратную картину. Так средний возраст больных ($69,6 \pm 7,7$ лет) был не только моложе аналогичной когорты больных доковидного периода, но и сопоставим с возрастом 2 группы наблюдения ($69,8 \pm 8,6$ лет), что свидетельствует об омоложении структуры летальных исходов больных ковид-ассоциированным ИИ и связан с особыми патогенетическими механизмами формирования замкнутого круга системных проявлений коронавирусной инфекции. Подтверждением этому явилось изучение возрастной структуры, так если среди летальных исходов

больных ИИ доковидного периода все больные были старше 50 лет, то среди аналогичной когорты больных с ковид-ассоциированным ИИ 4 (10 %) больных были моложе 50 лет.

При изучении распределения больных по полу (Рисунок 23) выявлено, что среди летальных случаев ИИ в доковидном периоде выявлено преобладание женщин 23 (68 %) над мужчинами 11 (32 %), где средний возраст мужчин был значимо моложе $68,4 \pm 2,5$ лет, по отношению к женщинам $79,4 \pm 1,9$, $p \leq 0,05$ лет. А среди больных с ковид-ассоциированным ИИ данное распределение кардинально изменилось, так доля женского населения составила всего 15 (33 %), а мужского 30 (67 %, $p \leq 0,05$), а их возраст был сопоставим и составил, соответственно $71,1 \pm 9,5$ и $68,8 \pm 7,8$ лет. Выявленные особенности летальных исходов больных ковид-ассоциированного ИИ объясняют выявленные зеркальные изменения в распределении традиционной половой структуры ИИ больных 2 группы.



Рисунок 23 – Структура распределения по полу летальных исходов больных ИИ до- и ковидного периода, %

Если в доковидном периоде среднее время госпитализации до момента летального исхода составило $4,6 \pm 0,2$ койко-дней, то среди больных ИИ с COVID-19 – $13,4 \pm 1,3$ дней. Механизм формирования ОНМК на фоне коронавирусной инфекции протекал по двум сценариям. У преобладающего большинства 36 (80 %) пациентов с терминальными осложнениями развитию ОНМК предшествовало развитие коронавирусной инфекции, подчеркивая, по сути, новый механизм возникновения острого сосудистого состояния. При этом

симптомы инсульта появлялись спустя $6,8 \pm 1,3$ дней после дебюта коронавирусной инфекции. Реже 9 (20 %) уже к существующим проявлениям инсульта присоединилась коронавирусная инфекция, что, по сути, зачастую являлось ятрогенным механизмом госпитального инфицирования.

По данным прижизненного КТ головного мозга в до- и ковидном периоде подтверждено наличие очага ОНМК, соответственно у 22 (50 %) и 22 (49 %) пациентов, наличие очага повторного ОНМК, соответственно у 3 (7 %) и 5 (11 %), а доля больных с геморрагической трансформацией, составила соответственно 2 (5 %) и 5 (10 %). При исследовании географии локализации очага инфаркта мозга выявлено, что если в доковидном периоде у больных ИИ с летальным исходом доля каротидного бассейна составила всего 26 (60 %), за счет увеличения доли как ВББ 11 (25 %, $p \leq 0,05$), так и мультиинфарктного поражения 7 (15 %), то у больных с ковид-ассоциированным ИИ доля каротидного бассейна составила уже 38 (84 %, $p \leq 0,05$), ВББ уменьшилась до 3 (6 %, $p \leq 0,05$), а доля мультиинфарктного поражения составила 4 (10 %). Большое значение в развитии ОНМК имел фактор сочетания атеросклероза артерий основания головного мозга и АГ. По данным прижизненного исследования УЗДГ БЦА все больные ИИ в доковидном периоде имели признаки атеросклеротического поражения БЦА, которое было подтверждено на секции данными патоморфологического исследования. При этом гемодинамически незначимые формы ИИ доковидного периода составили 13 (30 %), а гемодинамически значимые формы у 31 (70 %), при чем окклюзия сосуда выявлена у 9 (20 %).

У пациентов с летальных исходов ковид-ассоциированного ИИ выявлен значительный стеноз церебральных артерий. Обращает на себя внимание тот факт, что у практически всех умерших 42 (94 %) стеноз артерий основания головного мозга был больше 50 %, в то время как у пациентов, у которых не были отмечены острые нарушения мозгового кровообращения, атеросклероз артерий основания головного мозга был менее 30 %, что может быть объяснено тем, что у пациентов с ранее существовавшим стенозом артерий, кровоснабжающих головной мозг, гипоксемия может привести к инфаркту из-за несоответствия

между доставкой и потреблением кислорода. Кроме того, гипоперфузия головного мозга, вторичная по отношению к подавлению ренин-ангиотензиновой системы, может увеличить риск, как инфаркта крупных сосудов, так и поражения малых сосудов, в том числе микроциркуляторного русла. При этом уровень липидного спектра не имел существенных различий. Так если среди больных с летальным исходом в доковидном периоде уровень холестерина общего составил $4,7 \pm 0,3$, то среди больных ИИ с COVID-19 – $4,4 \pm 0,2$, уровень ЛПНП, соответственно $3,1 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,1$, ЛПВП $1,3 \pm 0,01$ и $1,1 \pm 0,02$.

При патоморфологическом исследовании в головном мозге у 22 (50 %) летальных случаев ИИ доковидного периода на секции зарегистрированы отек и дислокация мозга. Среди больных с ковид-ассоциированным ИИ во всех случаях 45 (100 %) непосредственной причиной смерти выступал отек головного мозга на фоне полиорганной недостаточности, а в мягких мозговых оболочках обнаруживается деструктивно-продуктивный васкулит с нарушением проходимости сосудов, экстравазальным отложением фибрина. А лимфоидная периваскулярная и оболочечная инфильтрация не позволяет исключить развитие менингита и энцефалита у данной категории больных. Кроме того, были выявлены различной величины диффузные и очаговые изменения, развитие инфарктов мозга при тромбозах крупных сосудов, микроангиопатия, диапедезные и сливные кровоизлияния, иногда с развитием геморрагического пропитывания и гематом. Так кровоизлияния в вещество мозга выявлено у больных ИИ до- и ковидного периода выявлено, соответственно у 16 (37 %) и 30 (67 %). Масса головного мозга составила, соответственно $1302,4 \pm 17,2$ и $1245,7 \pm 13,3$ г.

В доковидном периоде среди специфичных симптомов, характерных для поражения головного мозга при ИИ (Рисунок 24) зарегистрировано наличие одного или нескольких очагов колликвационного некроза без явной клеточной инфильтрации, а для ИИ с геморрагической трансформацией – появление кровоизлияний в вещество мозга, с явлениями некроза, с лейкоцитарной и макрофагальной реакцией, единичными микротромбозами. Среди неспецифичных признаков при исследовании особенностей поражения ткани головного мозга

больных с наличием ОНМК и ХИМ при наличии воспалительной инфильтрации в легких были венозное полнокровие, глиоз, дистрофические изменения, единичные мелкие периваскулярные диапедезные кровоизлияния, набухание эндотелия сосудов, некроз нейронов, отёк мягких мозговых оболочек и вещества мозга.

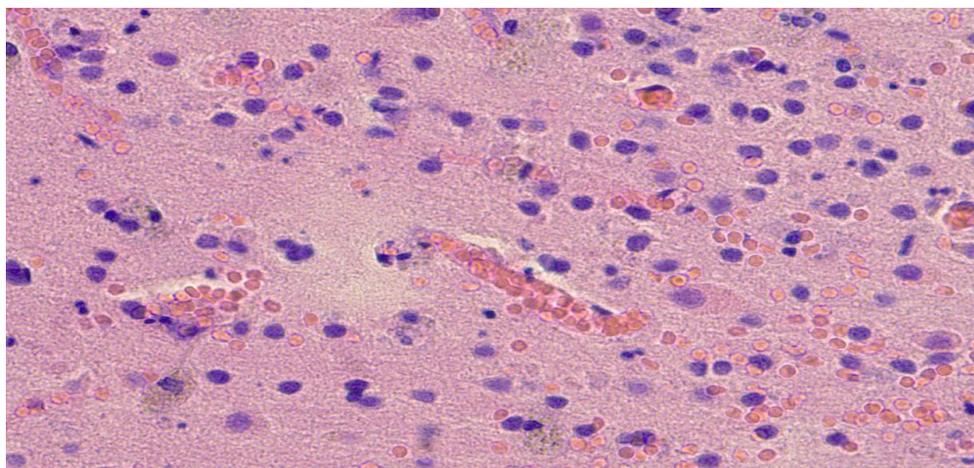


Рисунок 24 – Микропрепарат головного мозга пациента с ИИ
Очаговая лимфоидная инфильтрация, перичеселлярный отек, микротромбозы, грубые нарушения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов, кариолизис, эксцентричное расположение ядер у некоторых нейронов.
Окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$

Напротив, среди больных с ковид-ассоциированным ИИ на фоне признаков очагового поражения вещества мозга выявлено – большое количество мелких кровоизлияний в мягкие оболочки, лимфоплазмочитарная инфильтрация оболочек, воспалительная инфильтрация в стенках сосудов, наличие гематоксилиновых телец. Среди общих симптомов, характерных для острого сосудистого процесса в виде ИИ различной локализации в сочетании с COVID-19, выявлены также очаги колликативного некроза без явной клеточной инфильтрации, а для ИИ с геморрагической трансформацией – разлитые очаги кровоизлияний в вещество мозга, с явлениями некроза с лейкоцитарной и макрофагальной реакцией, множественные микротромбозы.

При гистологическом исследовании наличие повреждения ЦНС (Рисунок 25) заключалось в повреждении структуры нейронов в виде признаков тяжелой деструкции (острое набухание, первичное раздражение, нейронофагия и саттелитоз, грубое нарушение структуры цитоплазмы, ядра, ядрышек, в том числе –

кариолизис, побледнение цитоплазмы и ядра, диффузный тотальный лизис субстанции Ниссля, клетки-тени). Данные изменения связаны со структурными изменениями цитоскелета, в результате повреждения аксонов: вследствие сдавления их отеком (периваскулярный отек выявили во всех исследуемых случаях), а также проявлением повреждающего действия вируса на нервную ткань, что подтверждается данными высоких титров иммунопатологического воспаления в виде роста уровня СРБ, sCD95 и снижения уровня TRAIL у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Также выявленные признаки нарушения кровообращения (периваскулярный и периваскулярный отек, диапедезные кровоизлияния, стазы, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла) это подтверждают, что подкреплено прижизненным исследованием лабораторных параметров, в том числе коагулограммы. Можно предположить, что такое сочетание клинко-морфологических изменений обусловлено не только гипоксией, но и прямым нейропатогенным действием вируса.

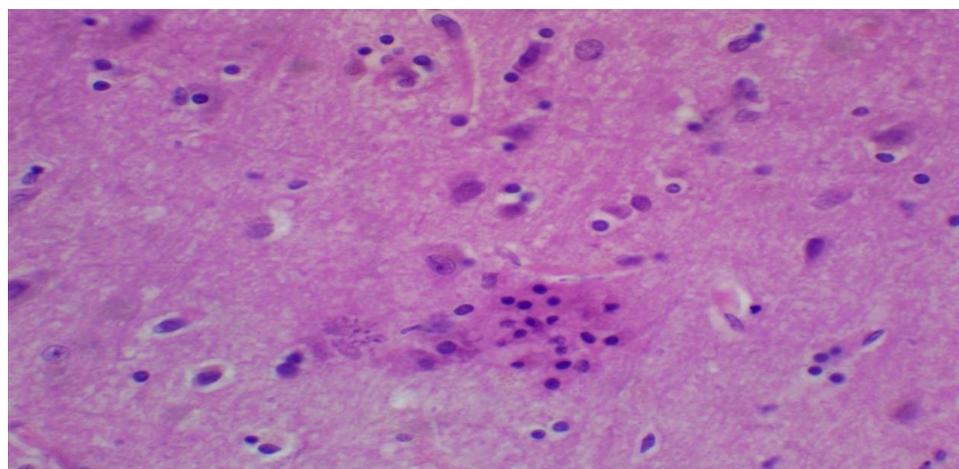


Рисунок 25 – Микропрепарат головного мозга больного с ковид-ассоциированным ИИ

Очаговая лимфоидная инфильтрация, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, отек вещества мозга, дистрофические изменения, некроз нейронов; окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$

У 29 пациентов, умерших от COVID-19 без признаков ОНМК в диагнозе, при патоморфологическом исследовании выявлено обилие неспецифических морфологических изменений, которые сопровождалась множественными

микротромбозами обильно васкуляризированных органов, включая головной мозг, легкие, печень, сердце, надпочечники, реже почки и поджелудочная железа. На фоне воспалительной инфильтрации в легких при исследовании ткани головного мозга, с одной стороны, выявлено разнообразие неспецифических морфологических изменений, характерных для хронического цереброваскулярного процесса в виде артериолосклероза, дистрофических изменений, некроза нейронов, глиоза, венозного полнокровия, а, с другой стороны, выявлены признаки системной воспалительной реакции в виде выраженного отёка мягких мозговых оболочек и вещества мозга, набухания эндотелия сосудов, множественных микротромбозов, периваскулярных диапедезных кровоизлияний, периваскулярной мононуклеарной инфильтрации, множественные точечные кровоизлияния в белом веществе головного мозга, диффузные гипоксические и очаговые, разной величины ишемические повреждения, лимфоидная периваскулярная и оболочечная инфильтрация. В ряде случаев дифференциальная диагностика таких проявлений и осложнений COVID-19 с различными нозологическими единицами из группы цереброваскулярных болезней представляет серьезную проблему, особенно у коморбидных больных.

У части больных в отсутствие клинической картины ОНМК выявлены как кровоизлияния в вещество мозга и мозжечка с наличием очагов колликвационного некроза, так и признаки немых инфарктов, что является следствием глобальной ишемии внутренних органов, обусловленной COVID-19 и массивным поражением ткани легких, и является дополнительным свидетельством воздействия инфекционного процесса на микро- и макроциркуляторное русло головного мозга, спровоцированное коронавирусной инфекцией.

Вероятно, воспаление, связанное с COVID-19, увеличивает вероятность развития «немых» инфарктов мозга за счет повышения проницаемости ГЭБ, усиливает тромбоз и коагулопатию, которые могут способствовать дальнейшему распространению повреждений головного мозга. Одновременно прижизненное выполнение МРТ или КТ головного мозга больным данной категории не демонстрирует каких-либо специфических изменений. Среди них были: единичные

очаговые образования вещества головного мозга дистрофического характера, признаки смешанной гидроцефалии, расширенные зоны лейкоареоза, признаки атрофии коры головного мозга.

6.2. Прижизненная оценка клинико-лабораторного статуса и морфологической картины органов-мишеней больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом с летальным исходом

Понимая единство патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в условиях ишемического повреждения особый интерес представляет изучение патоморфологического исследования тканей органов-мишеней у больных ИИ, учитывая, что спектр сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбоэмболия легочной артерии, ишемическая болезнь сердца, системный атеросклероз) весьма широк и, по сути, является патогенетическим обоснованием возникновения острой цереброваскулярной патологии. При этом у больных с ковид-ассоциированным ИИ с коронавирусной инфекцией наряду с общеинфекционным синдромом, внутрисосудистое тромбообразование во многих случаях достигающее степени диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, является ключевым фактором, определяющим исход заболевания.

При изучении профиля коморбидной патологии терминальных состояний больных ИИ оказалось, что если в доковидном периоде поражение бронхолегочной системы разной степени выраженности было зафиксировано всего у 11 (25 %), то в ковидном периоде у 45 (100 %, $p \leq 0,05$) больных с ковид-ассоциированным ИИ и у 29 (100 %) больных с ХИМ в сочетании с COVID-19, кроме подтвержденного инфицирования COVID-19, было выявлено поражение легких разной степени выраженности. При изучении особенностей течения ИИ пациентов, умерших в 2020-2022 году от осложнений, вызванных COVID-19 у всех больных 45 (100 %) по КТ верифицирована вирусная пневмония (КТ 2-4) со среднетяжелым/тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом. При этом у 36 (79 %) больных выявлено 2-стороннее поражение легких. У всех пациентов

подтвержденный методами амплификации РНК установлен диагноз COVID-19. В исследование включены случаи летального исхода, в которых новая коронавирусная инфекция (COVID-19) явилась основной причиной смерти.

Зафиксированный абсолютный рост белков и факторов острой фазы воспаления свидетельствуют о системных процессах, сопровождающихся нарушением оксигенации тканей и катаболическими процессами. При этом уровень СОЭ при поступлении у больных ИИ в до- и ковидном периоде составил соответственно $23,8 \pm 2,1$ и $13,8 \pm 0,8$ мм/ч, а в исходе терминального состояния уже соответственно $33,2 \pm 4,1$ и $68,1 \pm 3,9$, $p \leq 0,05$ мм/ч. Причем, если уровень лейкоцитов не показал существенной динамики, так при поступлении их уровень составил соответственно $12,6 \pm 0,7$ и $9,6 \pm 0,5 \times 10^9$ /л в динамике соответственно $13,5 \pm 0,5$ и $13,2 \pm 1,8 \times 10^9$ /л, то уровень лимфоцитов показал обратную динамику у больных до- и ковидного периода. Так при поступлении их уровень составил, соответственно $13,2 \pm 1,6$ и $17,5 \pm 1,8$ %, в динамике $18,7 \pm 3,0$ и $11,3 \pm 3,1$ %, что рассматривается у больных ковид-ассоциированным ИИ как прогностически неблагоприятный фактор. Уровень СРБ при поступлении составил, соответственно $18,8 \pm 0,3$ и $90,4 \pm 5,3$, $p \leq 0,05$ мг/л, в динамике $22,0 \pm 3,3$ и $167,8 \pm 12,6$, $p \leq 0,05$ мг/л, что свидетельствует о массивной системной воспалительной реакции со срывом защитных механизмов у больных ковид-ассоциированным ИИ.

Исследование протоколов патологоанатомического исследования с наличием инфильтративных изменений в легких у больных ИИ доковидного периода выявило как специфичные признаки поражения легочной ткани, обуславливающих локализацию, распространенность и характер поражения легочной ткани в виде дистелектазов, очаговых кровоизлияний, серозной пневмонии, геморрагических инфарктов, так и общие неспецифичные признаки в виде полнокровия, эмфиземы, незначительной инфильтрации стенок альвеол лейкоцитами, как проявление неспецифической реакции декомпенсации гомеостаза в условиях резкого нарушения гемодинамики при ОНМК, так и признаки

пневмосклероза как свидетельство хронического поражения легочной ткани у части больных.

Можно предположить, что легочные инфекции, обусловленные различными коронавирусами человека, вызывают увеличение альвеолярного и интерстициального воспалительного экссудата, что приводит к системной гипоксии внутренних органов, которая вызывает анаэробный метаболизм. Наряду с тромбозом сосудов легких наблюдается и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), признаки тяжелой дыхательной недостаточности, картина острого респираторного дистресс-синдрома («шокового легкого» или диффузного альвеолярного повреждения), которое проявляется в виде резкого полнокровия и диффузного уплотнение легких с большей выраженностью геморрагического синдрома, разной величины кровоизлияния, геморрагические инфаркты, обтурирующие тромбы, преимущественно в ветвях легочных вен. Значимых поражений трахеи при этом не наблюдается. Термин вирусной (интерстициальной) пневмонии, широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения (Рисунок 26), а при COVID-19 должен подразумевать еще и патологию сосудов легких, прежде всего микроциркуляторного русла, – микроангиопатию с тромбозом (редко – деструктивно-продуктивный тромбоваскулит).

В свою очередь тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС). В патологоанатомической практике для макроскопического обозначения этих изменений легких, которые также наблюдаются при различных тяжелых травмах, шоке любой этиологии, применяется термин «шоковые легкие», что не совсем корректно для COVID-19, так как не подразумевает поражения сосудистого русла.

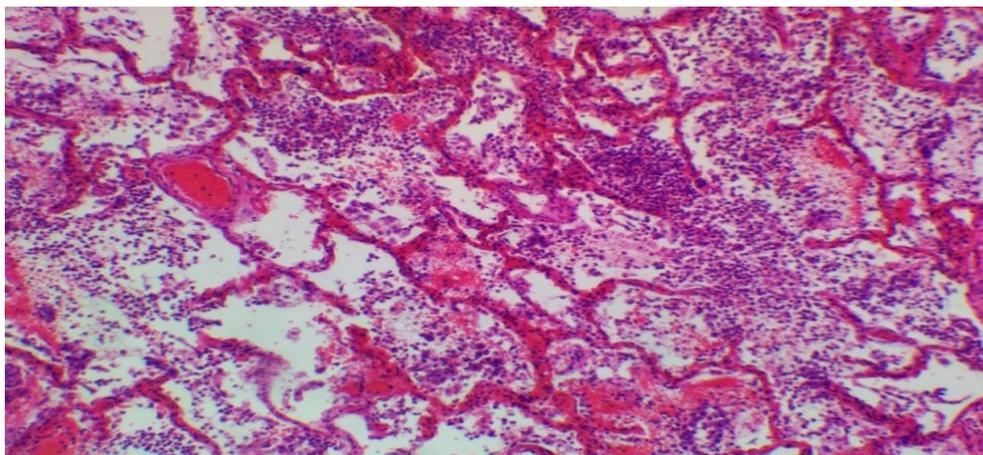


Рисунок 26 – Микропрепарат легкого пациента с COVID-19 (диффузное альвеолярное повреждение, интерстициально-альвеолярный отек, утрата части альвеолярных ходов, тромбоз сосудов, в просветах альвеол – гиалиновые мембраны, фибрин, лимфоциты и макрофаги; капилляры в стенках альвеол полнокровны, заполнены эритроцитами, диапедез эритроцитов в просвет альвеол; окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 100$)

При макроскопическом исследовании типичным для коронавирусной инфекции являлось выявление характерной картины легких от пестрого красного до темно-бордового цвета, с отёчной паренхимой, плотной консистенции без очаговых поражений («большое пестрое легкое»). На аутопсии легкие увеличены в объеме и массе, причем у части больных поражены преимущественно задне-базальные отделы. Ткань легких диффузно уплотнена и практически безвоздушна, на разрезе темно-вишневого или красно-бурого цвета, с выраженным отеком интерстициальной ткани, участками ателектазов (дистелектазов), обширными сливными кровоизлияниями, различной величины геморрагическими инфарктами; с признаками тромбозов в легочных венах и артериях. Наряду с тромбозом сосудов легких наблюдаются тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), признаки тяжелой дыхательной недостаточности, картина острого респираторного дистресс-синдрома. При этом, масса левого легкого в до- и ковидном периоде отличалась и составила соответственно $426,1 \pm 9,2$ и $933,3 \pm 22,1$, $p \leq 0,05$ г, а правого, соответственно – $488,3 \pm 7,6$ и $983,3 \pm 29,5$, $p \leq 0,05$.

При исследовании ткани легкого у больных с ковид-ассоциированным ИИ (Рисунок 27) выявлена картина, аналогичная гистологической картине

больных с коронавирусной инфекцией без признаков ОНМК, где выделяют следующие синдромы:

- аутоцитотрофия: клеточные фрагменты в цитоплазме интраальвеолярных макрофагов (вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз), слущенные деформированные набухшие альвеолоциты 1 типа в просвете альвеол, с наличием двухъядерных форм, во многих альвеолах замещение слущенных ранее альвеолоцитов 1 типа альвеолоцитами 2 типа с их десквамацией в виде цепочек; наличие гиалиновых мембран, скопления фибрина и альвеолярных макрофагов в полостях альвеол, участки эмфиземы и дистелектазы,

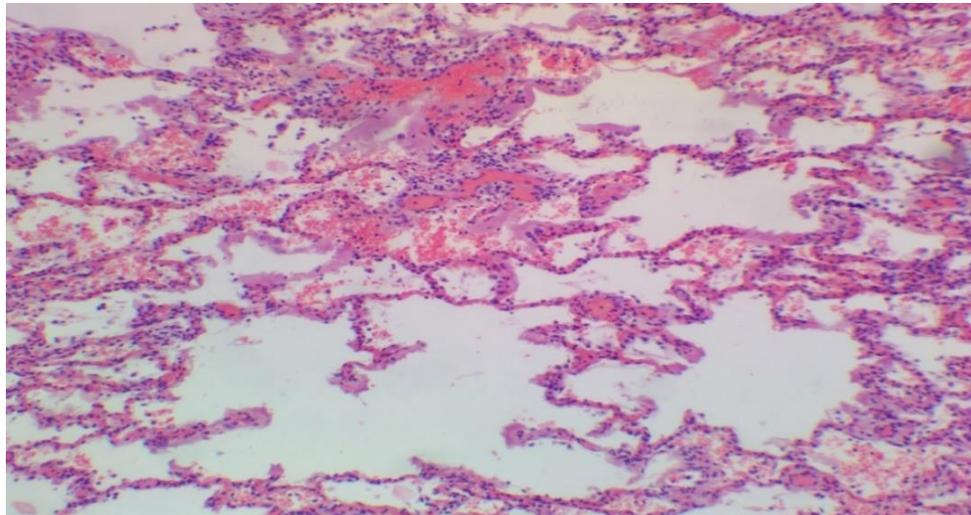


Рисунок 27 – Микропрепарат легкого пациента с ковид-ассоциированным ИИ (диффузное альвеолярное повреждение; интерстициально-альвеолярный отек; в просветах альвеол определяются гиалиновые мембраны, фибрин, эритроциты, лимфоциты и макрофаги, утрата части альвеолярных ходов, участки эмфиземы и дистелектазы, тромбоз сосудов; капилляры в стенках альвеол полнокровны, заполнены эритроцитами; окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 100$)

- альвеоло-геморрагический синдром; полнокровие, микротромбозы, геморрагический некроз, множество сидерофагов, кровоизлияния,

- полиморфная мононуклеарная инфильтрация в стенках альвеол, альвеолярные макрофаги с явлениями аутофагии – наличие в их цитоплазме обломков лимфоцитов;

- диффузное альвеолярное повреждение,

- цитопатический вирус-ассоциированный эффект: десквамированные уродливой формы альвеолоциты 2 типа, полнокровие, атипические митозы альвеолоцитов, просветление в виде гало вокруг ядра, наличие внутриклеточных «вирусных» включений в цитоплазме некоторых клеток.

- вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: клеточные фрагменты в цитоплазме интраальвеолярных макрофагов.

Среди традиционных сопутствующих заболеваний было зафиксировано, что превалировала сердечно-сосудистая патология. При этом если доля АГ была у больных ИИ до- и ковидного периода сопоставима и составила 29 (65 %) и 29 (65 %), то частота фибрилляции предсердий была значимо меньше и составила, соответственно 23 (52 %) и 10 (21 %), а ХСН – 18 (40 %) и 5 (12 %), что, с одной стороны, может быть связано с более молодым возрастом больных, с другой – с формированием новых системных механизмов декомпенсации у больных с коронавирусной инфекцией, что было подтверждено данными ЭКГ, где уровень ГЛЖ составил, соответственно 35 (80 %) и 21 (47 %, $p \leq 0,05$), равно как нарушения реполяризации и очаговой ишемии, которые встречались значимо реже, соответственно 35 (80 %) и 20 (44 %). Причем по данным УЗИ сердца ФВ больных ИИ составила всего $45,2 \pm 2,6$, и $43,5 \pm 2,2$ %. Являясь составной частью системного атеросклероза, по данным прижизненного УЗИ сердца выявлены признаки атеросклеротического поражения аорты, соответственно у 22 (50 %) и 14 (32 %) больных до- и ковидного периода. Исследование секционного материала показало наличие бляшки коронарных артерий менее 50 % – у 11 (26 %) и у 11 (25 %), коронарных артерий более 50 % – у 1 (26 %) и 18 (40 %).

Анализ структурных изменений сердечной мышцы на фоне ОНМК среди специфичных симптомов, как проявление цереброкардиального синдрома, показал наличие мелкоочагового, периваскулярного, дискоидного и глыбчатого распада миокардиоцитов, их эозинофильную дегенерацию, миомаляцию, некроз групп миокардиоцитов без лейкоцитарной инфильтрации. А дискоидный и глыбчатый распад миокардиоцитов, полнокровие, кровоизлияния, интерстициальный отёк, воспалительная инфильтрация, являясь следствием гипоксического, метаболии-

ческого, вирусного цитотоксического поражения клеток и микроангиопатии, скорее, был подтверждением глобального нарушения микроциркуляции внутренних органов при декомпенсации состояния не зависимо от вида ОНМК.

По данным литературы при тромбозах коронарных артерий (в отсутствие нестабильных атеросклеротических бляшек или вообще атеросклероза) у части умерших развивались мелкоочаговые, реже – трансмуральные инфаркты миокарда, что при выявлении микроскопической картины вирусного повреждения стенки венечной артерии, отсутствии нередко атеросклероза, следует расценивать как проявление или осложнение COVID-19. Межклеточная и периваскулярная мононуклеарная инфильтрация указывает на возможность развития в редких случаях миокардита различной этиологии, возможно, специфического (Рисунок 28). Масса миокарда по данным патологоанатомического исследования составила, соответственно $525,1 \pm 12,3$ и $523,2 \pm 111,9$ г. В секционном материале – у 18 (42 %) и 27 (60 %) обследованных до- и ковидного периода были выявлены тромботические сгустки в полости сердца.

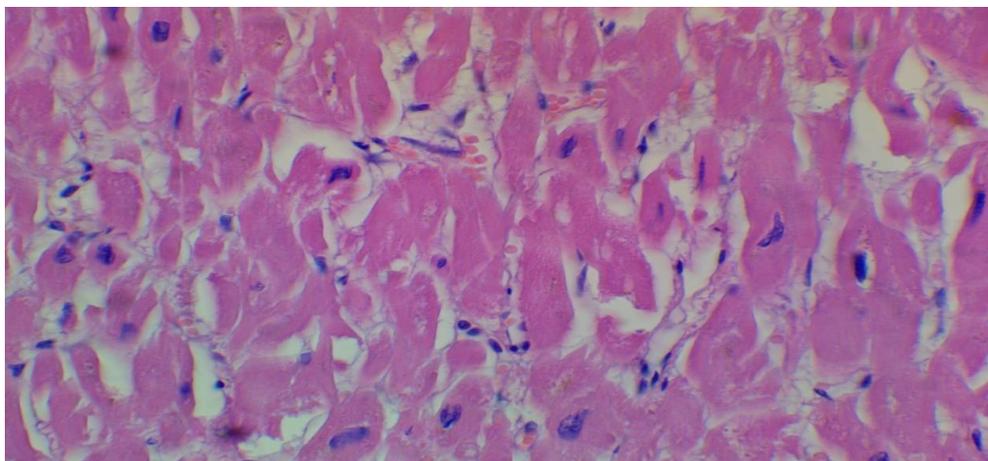


Рисунок 28 – Микропрепарат миокарда пациента с ковид-ассоциированным ИИ (гипертрофия, признаки дискоидного и глыбчатого распада кардиомиоцитов, дистрофические изменения, фрагментация и некроз отдельных групп кардиомиоцитов без лейкоцитарной инфильтрации, гипоксические, ишемические и метаболические повреждения, интерстициальный отек; окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$)

Коагулопатия, развивающаяся при коронавирусной инфекции, имеет сложный патогенез, который выходит за пределы триады Вирхова и приводит к образованию

венозных и артериальных тромбозов. Наряду с обтурирующими тромбами вен и крупных артерий, микротромбы блокируют микроциркуляцию, создавая условия для ишемии органов и тканей. При этом уровень тромбоцитов составил при поступлении и в исходе терминального состояния, соответственно среди больных ИИ: $208,6 \pm 4,5$ и $240,3 \pm 3,8 \times 10^9$; а среди больных ИИ с COVID-19, соответственно $199,2 \pm 7,3$ и $230,6 \pm 4,6 \times 10^9$. Уровень ПТИ в до- и ковидном периоде был, соответственно $81,7 \pm 4,6$ и $77,6 \pm 2,2 \%$, в динамике, соответственно $85,2 \pm 2,3$ и $65,6 \pm 2,7 \%$, АЧТВ, соответственно $31,3 \pm 4,1$ и $26,1 \pm 2,9$ с, в динамике $19,0 \pm 1,7$ и $29,1 \pm 3,1$ с, МНО $1,17 \pm 0,02$ и $1,18 \pm 0,01$, в динамике увеличился у больных ковид-ассоциированным ИИ до $1,3 \pm 0,02$, фибриноген $3,5 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,3$ г/л, в динамике у больных ИИ с коронавирусной инфекцией вырос до $4,4 \pm 0,7$ г/л, а уровень Д-димера у них составил $4,2 \pm 0,2$ мкг/мл.

При исследовании ткани печени больных ИИ в сочетании с коронавирусной (Рисунок 29) инфекцией среди неспецифичных симптомов выявлены полнокровие синусоидных и центральных вен, очаговая диссеминированная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, полиморфная мононуклеарная инфильтрация портальных трактов и вокруг центральных вен, полиморфная мононуклеарная инфильтрация портальных трактов, полнокровие синусоидных и центральных вен, очаговую диссеминированную крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов. Среди специфичных симптомов - разрастание фиброзной ткани портальных трактов с наличием ложных долек, банальные и геморрагические некрозы, расширение пространств Диссе, полиморфная мононуклеарная инфильтрация.

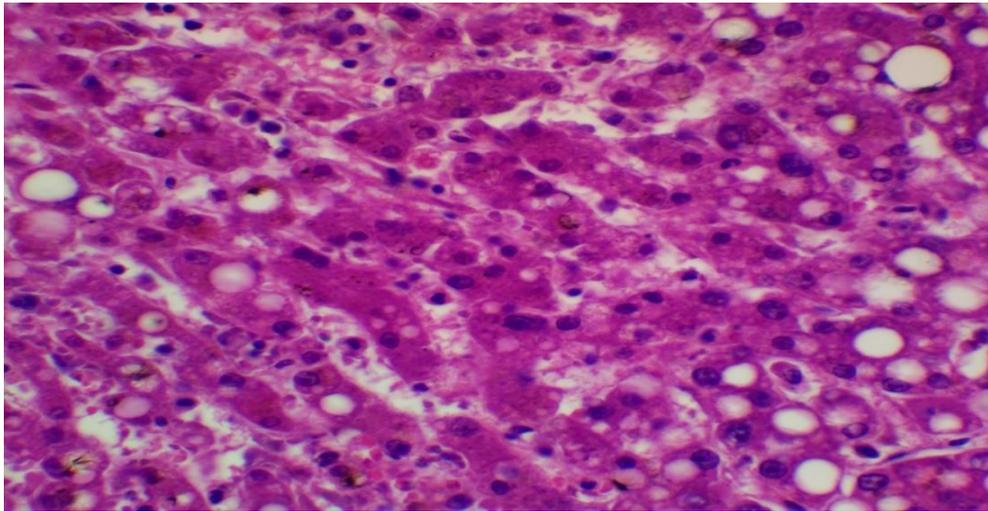


Рисунок 29 – Микропрепарат печени пациента с ковид-ассоциированным ИИ (дескомплексация балок гепатоцитов, полиморфная мононуклеарная инфильтрация портальных трактов, среднекапельная жировая дистрофия гепатоцитов, очаговые некрозы; окраска гематоксилин и эозиин, увеличение $\times 400$)

Заболевания мочеполовой системы у больных ИИ в сочетании с COVID-19 составил 14 (31 %), что отличало набор сопутствующих заболеваний терминальных состояний больных ОНМК доковидного периода 9 (20 %), что заставляет задуматься о несколько изменившихся патогенетических механизмах развития глобальной декомпенсации внутренних органов у больных ОНМК на фоне коронавирусной инфекции. При этом уровень креатинина при поступлении больных ИИ в до- и ковидном периоде, составил соответственно $140,1 \pm 13,1$, $p \leq 0,05$ и $110,0 \pm 9,7$ мкмоль/л. Уровень белка при поступлении составил, соответственно $68,3 \pm 3,7$ и $67,2 \pm 2,9$ г/л.

При исследовании ткани почек больных ковид-ассоциированного ИИ (Рисунок 30) наблюдали гипоксические, метаболические и ишемические повреждения. Неспецифичными признаками были склероглиноз некоторых клубочков, очаговая и периваскулярная мононуклеарная инфильтрация, в клубочках полнокровие, набухший эндотелий капилляров, очаги фибриноидного некроза, очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация, некроз нефротелия, дистрофические изменения. Специфичными симптомами были полнокровие, отёк паренхимы, в капиллярах клубочков, поликистоз – множественные кисты и гиалиновые цилиндры в расширенных канальцах, очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация,

полнокровие, отёк паренхимы. При этом масса почки в до- и ковидном периоде у больных ИИ составила, соответственно $165,2 \pm 4,3$ и $130,0 \pm 5,1$ г.

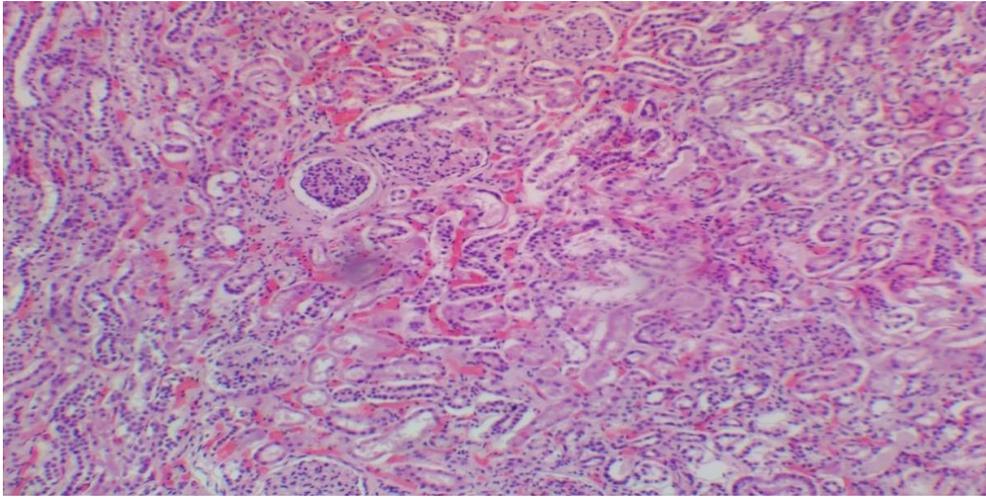


Рисунок 30 – Микропрепарат почки пациента с ковид-ассоциированным ИИ (отек паренхимы, склероглиноз отдельных клубочков, очаговая периваскулярная мононуклеарная инфильтрация; некроз и дистрофические изменения эпителия извитых канальцев (некроз нефротелия), белковые массы в просвете канальцев, очаги фибриноидного некроза; выраженное полнокровие микроциркуляторного русла; окраска гематоксилин и эозин, увеличение $\times 100$)

Метаболические заболевания в виде ожирения значительно преобладали среди больных ковид-ассоциированным ИИ и составили, соответственно 4 (10 %) и 13 (28 %), а уровень сахарного диабета (СД) был сопоставим, соответственно 9 (20 %) и 8 (17 %). При этом уровень глюкозы при поступлении составил, соответственно $9,2 \pm 0,4$ и $6,5 \pm 0,3$ ммоль/л, причем уровень исходной гипергликемии составил, соответственно 35 (80 %) и 30 (67 %), что также является свидетельством декомпенсации системных механизмов гомеостаза у больных в сочетании с коронавирусной инфекцией в условиях терминального состояния.

Обращает на себя внимание уровень железодефицитной анемии, который был у больных доковидного периода у 4 (10 %), среди больных ковид-ассоциированным ИИ составил уже 14 (30 %), при этом уровень эритроцитов при поступлении, составил соответственно $4,6 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,2 \times 10^9$ /л, уровень гемоглобина при поступлении, соответственно $144,6 \pm 14,2$ и $128,5 \pm 10,1$ г/л, в динамике, соответственно $139,0 \pm 10,3$ и $115,0 \pm 12,3$, $p \leq 0,05$ г/л. Уровень сывороточного железа,

соответственно $7,5 \pm 0,7$ и $5,7 \pm 0,3$ мкмоль/л. Кроме того, у больных 2 группы уровень ферритина составил $509,2 \pm 14,7$ нг/мл, а ОЖСС до $41,9 \pm 3,2$ мкмоль/л, что свидетельствует о перераспределении железа в клетках макрофагальной системы, активирующейся при воспалительных (инфекционных и неинфекционных) процессах, что влечет за собой снижение уровня сывороточного железа. Железо при этом накапливается в виде ферритина, но перенос его от ферритина к трансферрину нарушается. В условиях острого воспаления повышенный уровень сывороточного ферритина может не только отражать количество железа в организме, но и быть проявлением острофазного ответа.

Таким образом, в условиях срыва микро- и макроциркуляторного гомеостаза больных ковид-ассоциированным ИИ вследствие глобальной гипоксии внутренних органов, возникающей на фоне агрессивного общеинфекционного синдрома, формируется замкнутый круг системных нарушений, который на фоне уже существующих структурных изменений хронической ЦВБ проявляется поражением не только мозговой ткани, но и всех ключевых органов-мишеней. Интенсивный системный воспалительный ответ, связанный с вирусной инфекцией, приводит к разрушению ГЭБ и способствует нейровоспалительным процессам, о чем свидетельствуют данные собственных патоморфологических исследований, которые подтверждают активное вовлечение не только вещества, но и оболочек мозга, что проявляется прогрессированием как неврологической, но и общесоматической симптоматики. Учитывая заинтересованность оболочек и системное поражение вещества головного мозга нельзя исключить развитие инсультоподобного течения инфекционно-токсического васкулита с формированием очага НМК. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что выявленные изменения нервных клеток у пациентов ИИ с признаками коронавирусной инфекции вне зоны некроза и у пациентов без НМК аналогичны, что подтверждает теорию нейропатогенности вируса.

Такая неоднородность диагнозов предполагает, что механизм ковид-ассоциированного ИИ является результатом неспецифических эффектов воспаления, эндотелиальной дисфункции и коагуляционных нарушений, обусловленных COVID-

19, наложившихся на уже существующие факторы риска. Это подтверждают высокие уровни воспалительных маркеров и провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 с признаками тяжелого системного воспаления. Для ковид-ассоциированного ИИ с поражением легочной ткани часто характерны более тяжелое течение и высокая летальность, что обусловлено не только системным поражением ЦНС, но и связано с нарушением газообмена в легочных альвеолах, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, гипоксией, а также декомпенсацией, структурным поражением многих органов и систем [15,23]. Специфичными для коронавирусной инфекции признаками было наличие цитопатического вирус-ассоциированного эффекта в виде интерстициально-альвеолярного отёка, наличия внутриклеточных «вирусных» включений в цитоплазме некоторых клеток, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальными и интраальвеолярными, а также периваскулярными кровоизлияниями.

Уточнение данных патоморфологического исследования позволяет объяснить системные механизмы формирования глобальной ишемии органов-мишеней у пациентов ковид-ассоциированным ИИ, и является обоснованием большей доли пациентов с ограничением способности к самообслуживанию при сопоставимом неврологическом дефиците с аналогичной когортой больных доковидного периода, что диктует необходимость пересмотра лечебно-реабилитационных подходов к терапии пациентов ИИ и ограничивают рекомендованные прежде активные физические нагрузки в остром периоде, что требует обязательного гемодинамического контроля в связи с ростом угрозы вторичных осложнений у данной категории больных.

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА КОВИД-АССОЦИИРОВАННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ СО ШКАЛОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МАРШРУТИЗАЦИИ 4-6 БАЛЛОВ

7.1. Клинические особенности нейросоматического статуса ковид-ассоциированного ишемического инсульта

При оценке нейросоматического статуса больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов в остром периоде оказалось, что кроме семиотики традиционных признаков ОНМК у пациентов с ковид-ассоциированным ИИ зарегистрированы особые симптомы, связанные с появлением общеинфекционного, астенического и вегетативного синдрома. Поэтому профиль субъективного обследования больных 2 группы характеризовался разнообразием жалоб не только церебрального, но и общесоматического характера. При анализе преобладающей симптоматики среди церебральных жалоб наиболее часто выявлялась: головная боль, распространенность которой была значимо выше 119 (74 %, $p \leq 0,05$) у больных 2 группы по сравнению с 1 группой – 88 (44 %) (Таблица 2). При этом частота цефалгии коррелировала не только с уровнем АД, как в доковидном периоде, но и с наличием синдрома общемозговой симптоматики и нового, не типичного для ОНМК, общеинфекционного синдрома, и, по сути, является косвенным свидетельством заинтересованности мозговых оболочек в развернутой картине инфекционного процесса у больных ковид-ассоциированным ИИ, что подтверждено данными патоморфологического исследования летальных исходов данной категории больных.

Кроме того, у больных 1-2 группы на фоне цефалгии прогрессировали шаткость, соответственно 118 (59 %) и 116 (72 %, $p \leq 0,05$) и головокружение, соответственно 143 (73 %) и 143 (89 %, $p \leq 0,05$). При этом не было выявлено достоверной разницы в отношении пирамидных, соответственно 170 (85 %) и

106 (66 %), речевых, соответственно 144 (72 %) и 121 (75 %) и бульбарных нарушений, соответственно 40 (20 %) и 43 (27 %). Однако, уровень чувствительных нарушений, соответственно 80 (40 %) и 119 (74 %, $p \leq 0,05$), был выше среди больных с ковид-ассоциированным ИИ, в том числе частота болевого синдрома, соответственно 38 (19 %) и 72 (45 %, $p \leq 0,05$), который кроме традиционных проблем постинсультной артропатии и спастичности, был еще обусловлен наличием суставного синдрома и миалгии на фоне общинфекционного синдрома.

Таблица 2 – Структура основных жалоб больных ОНМК, абс. (%)

Жалобы	1 группа	2 группа	p
	ИИ (n = 200)	ИИ + COVID-19, (n = 161)	
Головная боль	88 (44 %)	119 (74 %)	$\leq 0,05$
Головокружение	146 (73 %)	143 (89 %)	$\leq 0,05$
Шаткость при ходьбе	118 (59 %)	116 (72 %)	
Нарушения речи	144 (72 %)	121 (75 %)	
Нарушения глотания	40 (20 %)	43 (27 %)	
Снижение мышечной силы	170 (85 %)	106 (66 %)	
Чувствительные расстройства	80 (40 %)	119 (74 %)	$\leq 0,05$
Болевой синдром, включая суставной синдром и миалгии	57 (29 %)	72 (45 %)	$\leq 0,05$
Нарушение сознания	10 (5 %)	23 (14 %)	
Снижение памяти	136 (68 %)	130 (81 %)	
Рассеянность	148 (74 %)	137 (85 %)	
Одышка	44 (22 %)	82 (51 %)	$\leq 0,05$
Сердцебиение	72 (36 %)	103 (64 %)	$\leq 0,05$
Раздражительность	139 (70 %)	124 (77 %)	
Снижение настроения	101 (51 %)	101 (63 %)	
Общая слабость	62 (31 %)	93 (58 %)	$\leq 0,05$
Примечание — Достоверность различий между 1 и 2 группами наблюдения, $p \leq 0,05$.			

Среди основных клинических проявлений ковид-ассоциированного ИИ кроме очаговой неврологической симптоматики, обусловленной регионом пораженного сосудистого бассейна, выявлялись генерализованные и респираторные симптомы у преобладающего большинства пациентов, которые значительно ухудшают качество жизни и прогноз заболевания. В связи с чем у данной группы больных была изучена распространенность общеинфекционного синдрома 118 (73 %, $p \leq 0,05$). Клинические симптомы COVID-19, сходные с ОРВИ, были результатом не только зарегистрированных общеинфекционных проявлений, но и значимого дисбаланса вегетативной нервной системы и скорее обусловлено повреждением п. Vagus, что и приводит к большому разнообразию симптомов, а также определяет их волнообразный характер, – отсюда проблемы с ЧСС, ортостатические реакции. В дебюте заболевания преобладают симптомы раздражения терминальных ветвей глоссофарингеальных (IX) и блуждающих (X) нервов, сенсорные рецепторы которых расположены в слизистых оболочках нёба, глотки, верхних отделах дыхательной системы, пищевода, желудка. Поэтому кашель 69 (43 %), как один из самых частых среди катаральных проявлений симптомов, был не только сухим или с небольшим количеством мокроты, насильственный, плохо купируемый мукоактивными препаратами и бронхолитиками, но и проявлялся в виде фарингодинии (фаринголарингита), кроме того, выявлялись першение, боль в горле 42 (26 %), насморк, заложенность носа 52 (32 %). Длительное сохранение каждого из них или их совокупности можно объяснить повышением чувствительности ноцицепторов к медиаторам воспаления при сенсорной вирусной невропатии. Нарушение регуляции температуры тела 129 (80 %) проявлялось как наличием длительного субфебрилитета, так и гипотермией, а также потливостью ночью или днем 77 (38 %), утомляемостью 119 (74 %).

Одним из самых распространенных «новых» проявлений общеинфекционного синдрома было изменение обоняния (аносмия)-71 (44 %), которое у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС, так и ПНС вирусом. Поражение ЦНС у больных ОНМК может

быть связано с тем, что вирус COVID-19 нейротропен, то есть, попадая в нервную систему через обонятельные рецепторы в верхней носовой раковине, может повреждать напрямую структуры головного мозга, такие как лимбическая система, гипоталамус, мозжечок и т.д., а также формированием аутоиммунного воспаления в проводящих путях. Кратковременная потеря обоняния может быть связана с поражением периферического отдела обонятельного анализатора, вследствие отека слизистой оболочки носа и носоглотки при вирусном поражении клеток. При этом у большинства из них 58 (82 %) такое нарушение возникло одновременно или после проявления общеинфекционных симптомов, а у 13 (18 %) – при их отсутствии. Потеря обоняния произошла у 34 (48 %), хуже стали различать запахи снижение обоняния и вкуса 26 (37 %). Несколько реже возникали паросмии 11 (15 %), которые чаще связаны с возникновением очага выпадения в обонятельных центрах височной доли с обеих сторон, что проявляется извращением восприятия запахов. Нарушение вкуса встречалось – у 52 (32 %), из которых в виде агевзии – у 24 (46 %), гипогевзии – у 18 (35 %) и дисгевзии – у 10 (19 %).

Длительно сохраняющаяся одышка 82 (51 %, $p \leq 0,05$) больных 2 группы, против 44 (22 %) – 1 группы, обусловлена не только поражением ССЗ, но и у части пациентов не связана с нарушением функциональной активности миокарда или обширным поражением легочной ткани. Сердечно-сосудистые симптомы в виде боли за грудиной 34 (21 %), ощущение заложенности в грудной клетке 43 (27 %), не связанные анамнестически с наличием ИБС, перепадов АД 98 (61 %), кардиалгии 52 (32 %), сердцебиения 103 (64 %, $p \leq 0,05$), против 72 (36 %) в доковидном периоде, у части больных 35 (22 %) не были обусловлены структурными нарушениями со стороны функции миокарда (ИБС: стенокардия напряжения 1-3 ФК или ХСН 1-3 ФК) или проводящей системы (ИБС: различные формы фибрилляции предсердий). Активация рецепторов растяжения (SAR), нейронных структур ростральных вентромедуллярных отделов продолговатого мозга оказывает влияние на функционирование диафрагмальных нервов, дыхательного центра; воздействие на быстро адаптирующиеся рецепторы (RAR) инициирует кашель, рефлекторный

бронхоспазм, обструкцию верхних дыхательных путей [34, 35], ощущение нехватки воздуха. Кроме того, больные предъявляют жалобы на кровохарканье 11 (7 %), ангииты кожи 27 (17 %), папуло-сквамозные и кореподобные сыпи 13 (8 %), трофические изменения тканей 19 (12 %), а также разнообразие желудочно-кишечных проявлений: боли в животе, диарея 13 (8 %), тошнота, снижение аппетита 27 (17 %), что также может быть обусловлено дисбалансом регуляции симпатической и парасимпатической системы.

Таблица 3 – Структура неврологических синдромов у больных ИИ 1 и 2 группы, абс. (%)

Неврологические синдромы	1 группа	2 группа	p
	ИИ (n = 200)	ИИ+COVID-19 (n = 161)	
Пирамидный	179 (90 %)	118 (73 %)	$\leq 0,05$
Речевых нарушений	157 (79 %)	127 (79 %)	–
Чувствительных расстройств	88 (44 %)	126 (78 %)	$\leq 0,05$
Синдром координаторных нарушений	146 (73 %)	143 (89 %)	$\leq 0,05$
Псевдобульбарный	48 (24 %)	52 (32 %)	$\leq 0,05$
Синдром общемозговой симптоматики	14 (7 %)	27 (17 %)	$\leq 0,05$
Интеллектуально-мнестический	136 (68 %)	127 (79 %)	$\leq 0,05$
Тревожно-депрессивный синдром	157 (79 %)	138 (86 %)	$\leq 0,05$
Астенический синдром	32 (16 %)	77 (48 %)	$\leq 0,05$
Болевой синдром, включая миалгии	57 (29 %)	72 (45 %)	$\leq 0,05$
Общеинфекционный синдром	–	118 (73 %)	–
Синдром вегетативных нарушений	40 (20 %)	52 (32 %)	$\leq 0,05$
Примечание — Достоверность различий между 1 и 2 группами наблюдения, $p \leq 0,05$.			

Обращает на себя внимание особая напряженность психоэмоциональной и когнитивной сферы у больных ковид-ассоциированным ИИ как в отношении мнестических нарушений в виде снижения памяти, рассеянности, невозможности сосредоточиться (130 (81 %), против 136 (68 %), так и в отношении тревожно-депрессивных нарушений, которые проявлялись у пациентов 2 группы не только

жалобами на снижение настроения 101 (63 %), раздражительности 124 (77 %), нарушения сна 55 (34 %), но и «новыми» симптомами апатии 52 (32 %), повышенного чувства тревоги и страха 105 (65 %), подобие панических атак, которые периодически сопровождалась суицидальными мыслями 18 (11 %). Кроме того, у части больных, особенно в острейшем периоде были нередки симптомы в виде психомоторного возбуждения 14 (9 %), выраженной астении 93 (58 %, $p \leq 0,05$), что также можно объяснить дезорганизацией звеньев гомеостаза вегетативной системы, что приводит к нарушениям гемодинамики, терморегуляции и замыкает порочный круг нарастания тревожно-депрессивных нарушений.

С учетом субъективных и объективных данных были выделены основные синдромы ковид-ассоциированного ИИ, спектр которых значительно отличался от аналогичной когорты больных 1 группы. Как видно из таблицы №3 у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов среди основных неврологических синдромов традиционно преобладали синдром пирамидных 179 (90 %), речевых 157 (79 %) и тревожно-депрессивных 157 (79 %) нарушений, реже координаторных 146 (73 %) и интеллектуально-мнестических 136 (68 %) расстройств. Среди больных ковид-ассоциированным ИИ с ШРМ 4-6 баллов значительно увеличилась доля синдрома координаторных 143 (89 %, $p \leq 0,05$), тревожно-депрессивных 138 (86 %, $p \leq 0,05$), чувствительных 126 (78 %, $p \leq 0,05$) и интеллектуально-мнестических 127 (79 %, $p \leq 0,05$) нарушений, уровень речевых 127 (79 %) нарушений был сопоставим, а доля пирамидного синдрома снизилась до 118 (73 %, $p \leq 0,05$), что, с одной стороны, противоречит данным литературы о более выраженном неврологическом дефиците больных ковид-ассоциированным ИИ, а, с другой стороны, выявленные более глубокие интеллектуально –мнестические, координаторные расстройства у этой когорты больных объясняют сопоставимый статус степени ограничения способности к самообслуживанию. Кроме того, коронавирусная инфекция способствовала появлению не свойственного сосудистым заболеваниям общепаразитарного 118 (73 %, $p \leq 0,05$) синдрома, который приводит к утяжелению соматического статуса больного с ИИ с COVID-19.

Необходимо отметить, что выявленный дисбаланс между семиотикой ведущих симптомов и частотой верификации синдрома координаторных нарушений можно объяснить тем, что субъективные жалобы на головокружение и шаткость у части больных с ковид-ассоциированным ИИ, связаны не со структурным поражением подкорковых ядер головного мозга, а с нарушением ортостаза и вегетативным дисбалансом у больных на пике инфекционного процесса. Это подтверждает значимое увеличение доли синдрома вегетативных нарушений 52 (32 %, $p \leq 0,05$) и астенического синдрома 77 (48 %, $p \leq 0,05$), что подтверждено данными проведенных нагрузочных проб, и необходимо учитывать при построении ИПР данной категории пациентов.

При исследовании интеллектуально-мнестической сферы больных 1-2 группы оказалось, что, соответственно у 136 (68 %) и 127 (79 %) пациентов выявлены нарушения когнитивной сферы, среди которых, соответственно у 54 (27 %) и 80 (50 %, $p \leq 0,05$) были зафиксированы грубые нарушения в виде отсутствия понимания обращенной речи, невыполнения команд исследователя, дезориентации в собственной личности и пространстве. Однако углубленное нейропсихологическое исследование зафиксировало еще более плачевную картину, где все 100 % больных ИИ имели интеллектуально-мнестические и психоэмоциональные нарушения разной степени выраженности, что, несомненно, требует своевременной диагностики в остром периоде ИИ и привлечения компетенций медицинских психологов на амбулаторном этапе с целью повышения эффективности лечебно-реабилитационных программ.

Удручающая картина выявлена и в отношении психоэмоционального дефицита, который у больных 1 и 2 группы выявлен, соответственно у 157 (79 %) и 138 (86 %) обследованных. А углубленное нейропсихологическое обследование у 100 % больных ИИ ШРМ 4-6 баллов в обеих группах в исходе стационарного лечения на уровне ПСО также показало наличие симптомов тревожно-депрессивного спектра, что мы связываем с наличием страха и тревоги у больных ИИ перед будущим в связи с ограничением способности к самообслуживанию в быту и утратой трудоспособности, и требует особого внимания за этой когортой

больных медицинскими психологами, логопедами и психиатрами, а также подчеркивает необходимость своевременного применения скрининговых технологий в остром периоде инсульта для их своевременной диагностики и коррекции узкими специалистами.

Особого внимания у пациентов с ковид-ассоциированным ИИ заслуживает рассмотрение синдрома чувствительных нарушений 126 (78 %), $p \leq 0,05$, и в том числе болевого синдрома 72 (45 %), $p \leq 0,05$. Так как в связи с присоединением общеинфекционного синдрома, сопровождающегося иммунопатологическим воспалением, изменились патогенетические механизмы формирования чувствительного компонента с одной стороны, а, с другой стороны, в структуре болевого синдрома, связанного с высоким уровнем спастичности и формирования постинсультной артропатии суставов, присоединилось наличие миалгии в виде ощущения стягивания, болезненности мышц. Кроме того, заметно нарастала частота синдрома общемозговой симптоматики 27 (17 %, $p \leq 0,05$), который у больных с ковид-ассоциированным ИИ в остром периоде может быть причинно связан, помимо ОНМК, с регионарным воспалением, венозным застоем, отеком мозговых оболочек, гипоксией мозга, повышением внутричерепного давления, что наглядно подтверждено данными патоморфологического исследования головного мозга и легочной ткани у данной категории больных с летальным исходом.

7.2. Значение нарушений двигательной функции в формировании нейросоматического статуса больных ишемическим инсультом с тяжестью шкалы реабилитационной маршрутизации 4–6 баллов

При оценке выраженности неврологического дефицита больных ИИ по шкале NIHSS выявлено, что если у больных 1 группы ее уровень соответствовал умеренной степени и составил 11,8 [10,8; 12,8] баллов, то среди больных 2 группы-был несколько меньше 10,7 [10,1; 11,35] баллов.

Однако степень ограничения способности к самообслуживанию у больных с ковид-ассоциированным ИИ была сопоставима с аналогичной когортой 1 группы, при этом, что выявлена более низкая выраженность пирамидных нарушений. Кроме того, у больных 1 группы выявлена прямая корреляционная зависимость уровня NIHSS от ШРМ (коэффициент корреляции Спирмена 0,79, значим на уровне $p < 0,05$), аналогичная тенденция выявлена у больных 2 группы (коэффициент корреляции Спирмена 0,81, $p < 0,05$). Данную тенденцию можно объяснить выраженным уровнем координаторных, когнитивных, чувствительных, вегетативных и психоэмоциональных нарушений, кроме того, более тяжелым общесоматическим статусом на фоне общеинфекционного синдрома больных ковид-ассоциированным ИИ, что требует особого внимания при выборе интенсивности нагрузочных проб ИПР у данной когорты больных.

Одним из компонентов успешного восстановления утраченных функций является ранняя вертикализация больных, которая по своему характеру может быть активной или пассивной [34, 97] и позволяет судить о реактивности вегетативной нервной системы пациента. У больных 1-2 группы с признаками выраженного ограничения самообслуживания (ШРМ 5-6 баллов) при проведении пассивной вертикализации адекватная реакция на проведение пробы составила, соответственно 48 (62 %) и 43 (53 %). Это было обусловлено тем, что основным осложнением при её проведении выявлялась ортостатическая гипотензия и сопровождалась усилением головокружения, сердцебиения, одышки, а также вегетативными реакциями в виде склонности к покраснению или побледнению лица, гипергидрозом, которые не связаны с морфологическими проявлениями нарушений структуры сердечно-сосудистой системы.

У всех пациентов с ШРМ 4 балла из-за выраженного общеинфекционного синдрома более оптимальным было проведение пробы с полуортостазом. Адекватная реакция у больных 1-2 группы выявлена, соответственно у 58 (72 %, $p \leq 0,05$) и 55 (54 %) обследованных, при этом, соответственно у 27 (34 %) и 48 (47 %) пациентов зарегистрированы вегетативные реакции разной степени выраженности.

Учитывая высокий уровень ССЗ у больных ИИ с ШРМ 4 балла дополнительно проведен тест с 6-минутной ходьбой для определения функционального статуса пациентов не только с патологией органов дыхания, но и сердечно-сосудистой системы, а также оценки прогноза заболевания и эффективности терапии. У больных ИИ результаты пробы с 6-минутной ходьбой коррелируют с ФК сердечной недостаточности и параметрами потребления кислорода, который у больных 1-2 группы составили, соответственно $416,2 \pm 3,6$ м и $376,2 \pm 5,8$, что соответствует III ФК ХСН по NYHA.

Учитывая, что самым инвалидизирующим по частоте выявления является пирамидный синдром, были изучены его особенности среди больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов. Если у пациентов 1 группы доля пирамидных нарушений составила 179 (90 %, $p = 0,0001$), то у больных 2 группы – всего 118 (73 %), что, на первый взгляд, показывает более благоприятную картину в отношении двигательного дефицита у больных ковид-ассоциированным ИИ.

Однако исследование силы мышц верхней конечности по шкале MRC (Рисунок 31) больных 1-2 группы с признаками пирамидных нарушений показало, что доля больных с пlegией составила, соответственно 42 (23 %) и 35 (30 %), доля в 1 балл была сопоставима, соответственно 23 (13 %) и 13 (11 %), 2 балла, соответственно 23 (13 %) и 14 (12 %), доля в 3 балла, соответственно 45 (25 %) и 34 (29 %), доля в 4 балла, соответственно 46 (26 %) и 22 (18 %). Таким образом, доля грубых нарушений 0-2 балла несколько преобладала среди больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно 88 (49 %) и 62 (53 %) в основном за счет преобладания среди этой когорты больных с пlegией.

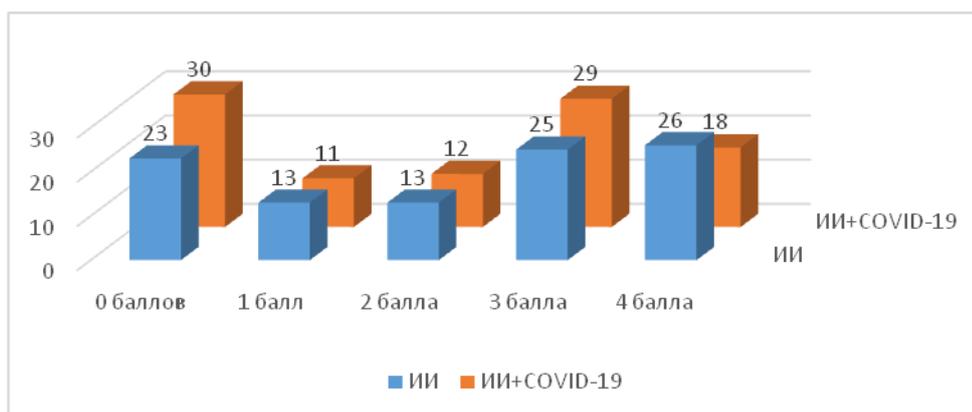


Рисунок 31 – Структура двигательных нарушений у больных ИИ 1-2 группы, %

Понимая важность восстановления двигательной сферы как в целом для возможности самообслуживания больных ИИ, так и восстановления трудовой функции и интеллектуальной сферы, был проведен сравнительный анализ выраженности пирамидных нарушений в зависимости от заинтересованности правой и левой гемисферы головного мозга. Оказалось, что среди больных 1-2 группы выявлена аналогичная картина, где несколько преобладал левосторонний гемипарез над правосторонним. У больных 1 группы их соотношение составило, соответственно 82 (46 %) и 97 (54 %), а у больных 2 группы, соответственно и 57 (48 %) и 61 (52 %).

Изучение глубины пареза верхней конечности при право- и левостороннем гемипарезе (Таблица 4) выявило, что у больных доковидного периода выявлено сопоставимое соотношение пареза 3-4 балла, соответственно 42 (51 %) и 49 (51 %), при этом выраженность пареза 3 балла достоверно чаще выявлена при левостороннем гемипарезе, соответственно 15 (18 %) и 30 (31 %, $p \leq 0,05$), а 4 балла, напротив – при правостороннем гемипарезе, соответственно 27 (33 %, $p \leq 0,05$) и 19 (20 %).

Таблица 4 – Структура снижения мышечной силы по шкале MRS у 1 и 2 группы, абс. (%)

Шкала MRS	1 группа		2 группа	
	ИИ (n = 179)		ИИ+COVID-19 (n = 118)	
	справа n = 82 (46 %)	слева n = 97 (54 %)	справа n = 57 (48 %)	слева n = 61 (52 %)
0 баллов	20 (24 %)	22 (23 %)	18 (32 %)	17 (28 %)
1 балл	10 (12 %)	13 (13 %)	6 (10 %)	7 (11 %)
2 балла	10 (12 %)	13 (13 %)	10 (18 %)	4 (7 %)
3 балла	15 (18 %)	30 (31 %, $p^2 \leq 0,05$)	16 (28 %)	18 (29 %)
4 балла	27 (33 %, $p^2 \leq 0,05$)	19 (20 %)	7 (12 %, $p \leq 0,05$)	15 (25 %)

Примечание — Достоверность различий между 1 и 2 группами наблюдения, $p \leq 0,05$, внутри 1 группы, $p^2 \leq 0,05$.

Тогда как у больных с ковид-ассоциированным ИИ обращает на себя внимание преобладание больных с парезом 0-2 балла при право- и левостороннем поражении, соответственно 34 (61 %) и 28 (46 %), свидетельствуя о более глубоких нарушениях двигательной функции несмотря на их меньшую частоту. Наибольшие достоверные различия выявлены между больными ИИ до- и ковидного периода при правостороннем гемипарезе 4 балла, соответственно 27 (33 %, $p \leq 0,05$) и 7 (12 %), подтверждая большую глубину пирамидных нарушений у больных 2 группы.

Оценка выраженности пареза нижней конечности (Таблица 5) показала, что у больных 1 и 2 группы выявлен более благоприятный его статус, по сравнению с глубиной пареза верхней конечности. Однако если глубина пареза 0-2 балла у больных 1 группы составила 52 (33 %), то среди больных с ковид-ассоциированным ИИ его частота выросла до 52 (45 %), снова подчеркивая большую глубину пирамидных нарушений у этой когорты обследованных, что необходимо учитывать при построении ИПР.

Таблица 5 – Выраженность двигательных нарушений верхней и нижней конечности у больных 1 и 2 группы, абс. (%)

Шкала MRS	1 группа		2 группа	
	ИИ (n = 179)		ИИ+COVID-19 (n = 118)	
	верхняя конечность	нижняя конечность	верхняя конечность	нижняя конечность
0 баллов	42 (23 %)	8 (5 %)	35 (30 %)	15 (13 %, $p \leq 0,05$)
1 балл	23 (13 %)	16 (10 %)	13 (11 %)	16 (14 %)
2 балла	23 (13 %)	28 (18 %)	14 (12 %)	21 (18 %)
3 балла	45 (25 %)	48 (31 %)	34 (29 %)	32 (28 %)
4 балла	46 (26 %)	79 (51 %)	22 (18 %)	30 (26 %, $p \leq 0,05$)

Примечание — Достоверность различий между 1 и 2 группами наблюдения, $p \leq 0,05$.

Кроме того, у больных 2 группы была выявлена обратная корреляция между выраженностью пареза и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS (коэффициент корреляции Спирмена 0,77, $p \leq 0,05$).

Так, у больных 1-2 группы его выраженность была большей при правостороннем гемипарезе, причем более глубокие нарушения выявлены у больных с ковид-ассоциированным ИИ при правостороннем гемипарезе верхней конечности (Таблица 6), соответственно $12,2 \pm 3,2$ и $13,3 \pm 2,9$, а при левостороннем гемипарезе $10,9 \pm 2,1$ и $11,5 \pm 2,3$ балла. Где наряду с пирамидными нарушениями велика была доля речевых, чувствительных и когнитивных нарушений, что свидетельствует о формировании системного порочного круга нарушения функции у больных ковид-ассоциированным ИИ при поражении доминантной верхней конечности.

Таблица 6 – Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS в зависимости от глубины пареза у больных 1 и 2 группы, абс.

Шкала NIHSS	1 группа		2 группа	
	ИИ (n = 179)		ИИ+COVID-19 (n = 118)	
	справа	слева	справа	слева
0 баллов	16,2 ± 1,8	15,8 ± 1,2, p ≤ 0,05	17,0 ± 1,3, p ≤ 0,05	14,2 ± 1,3
1 балл	14,4 ± 2,5	14,5 ± 1,8, p ≤ 0,05	15,6 ± 2,5, p ≤ 0,05	12,7 ± 1,0
2 балла	11,5 ± 0,5	10,6 ± 1,3	12,7 ± 1,0, p ≤ 0,05	11,0 ± 2,2
3 балла	11,3 ± 1,3	9,4 ± 1,8, p ≤ 0,05	11,3 ± 0,8	10,2 ± 1,8, p ≤ 0,05
4 балла	9,3 ± 1,3	9,7 ± 2,2	8,0 ± 0,8, p ≤ 0,05	9,2 ± 2,4

Примечание — Достоверность различий между 1 и 2 группами наблюдения, p ≤ 0,05.

Анализ уровня мелкой моторики по тесту Френчай (Таблица 7) закономерно показал его большую глубину у больных ИИ с COVID-19. При чем у больных ИИ 1-2 группы с наличием пареза преобладала группа больных с тестом Френчай 0 баллов, соответственно 52 (30 %) и 41 (36 %). Больные с легкими нарушениями мелкой моторики, напротив преобладали среди больных 1 группы. Так Уровень теста Френчай 3 балла составил, соответственно 42 (24 %, p ≤ 0,05) и 19 (17 %), а 4 балла, соответственно 33 (19 %) и 19 (17 %).

Таблица 7 – Структура уровня теста Френчай у больных 1 и 2 группы, абс. (%)

Группа	Тест Френчай				
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
1-я (n = 179)	52 (30 %, p ≤ 0,05)	20 (11 %)	29 (16 %)	42 (24 %, p ² ≤ 0,05)	33 (19 %)
2-я n = 118)	41 (36 %, p ≤ 0,05)	16 (14 %)	19 (17 %)	19 (17 %)	19 (17 %)

Примечание — Достоверность различий между парезом 0 и 1 баллов внутри группы, p ≤ 0,05, между 1 и 2 группой, p² ≤ 0,05.

Это, закономерно, отразилось на структуре нарушений мелкой моторики по тесту Френчай у больных с право- и левосторонним поражением (Таблица 8).

Таблица 8 – Структура теста Френчай у больных 1 и 2 группы, абс. (%)

Группа	Тест Френчай					
	гемипарез	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
1-я (n = 179)	правосторонний	27 (34 %)	9 (11 %)	13 (16 %)	16 (20 %, p = 0,0036)	15 (19 %, p = 0,0304)
	левосторонний	10 (26 %)	6 (16 %)	9 (24 %, p = 0,0162)	9 (24 %)	4 (11 %)
2-я (n = 118)	правосторонний	23 (45 %)	8 (16 %)	11 (22 %)	4 (8 %)	5 (10 %)
	левосторонний	18 (30 %)	6 (10 %)	8 (13 %)	15 (25 %)	13 (22 %, p = 0,0089).

Примечание — Достоверность различий между 1 и 2 группами наблюдения, $p \leq 0,05$.

Где выявлено преобладание грубых нарушений мелкой моторики при правостороннем гемипарезе у больных с ковид-ассоциированным ИИ. А структура спастичности по шкале Ашфорт у больных до- и ковидного периода с признаками пареза свидетельствовала о наличии мышечного тонуса 0,5-2 балла, соответственно у 129 (72 %) и 90 (76 %) пациентов.

Замечено, что сочетание пареза и координаторных нарушений больных ИИ 1 и 2 группы выявлено с одинаковой частотой как у больных с право-, так и с левосторонним гемипарезом. Однако если у больных 1 группы его частота выявлена, соответственно у 59 (72 %) и 70 (72 %), тогда как у больных ИИ с ковид-ассоциированным ИИ значительно чаще, соответственно 53 (93 %, $p \leq 0,05$) и 59 (97 %, $p \leq 0,05$), что обусловлено не только поражением подкорковых структур экстрапирамидной системы, но и большей частотой общеинфекционного, вегетативного, астенического синдрома.

Если нарушения чувствительности у больных ИИ 1 группы чаще сочетались с левосторонним гемипарезом, соответственно 30 (36 %) и 46 (47 %), то у больных с ковид-ассоциированным ИИ выявлены достоверно чаще, по отношению к 1 группе, при право- и левостороннем поражении, соответственно 50 (88 %, $p \leq 0,05$) и 49 (80 %, $p \leq 0,05$).

Характер и уровень двигательного дефицита кроме наличия парезов разной степени выраженности зачастую связан с наличием формирующейся артропатии суставов конечностей, которая является мощной платформой для формирования постинсультных контрактур. Особенно важным этапом превентивной диагностики этого инвалидизирующего осложнения является оценка функционального состояния мышечно-суставного аппарата верхних конечностей.

По современным представлениям понятие постинсультной артропатии включает наличие болевого синдрома и ограничение движений разной амплитуды. Среди всех обследованных больных ИИ до- и ковидного периода были выявлены постинсультные гемипарезы разной степени выраженности, сопровождавшимися артропатиями, соответственно у 69 (35 %) и 64 (40 %). Сопровождающий её болевой синдром можно условно разделить на три вида: 1) центральную постинсультную боль; 2) болевой синдром, связанный с поражением суставов паретичных конечностей, – синдром «болевого плеча»; 3) болевой синдром, связанный с болезненным спазмом спастичных мышц паретичных конечностей. У всех 69 (100 %) и 64 (100 %) больных с артропатией выявлены жалобы на двигательный дефицит, который коррелировал с выраженностью болевого синдрома.

При изучении структуры постинсультной артропатии верхней конечности выявлено не только ограничение движений, но и болевой синдром заинтересованного сустава, который по шкале ВАШ выявлен, соответственно у 57 (83 %) и у 54 (84 %) больных, кроме того отечность, «провисание» и мышечная гипотрофия суставной сумки, соответственно – у 30 (43 %) и 31 (48 %) пациентов. Изолированное поражение плечевого сустава зарегистрировано, соответственно у 69 (100 %) и 64 (100 %), которое сочеталось с артропатиями других суставов – у 20 (29 %) и 27 (42 %) (коленного, лучезапястного, локтевого сустава). При анализе сочетания двигательного дефицита верхней конечности и поражения плечевого сустава, оказалось, что в 1 группе чаще выявлялась левосторонняя 39 (20 %), чем правосторонняя 30 (15 %) артропатия, а у больных 2 группы, соответственно 34 (21 %) и 30 (19 %). При изучении гендерных особенностей больных ИИ с артропатией верхней конечности 1 и 2 группы оказалось, что её

признаки чаще выявлялись среди женщин, соответственно 39 (57 %, $p \leq 0,05$) и 35 (56 %), чем мужчин, соответственно 30 (43 %) и 28 (44 %).

По данным рентгенографического исследования суставов при наличии признаков артропатии плечевого сустава признаки плечевого периартрита выявлены у половины больных с артропатией до- и ковидного периода, соответственно у 30 (43 %) и 37 (58 %, $p \leq 0,05$) пациентов ИИ. Однако, согласно данным УЗИ суставов, практически у всех больных с артропатией, соответственно у 52 (75 %) и 55 (86 %) обследованных выявлено наличие синовита разной степени выраженности, тендиниты сухожилий 33 (48 %) и 42 (66 %, $p \leq 0,05$), формирующих каркас плечевого сустава. В связи с чем считаем недостаточным для оценки диагностических критериев формирующейся артропатии больных ИИ с парезом 0-3 балла в остром периоде ОНМК применение рутинного рентгеновского исследования сустава, а необходимо обязательное проведение УЗИ заинтересованного сустава, как более тонкого метода исследования для выявления ранних маркеров артропатии с целью своевременной профилактики контрактуры верхней конечности.

Закономерно зарегистрирована достоверная разница между уровнем NIHSS (Рисунок 32) у больных с признаками артропатии и без её проявлений как у больных 1 группы, соответственно 15,0 [13,0; 16,0], $p = 0,00001$ и 10,0 [8,0; 11,0], так и среди больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно 15,0 [12,0; 16,0] ($p = 0,0000$) и 9,1 [6,0; 11,0) баллов, что подтверждает постулат о несколько меньшей тяжести неврологического дефицита больных ИИ с коронавирусной инфекцией.

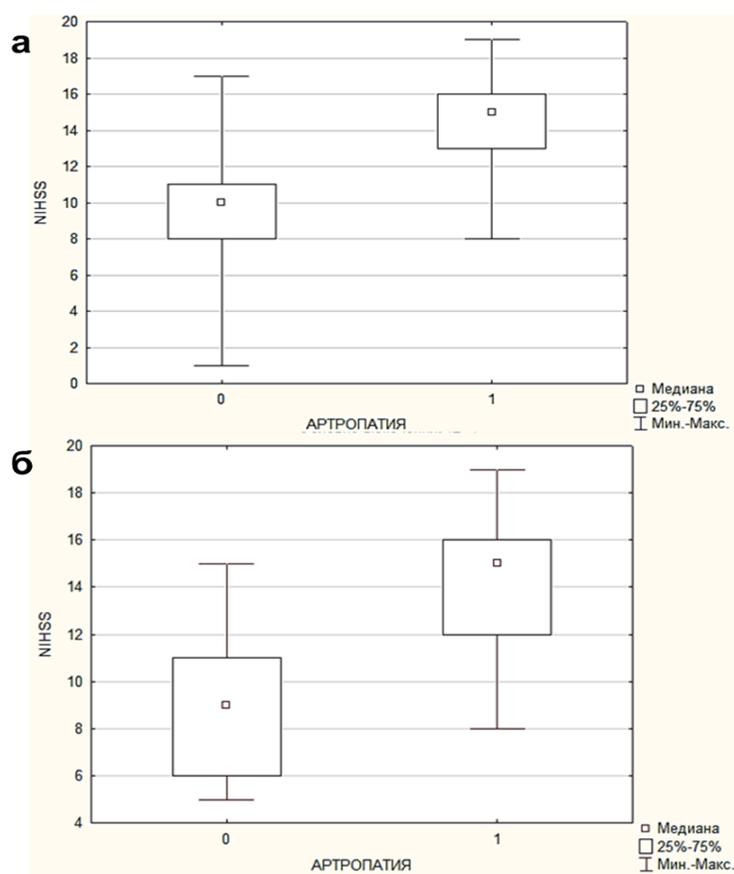


Рисунок 32 – Структура уровня шкалы NIHSS у больных ИИ; а – больные 1 группы; б – больные с ковид-ассоциированным ИИ (0 – отсутствие признаков артропатии; 1 – наличие артропатии)

При этом интенсивность боли (по шкале ВАШ) у больных с артропатией и без её признаков у больных доковидного периода составила соответственно $5,4 \pm 0,3$ и $3,3 \pm 0,1$ балла, а у больных с COVID-19 $6,5 \pm 0,2$ и $4,0 \pm 0,2$ балла, что свидетельствует о нарастании интенсивности чувствительных симптомов у больных на фоне инфекционного синдрома.

В ходе исследования зарегистрировано, что наличие артропатии плечевого сустава сопряжено с формированием глубоких парезов верхних конечностей (Рисунок 33), преимущественно 0-1 балл, которые являются превалирующим критерием инвалидизации больных ИИ. Тогда как у больных без её признаков структура пирамидных двигательных нарушений была более благоприятной. Закономерно, уровень спастичности по шкале Ашфорт 0,5-2 балла у больных до- и ковидного периода с признаками артропатии плечевого сустава зарегистрирован практически у всех пациентов, соответственно 92 % и 97 %.

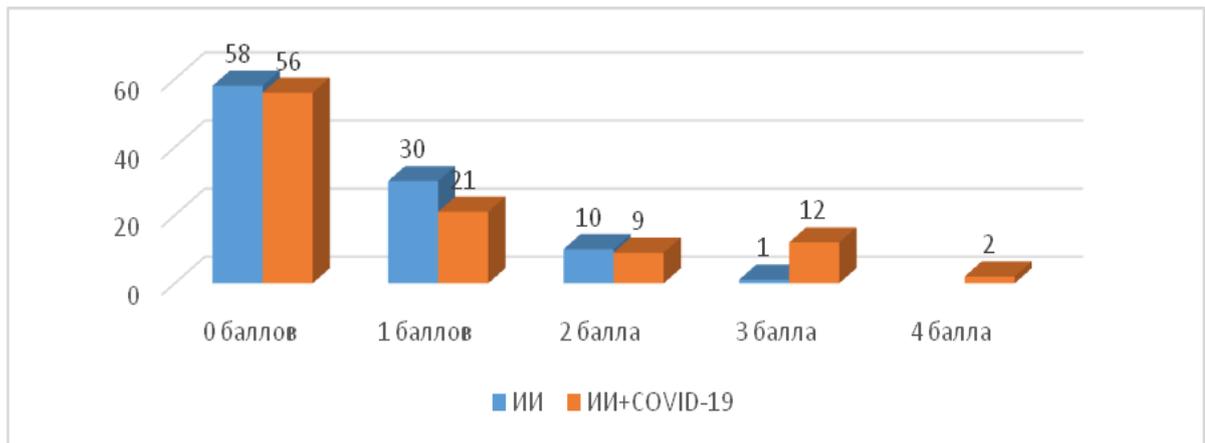


Рисунок 33 – Выраженность пирамидных нарушений у больных 1 и 2 группы с признаками артропатии, %

Вследствие выявленных более глубоких нарушений моторной функции у больных ИИ 1 и 2 группы с признаками артропатии плечевого сустава, закономерно выявлена достоверная разница в уровне напряженности иммунопатологических маркеров, что особенно выражено у больных 2 группы, и определяет прогностические возможности использования характера динамики иммунологических показателей в отношении формирования глубоких двигательных нарушений. При этом у больных с артропатией 1-2 группы уровень TRAIL составил, соответственно 116,5 [111,2; 121,3] и 100,8 [97,3; 104,6]), а у пациентов без её симптомов, соответственно 125,1 [116,8; 131,0], $p \leq 0,05$ и 110,0 [107,8; 113,2], $p \leq 0,05$. Уровень SCD 95 у больных с артропатией, соответственно 408,4 [397,1; 422,3] и 424,3 [407,1; 430,3], а без её симптомов, соответственно 395,4 [391,5; 406,1], $p \leq 0,05$ и 412,2 [397,7; 420,1], $p \leq 0,05$.

Анализ тяжести больных 1 – 2 группы с артропатией верхней конечности по шкале ШРМ показал, что степень ограничения способности к самообслуживанию среди них была сопоставима, однако более выражена по сравнению с основной выборкой обеих групп. Так среди больных с артропатией преобладала ШРМ 5 баллов, соответственно 55 (80 %), $p \leq 0,05$ и 51 (80 %), $p \leq 0,05$, ШРМ 4 балла всего, соответственно у 8 (12 %) и 11 (17 %), ШРМ 6 баллов, соответственно 6 (9 %) и 2 (3 %), а больных с ШРМ 3 балла не выявлено вовсе.

7.3. Роль когнитивных и психоэмоциональных нарушений в формировании степени ограничения способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом

Среди когорты больных ИИ 1 и 2 группы, нуждавшихся в проведении МР 2-го этапа, по результату тестов нейропсихологического обследования абсолютно все больные имели признаки интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных нарушений, что подчеркивает важность их своевременной верификации у больных в остром периоде ИИ. Их причинами становится дистресс, связанный с заболеванием, изоляцией, пребыванием в палате интенсивной терапии, реанимационном отделении, вынужденным положением тела, развитием осложнений, страхом ухода из жизни.

В связи с мозаичным уровнем интеллектуального снижения больных ИИ независимо от возраста, высоким уровнем снижения сенсомоторной функций более корректным было проведение теста по шкале MMSE (Рисунок 34), который среди больных ШРМ 4-6 баллов был сопоставим и составил, соответственно $18,5 \pm 0,4$ (деменция умеренной степени выраженности) и $17,9 \pm 0,4$ (деменция умеренной степени выраженности).

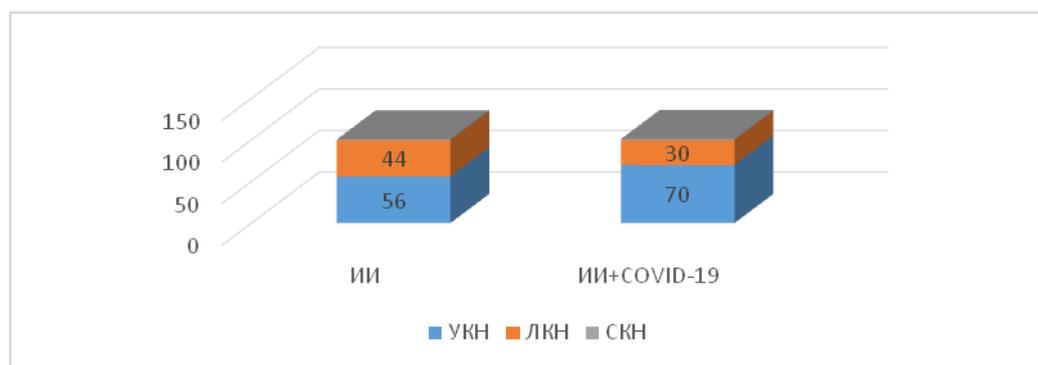


Рисунок 34 – Структура когнитивных нарушений у больных ИИ 1 и 2 группы, %

Однако при изучении структуры дементных нарушений выявлены более глубокие нарушения у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так оказалось, что у больных 1-2 группы преобладала деменция умеренной степени, соответственно у 112 (56 %) и 110 (70 %, $p \leq 0,05$), деменция легкой степени у данной когорты

больных выявлена в 1,5 раза реже, соответственно у 87 (44 %) и 47 (30 %, $p \leq 0,05$), а преддементные нарушения выявлены всего у 3 и 1 пациента ИИ с COVID-19.

Понимая значение уровня когнитивной функции как значимого компонента инвалидизации больных инсультом, более глубоко был изучен характер интеллектуально-мнестических нарушений у больных ИИ 1 и 2 группы с двигательными нарушениями. Так выявлена прямая корреляционная зависимость между глубиной когнитивных нарушений по шкале MMSE и выраженностью пареза 0-4 балла в отношении верхней конечности, объясняя низкую способность к восстановлению двигательного дефицита больных с глубокими когнитивными нарушениями как у больных ИИ до- (коэффициент Спирмена, соответственно 0,67 и 0,74), так и ковидного периода (коэффициент Спирмена, соответственно 0,79 и 0,72).

Кроме того, если частота фиксации выраженных когнитивных нарушений по данным оценки неврологами при право- и левостороннем гемипарезе у больных 1 группы была, соответственно 26 (32 %) и 21 (22 %), то у больных 2 группы, достоверно чаще, соответственно уже 36 (63 %, $p \leq 0,05$) и 23 (38 %, $p \leq 0,05$). При этом самый глубокий уровень когнитивных нарушений по шкале MMSE выявлен у больных с ковид-ассоциированным ИИ при правостороннем гемипарезе. Так у больных ИИ 1 и 2 группы его уровень при правостороннем гемипарезе составил, соответственно $17,8 \pm 3,5$ и $16,4 \pm 4,2$ баллов, а при левостороннем, соответственно $18,8 \pm 2,9$ и $18,7 \pm 4,4$ баллов.

Закономерно у больных ИИ 1 группы (коэффициент корреляции Спирмен 0,71) и 2 группы (коэффициент корреляции Спирмен 0,73) выявлена значимая корреляционная зависимость между выраженностью когнитивных нарушений и характером нарушений мелкой моторики верхней конечности по тесту Френчай, что особенно выражено у больных ИИ с деменцией умеренной степени, где у половины больных она вообще отсутствовала.

Изучение уровня когнитивного дефицита шкале MMSE у больных с артропатией показало, что уровень УКН 1 и 2 группы составил, соответственно 64 (93 %, $p \leq 0,05$), и 58 (90 %, $p \leq 0,05$), а ЛКН всего, соответственно 5 (7 %) и 6 (10 %). Закономерно более глубокий когнитивный дефект обнаружен у больных

ИИ в 1 и 2 группы с признаками артропатии, соответственно 16 [15; 18] и 16 [15; 18] баллов, по отношению к больным без её проявлений, соответственно 20 [19; 21], $p = 0,000000$ и 19 [17; 21], $p \leq 0,01$ баллов, подчеркивая тезис о том, что формирование ранних контрактур это не изолированная проблема двигательного дефицита, а целого комплекса системных нарушений, учет которых позволит на амбулаторном этапе проводить своевременную коррекцию их проявлений, а значит осуществлять преемственную профилактику контрактур.

Учитывая тонкую связь между когнитивной, моторной и речевой функцией в процессе восстановления способности к самообслуживанию больных ИИ, был изучен уровень сенсомоторных нарушений речевой функции у больных 1 и 2 группы. Так если у больных 1 группы её уровень при право- и левостороннем гемипарезе составил, соответственно 43 (52 %, $p \leq 0,05$) и 27 (27 %), то у больных 2 группы, он выявлен значимо чаще, соответственно – у 42 (74 %, $p \leq 0,05$) и 28 (46 %, $p \leq 0,05$) обследованных. Большая выраженность корреляции между наличием правостороннего гемипареза и сенсо-моторной афазии у больных с ковид-ассоциированным ИИ подчеркивает тесную взаимосвязь интеллектуально-мнестической, речевой, моторной функции доминантной руки на фоне сформированного общеинфекционного синдрома. Кроме того, при изучении выраженности речевых нарушений оказалось, что среди больных с умеренными когнитивными нарушениями признаки сенсомоторной афазии выявлены чаще у больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно 60 (30 %) и 74 (46 %), а с легкими -они были сопоставимы, соответственно 17 (9 %) и 17 (11 %).

При изучении характера и выраженности психоэмоциональных расстройств по «Шкале оценки реактивной (ситуативной) и личностной тревожности», разработанный Ч.Д. Спилбергером, выявлено, что реактивная тревожность больных 1 группы была несколько выше, чем у больных 2 группы и составила, соответственно $53,1 \pm 1,9$ и $51, \pm 2,3$ баллов, что свидетельствует о высоком уровне психоэмоционального напряжения у больных ИИ ШРМ 4-6 баллов, связанным с выраженными ограничениями самообслуживания и страхом полной утраты трудоспособности. При чем в структуре тревожных нарушений у больных

ИИ 1 и 2 группы умеренный уровень ситуативной тревоги выявлен, соответственно у 8 (4 %) и 13 (8 %), тогда как высокий у 192 (96 %, $p \leq 0,05$) и 148 (92 %, $p \leq 0,05$) пациентов.

Аналогичная тенденция выявлена в отношении уровня личностной тревожности у больных 1 и 2 группы и составила, соответственно $52,1 \pm 2,1$ и $50,4 \pm 3,4$ баллов. При этом умеренный уровень составил, соответственно 7 (4 %) и 10 (6 %), высокий уровень, составил соответственно 193 (96 %, $p \leq 0,05$) и 151 (94 %, $p \leq 0,05$). Интересно, что высокий уровень ситуативной тревоги сопровождал пациентов ИИ независимо от тяжести ШРМ, показывая напряженность эмоционального фона больных в остром периоде, что необходимо своевременно корректировать с целью успешного формирования мотивации к восстановлению функций. Изучение степени тревожности больных с ковид-ассоциированным ИИ с наличием пареза и без его признаков показало, что уровень ситуативной тревожности был сопоставим, соответственно $51,5 \pm 4,5$ и $51,0 \pm 3,9$ баллов, и указывает на высокий уровень тревоги, связанный не только с наличием двигательного дефицита, ограничивающего самообслуживание пациента, но и с вкладом общеинфекционного синдрома. При этом уровень личностной тревоги составил, соответственно $51,2 \pm 4,3$ и $50,5 \pm 5,2$ баллов.

Анализ спектра депрессивных нарушений по шкале депрессии Бека, напротив, показал некоторое преобладание её среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так её уровень у больных 1 и 2 группы, составил, соответственно, $29,6 \pm 3,9$ баллов и $31,6 \pm 4,3$ баллов (тяжелая депрессия).

Оценка тяжести депрессивных нарушений показала преобладание тяжелых форм депрессии у больных с ковид-ассоциированным ИИ (Рисунок 35). Так легкая депрессия у больных 1 и 2 группы зарегистрирована, соответственно у 16 (8 %) и 5 (3 %), умеренная – у 74 (37 %) и 50 (31 %), а тяжелая депрессия, соответственно – у 110 (55 %) и 106 (66 %, $p \leq 0,05$), подчеркивая вклад общеинфекционного синдрома в формирование психоэмоциональных нарушений у данной когорты больных. При этом выявлена прямая корреляция между

уровнем депрессии и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS у больных 1 группы (коэффициент корреляции Спирмена 0,74, $p < 0,05$) и 2 группы (коэффициент корреляции Спирмена 0,55, $p < 0,05$). Кроме того, у больных ИИ 1 и 2 группы выявлена обратная зависимость (коэффициент корреляции Спирмена, соответственно -0,71 и -0,72, $p < 0,05$) в отношении маркеров иммунопатологического воспаления TRAIL и тяжести депрессивных нарушений, которые могут быть использованы в качестве прогностических маркеров риска формирования глубоких депрессивных нарушений как важного негативного фактора, препятствующего формированию паттерна высокой мотивации к восстановлению утраченных функций у больных ИИ.

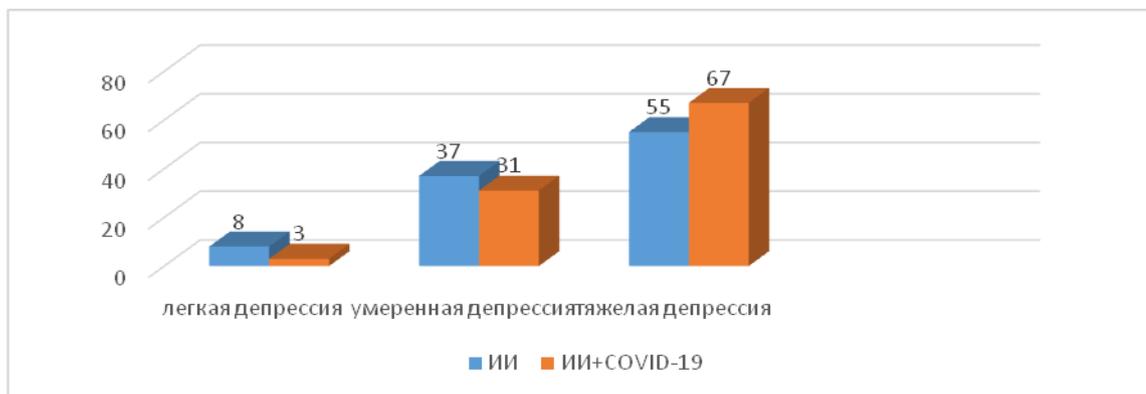


Рисунок 35 – Структура депрессивных нарушений у больных 1 и 2 группы, %

Подтверждением гипотезы о значимом вкладе депрессивных нарушений в формирование мотивации к восстановлению утраченных функций стало исследование уровня депрессии у больных с наличием двигательных нарушений. Так её уровень у больных ИИ 1 группы с признаками право- и левостороннего пареза составил, соответственно $32,7 \pm 9,2$ и $28,6 \pm 5,6$ баллов, а у больных 2 группы, соответственно $34,6 \pm 7,2$ и $30,0 \pm 6,2$ балла, подчеркивая взаимосвязь депрессии и моторной функции доминантной руки.

Кроме того, выявлена обратная корреляция между уровнем депрессии и выраженностью моторной функции при право- и левостороннем гемипарезе верхней конечности (Рисунок 36), что особенно выражено при правостороннем поражении больных с ковид-ассоциированным ИИ (коэффициент Спирмена, соответственно -

0,77, $p < 0,05$ и $-0,61$, $p < 0,05$) (Рисунок 36), что требует особого внимания медицинских психологов с целью своевременной их коррекции на амбулаторном этапе.

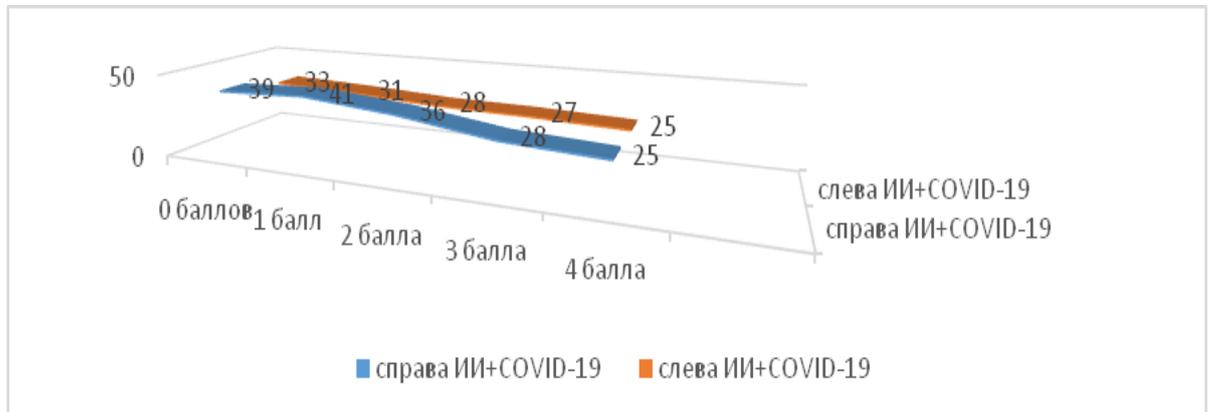


Рисунок 36 – Уровень депрессии в зависимости от выраженности пареза у больных 2 группы, %

Более тяжелый уровень депрессии зарегистрирован также у больных 1 и 2 группы с наличием признаков артропатии верхней конечности, соответственно 35 [32; 38]), $p = 0,0000$ и 35 [33; 38], $p \leq 0,05$ баллов, по сравнению с пациентами без её проявлений, соответственно 25,5 [23; 31] и 29 [25; 33,5] баллов, подтверждая свидетельства о более глубоких психоэмоциональных нарушениях у больных с ковид-ассоциированным ИИ и объясняет сопоставимые уровни тревожных нарушений.

Кроме того, выраженность депрессии у больных 1 и 2 группы коррелировала с характером ограничения способности к самообслуживанию по шкале ШРМ, что также особенно выражено у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Коэффициент корреляции Спирмена составил, соответственно 0,69, $p < 0,05$ и 0,55, $p < 0,05$. Так у больных ШРМ 3 балла у больных ИИ 1 и 2 группы она составила, соответственно $20,4 \pm 3,7$ (умеренная депрессия) и $29,9 \pm 3,8$ балла (тяжелая депрессия), ШРМ4 балла – $26,1 \pm 5,1$ (умеренная) и $28,4 \pm 3,8$, ШРМ 5 баллов – $34,3 \pm 2,6$ (тяжелая) и $35,4 \pm 4,2$, ШРМ 6 баллов $34,5 \pm 2,7$ и $36,0 \pm 2,9$, $p \leq 0,05$ баллов.

Закономерно зарегистрирована обратная корреляция между тяжестью интеллектуально-мнестических нарушений по шкале MMSE и уровнем депрессии

у больных ИИ 1 и 2 группы – коэффициент корреляции Спирмена составил, соответственно $-0,67$, $p < 0,05$ и $-0,83$, $p < 0,05$, формируя представление о взаимосвязи психоэмоциональных и когнитивных нарушений в процессе мотивации к восстановлению утраченных функций.

7.4. Обоснование выраженности ограничения способности к самообслуживанию у больных с ковид-ассоциированным ишемическим инсультом

Подтверждением гипотезы о более выраженных ограничениях способности к самообслуживанию, несмотря на меньшую выраженность пирамидных нарушений и сопоставимую тяжесть уровня ШРМ у больных с ковид-ассоциированным ИИ стало исследование уровня индекса Бартелл у больных 1 и 2 группы, соответственно $48,9 \pm 8,4$ и $38,6 \pm 9,2$ баллов и является свидетельством выраженной зависимости в повседневной жизни, что подтверждает значение вклада пирамидных, координаторных, чувствительных, вегетативных, когнитивных, психоэмоциональных нарушений и общеинфекционного синдрома в формировании инвалидизирующих последствий сосудистой катастрофы и требует пересмотра подходов клинических рекомендаций к восстановительным методикам амбулаторного этапа МР у данной категории больных.

При изучении структуры индекса Бартел, у больных с ковид-ассоциированным ИИ, закономерно выявлены более глубокие нарушения способности к самообслуживанию. Доля больных с полной зависимостью у больных 1 и 2 группы составила, соответственно 42 (21 %) и 45 (28 %), выраженной зависимости, соответственно 67 (34 %) и 92 (58 %, $p \leq 0,05$), умеренной зависимости, соответственно 89 (45 %) и 21 (13 %, $p \leq 0,05$), легкой зависимости – выявлена только у 1 (0,5 %) пациентов 1 группы. При этом у больных 1 и 2 группы выявлена обратная корреляция между уровнем ШРМ и индексом Бартел, (коэффициент корреляции Спирмена составил, соответственно -

0,71, $p < 0,05$ и -0,79, $p < 0,05$), а критерий Краскела – Уоллиса составил, соответственно 107,7496 $p = 0,000$ и 84,66248 $p = 0,000$.

При изучении взаимосвязи между степенью ограничения способности к самообслуживанию и выраженностью двигательных нарушений у больных 1 и 2 группы с признаками пареза выявлено, что у больных с ковид-ассоциированным ИИ выявлен более глубокий уровень индекса Бартел, соответственно $45,9 \pm 2,6$ и $31,3 \pm 1,9$ баллов, при этом зарегистрирована достоверная корреляция между выраженностью пареза как у больных 1 группы (коэффициент Спирмена 0,78, $p < 0,05$), так и 2 группы (0,79, $p < 0,05$), однако не выявлено корреляционной зависимости между выраженностью двигательных нарушений и тяжестью коронавирусной инфекции (Рисунок 37).

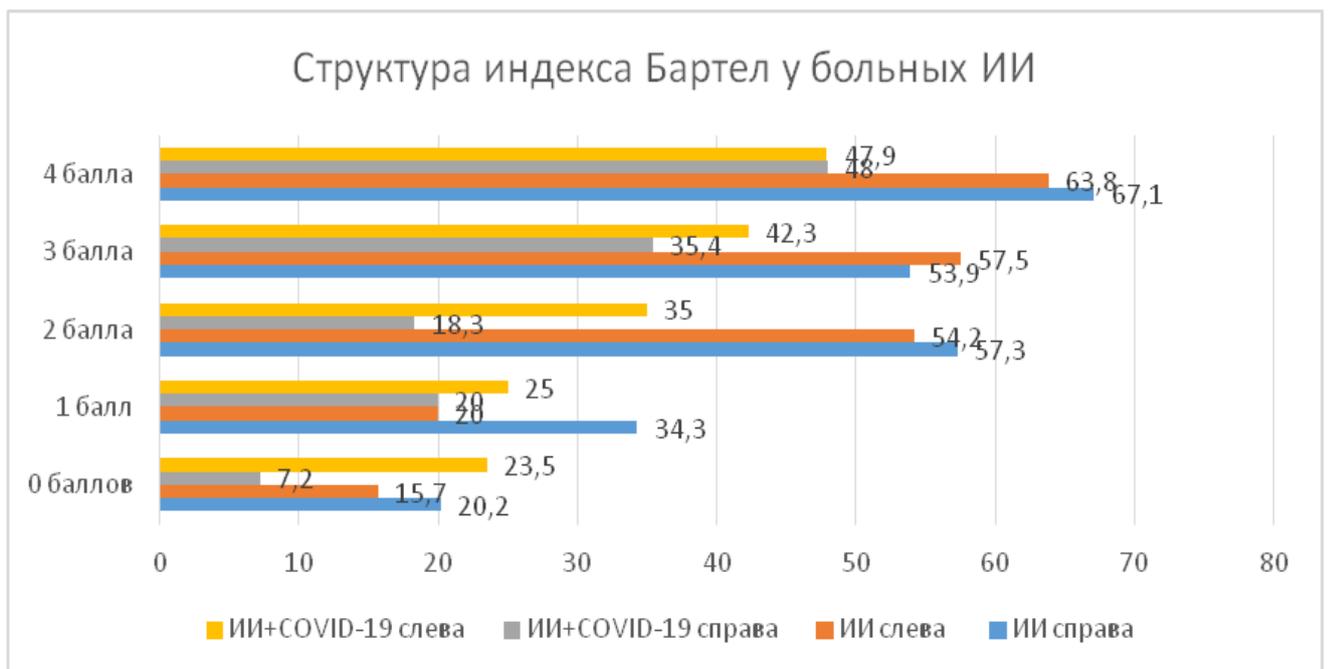


Рисунок 37 – Структура индекса Бартел у больных 1 и 2 группы при право- и левостороннем гемипарезе, %

Выявленная тенденция заставила провести углубленный анализ уровня индекса Бартел при право- и левостороннем гемипарезе у больных 1 и 2 группы. Самые неблагоприятные уровни глубины ограничения способности к самообслуживанию выявлены у больных с ковид-ассоциированным ИИ с правосторонним гемипарезом, что позволяет рассматривать наличие

общейинфекционного синдрома как значимого фактора ограничения способности к самообслуживанию. Причем среди данной когорты больных даже при гемипарезе в 4 балла уровень индекса Бартел, свидетельствует о выраженной зависимости в повседневной жизни, что подчеркивает важность вклада когнитивных и психосоматических проявлений у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Однако не выявлено четкой связи выраженности ограничения способности к самообслуживанию и тяжести поражения легких. При этом уровень корреляции Спирмена у больных 2 группы между индексом Бартел и наличием право- и левостороннего пареза, составил, соответственно 0,75, и 0,71. Интересно отметить, что среди больных 1-2 группы без признаков пареза степень ограничения способности к самообслуживанию по индексу Бартел аналогично была более выражена у больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно $76,7 \pm 8,7$, $p \leq 0,05$ и $65,6 \pm 11,2$, $p \leq 0,05$ баллов.

Анализ степени ограничения способности к самообслуживанию по индексу Бартел показал, что её уровень у больных 1 и 2 группы с признаками артропатии был сопоставим, соответственно $23,5 \pm 17,8$ и $23,8 \pm 14,6$, а среди больных без артропатии -если у больных 1 группы его уровень составил $64,5 \pm 16,3$, $p = 0,00000$, то у больных 2 группы всего $48,8 \pm 16,8$, $p = 0,000$ баллов, подчеркивая вклад соматических, когнитивных и психосоматических нарушений у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Закономерно выявлена корреляционная зависимость между уровнем индекса Бартел и шкалой оценки когнитивной функции MMSE больных 1 и 2 группы. При этом коэффициент корреляции Спирмена составил, соответственно 0,67, $p \leq 0,05$ и 0,71, $p \leq 0,05$.

Как следствие уровень индекса Бартел был выше у больных с ковид-ассоциированным ИИ, который обратно коррелировал с глубиной депрессии у больных 1 группы (коэффициент Спирмена -0,76, $p \leq 0,05$) и 2 группы (коэффициент Спирмена -0,56, $p \leq 0,05$), что в том числе и обуславливает более тяжелые общесоматические проявления больных ИИ. Уровень индекса Бартел при легкой депрессии составил, соответственно $79,7 \pm 7,2$ ($p = 0,0000$) и $64,0 \pm 6,1$ баллов, средней степени тяжести уже, соответственно $63,7 \pm 5,4$ ($p = 0,0000$) и $51,8 \pm 4,9$

баллов, при тяжелой – всего $34,4 \pm 2,9$ и $30,9 \pm 4,1$ баллов, указывая на важную роль эмоционального дефекта на способность к самообслуживанию и мотивации больного к восстановлению утраченных функций. Это особенно выражено среди больных ШРМ 5-6 баллов в сочетании с высоким уровнем депрессии и связано с глубокой апатией, а значит отсутствием мотивации к восстановлению навыков самообслуживания. Формируется своеобразный порочный круг тревожно-депрессивных нарушений на фоне глубокой апатии, спровоцированной высокой депрессией и низким уровнем ситуативной тревоги, что может являться тревожным маркером низкого реабилитационного потенциала к восстановлению утраченных функций у больных ШРМ 5-6.

Таким образом, клиническое исследование пациентов ИИ с ШРМ 4-6 баллов позволило выявить, что изменение семиотики ведущих неврологических синдромов больных ковид-ассоциированным ИИ связано с патогенетическими механизмами распространения COVID-19. Прогрессирование очаговой неврологической симптоматики, проявлений общеинфекционного и вегетативного синдрома сопровождалось нарастанием интеллектуально-мнестических нарушений, которые значимо утяжеляя общесоматический статус больного, приводят к выраженному ограничению самообслуживания, что требует разработки методик дистанционной реабилитации на амбулаторном этапе с целью своевременной преемственной коррекции нарушений моторной, когнитивной, психоэмоциональной, речевой функции даже в условиях новых инфекционных вызовов.

Проведение активных лечебно-реабилитационных мероприятий в остром периоде ковид-ассоциированного ИИ сопряжено с рядом трудностей, связанных нестабильностью вегетативного статуса и высоким риском системных осложнений, поэтому пациенты лишены возможности получать оптимальные лечебно-реабилитационные программы, что требует пересмотра клинических рекомендаций по уточнению диагностического спектра исследований в зависимости от палитры выявленных нарушений, а также интенсивности нагрузочных методик на амбулаторном этапе с применением возможностей дистанционного мониторинга параметров здоровья.

Неблагоприятная статистика большей глубины пирамидных расстройств, при их меньшей частоте встречаемости у больных с ковид-ассоциированным ИИ демонстрирует необходимость ранней верификации двигательных нарушений в связи с большими рисками утраты мелкой моторики верхней конечности, что особенно выражено у женщин с признаками артропатии заинтересованного сустава, которая является мощной платформой формирования постинсультной контрактуры верхней конечности.

В исследовании доказано, что артропатия рабочей верхней конечности сопровождается не только более глубоким двигательным дефектом в сочетании с высоким уровнем иммунопатологических маркеров, но и когнитивными и психоэмоциональными нарушениями, которые приводят к выраженной зависимости в повседневной жизни, что является основанием необходимости включения УЗИ заинтересованного сустава в клинические рекомендации ведения острого периода больных ИИ с парезом 0-3 балла для своевременной диагностики маркеров артропатии, а также разработки коррекционных лечебно-реабилитационных методик на амбулаторном этапе.

По результату тестов нейропсихологического обследования зарегистрировано, что абсолютно все больные ИИ с ШРМ 4-6 баллов имели признаки интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных нарушений, что подчеркивает важность их своевременной верификации и коррекции в остром периоде ИИ на амбулаторном этапе. Кроме того, у больных ковид-ассоциированным ИИ выявлена корреляция между уровнем депрессии по шкале Бека, выраженностью когнитивного дефицита по шкале MMSE и уровнем маркеров иммунопатологического воспаления, что приводило к более глубоким ограничениям способности к самообслуживанию по шкале Бартел и может быть использовано как прогностический критерий формирования глубоких депрессивных нарушений, подчеркивая необходимость их своевременной коррекции для формирования паттерна высокой мотивации к активной реабилитации больных ИИ.

COVID-зависимый инсульт – это особый патогенетический подтип ишемического инсульта, обусловленный острой воспалительной васкулопатией и

тромбозом крупных артерий головного мозга. Коронавирусная инфекция формирует новый образ болезни ишемического инсульта, который развивается на фоне развивающегося гемодинамического конфликта, системного воспаления и тромбоэмболического процесса, проявляясь маркерами не только очаговой неврологической симптоматики, но и лабораторными критериями острого воспалительного ответа и иммунопатологического воспаления, что приводит к более выраженным соматическим проявлениям заболевания. Гиперкоагуляционный статус больных с коронавирусной инфекцией – это другой важный маркер изменения стабильного течения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Однако признание нового подтипа ИИ не исключает развития у больных с коронавирусной инфекцией и других вариантов ОНМК, если речь идет о пациентах, демонстрирующих соответствующие ассоциированные заболевания и синдромы (артериальная гипертония, фибрилляция предсердий, атеросклероз), что диктует необходимость разработки преемственных лечебно-реабилитационных стратегий амбулаторного этапа по территориальному принципу с применением возможностей дистанционных технологий по контролю гемодинамики, параметров здоровья и нарушения функции.

ГЛАВА 8. АНАЛИЗ ИСХОДОВ ИНФАРКТА МОЗГА

8.1. Динамическая структура исходов ишемического инсульта

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о необходимости проведения преемственного комплекса лечебно-реабилитационных методов лечения в остром периоде инфаркта мозга, поскольку в этот период действуют естественные механизмы, способствующие активному восстановлению клеток головного мозга.

В ходе динамического наблюдения на 2 этап исследования поступило, соответственно 177 (89 %) и 129 (80 %) больных 1 и 2 группы, так как летальность среди них составила, соответственно 23 (11 %) и 32 (20 %). На визите 2 все больные были разделены на 3 группы. Группа 1А – 115 больных ИИ с ШРМ 2-5 баллов, получившие преемственную МР 2 этапа в первые 1-2 месяца заболевания, 1Б группа – 62 больных ИИ с ШРМ 2-5 баллов, не имевшие возможности преемственной МР 2 этапа в раннем восстановительном периоде, группа 2Б – 129 больных ИИ ШРМ 2-5 баллов с последствиями перенесенной COVID-19, которые в связи с массовыми ограничительными мероприятиями были лишены возможности активной МР.

Анализ динамической структуры половых особенностей ИИ показал, что если среди больных ИИ 1 группы на 1 этапе исследования соотношение мужчин 103 (51 %) и женщин 97 (49 %) было практически равным, в динамике среди больных 1 А группы данное соотношение сохранялось, соответственно 60 (52 %) и 55 (48 %), равно как и 1 Б группы, соответственно 32 (52 %) и 30 (48 %). Среди больных с ковид-ассоциированным ИИ на 1 этапе было выявлено преобладание женщин 99 (61 %) над мужчинами 62 (39 %, $p \leq 0,05$), эта тенденция сохранилась и в динамике, соответственно 78 (60 %) и 51 (40 %, $p \leq 0,05$).

Анализ динамики восстановления степени утраты способности к самообслуживанию по шкале ШРМ показал положительную тенденцию во всех группах наблюдения. Так если на 1 этапе исследования у больных 1 и 2 группы

преобладала ШРМ 4 балла, соответственно 57 % и 55 %, то в динамике у больных ИИ выявлено (Рисунок 38), что появилась группа больных с минимальными ограничениями способности к самообслуживанию ШРМ 2 балла, которая закономерно преобладала среди больных 1А группы, соответственно-28 (24 %, $p \leq 0,05$), 2 (3 %) и 6 (5 %), уровень группы с ШРМ 3 балла была сопоставим, соответственно 51 (45 %), 25 (41 %) и 64 (50 %), ШРМ 4 балла значимо преобладала среди больных, лишенных возможности своевременной МР 2, соответственно 29 (25 %, $p \leq 0,05$), 22 (35 %) и 47 (36 %), ШРМ 5 во всех группах выявлен только среди больных с признаками пареза и встретился достоверно реже, причем значимо преобладал среди больных 1Б группы, соответственно 7 (6 %, $p \leq 0,05$ %), 13 (21, $p \leq 0,05$ %) и 12 (9 %, $p \leq 0,05$ %), что подчеркивает необходимость применения ранней пролонгированной МР амбулаторного этапа с целью своевременной коррекции нарушений функции.

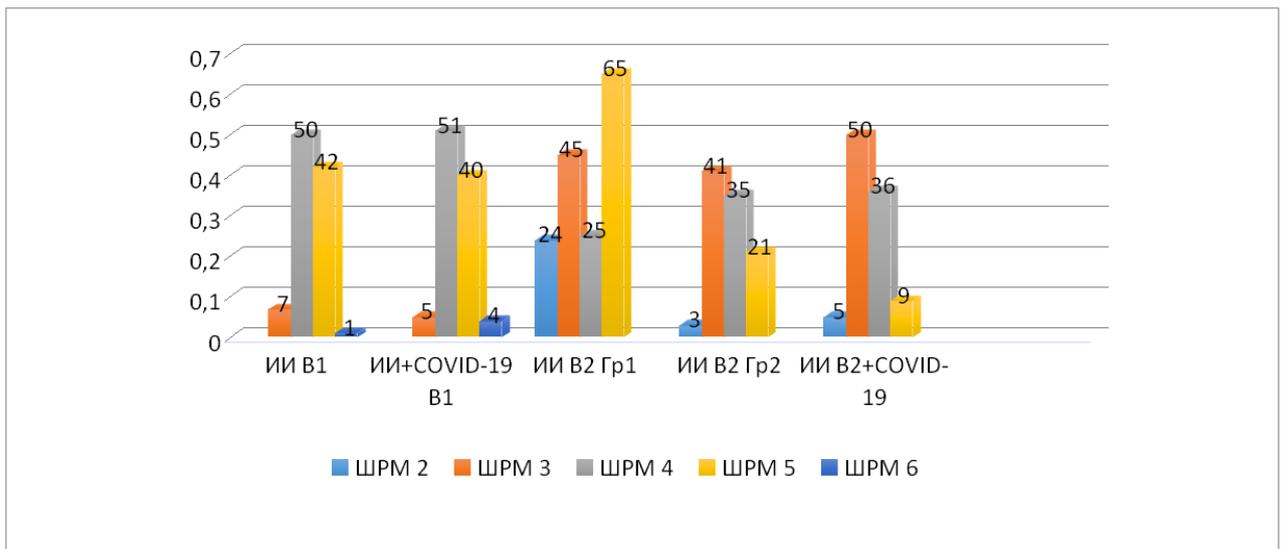


Рисунок 38 – Динамическая структура ШРМ у больных ИИ, %

При изучении соотношения степени ограничения способности к самообслуживанию в зависимости от пола (Рисунок 39) оказалось, что более глубокие нарушения выявлены среди женщин, по сравнению с мужчинами, как на 1-ом, так и на 2-ом этапе обследования, особенно, при отсутствии своевременно проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий, что требует пристального внимания не только со стороны врачей ЛФК и реабилитологов, но и специалистов

первичного звена с целью разработки особых подходов при формировании приоритетных групп диспансерного наблюдения. С другой стороны, при условии применения своевременной МР, уровень восстановления способности к самообслуживанию среди мужчин оказался значительно выше, на что также необходимо обращать внимание членов мультидисциплинарной бригады в плане необходимости проведения своевременной МР у данной когорты больных.

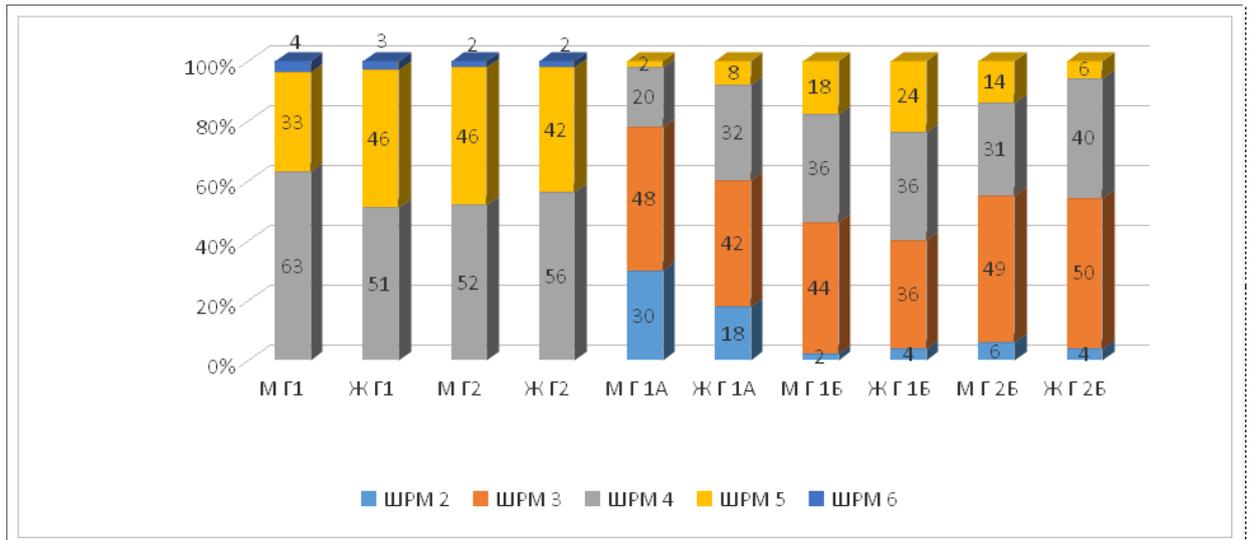


Рисунок 39 – Динамическая структура ШРМ в зависимости от пола, %

Кроме того, анализ уровня ШРМ у больных ИИ с признаками артропатии показал неблагоприятную картину восстановления двигательной функции у больных ИИ, лишенных МР, что, зачастую связано с формированием постинсультной контрактуры заинтересованной конечности, что является обоснованием необходимости разработки превентивных методик диагностики и коррекции артропатии в остром периоде ОНМК. Кроме того, среди этой когорты пациентов высока была доля летальных исходов вследствие коморбидной патологии, так среди пациентов 1 и 2 группы с артропатией, соответственно 13 (19 %) и 23 (35 %) случаев закончились летальным исходом в раннем восстановительном периоде. Среди больных с ИИ с артропатией на 2 этапе появилась группа больных с ШРМ 3 балла, соответственно 11 (37 %, $p \leq 0,05$), 2 (8 %) и 13 (30 %, $p \leq 0,05$) баллов, однако основную группу по-прежнему составляли больные ШРМ 4-5 баллов (Таблица 9).

Таблица 9 — Динамическая структура уровня ШРМ больных ИИ с артропатией, абс. (%)

ШРМ	Группа				
	1-я n = 69	2-я n = 66	1А n = 30	1Б n = 26	2Б n = 43
ШРМ 3	–	–	11 (37 %, p ≤ 0,05)	2 (8 %)	13 (30 %, p ≤ 0,05)
ШРМ4	8 (12 %)	11 (17 %)	15 (50 %, p ≤ 0,05)	12 (46 %, p ≤ 0,05)	22 (51 %, p ≤ 0,05)
ШРМ5	55 (80 %)	51 (80 %)	4 (13 %, p ≤ 0,05)	12 (46 %)	8 (19 %, p ≤ 0,05)
ШРМ 6	6 (8 %)	2 (3 %)	–	–	–
Примечание – Достоверность различий между 1 и 2 этапом исследования, p ≤ 0,05.					

Анализ группы инвалидности среди больных ИИ до- и ковидного периода в динамике показал более благоприятную картину утраты трудоспособности у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так инвалидность 3 группы составила 28 (22 %), 16 (29 %) и 44 (25 %), 2 группы 19 (15 %), 20 (32 %) и 23 (29 %), 1 группы 5 (4 %), 6 (10 %) и 5 (7 %). Это обусловлено, с одной стороны, большей долей летальных исходов среди этой категории больных, а, с другой стороны тем, что исходно группа больных с ковид-ассоциированным ИИ сопровождалась меньшей долей пирамидных нарушений, которые зачастую определяют утрату трудоспособности. Закономерно, что в динамике доля больных с парезом среди больных ИИ составила, соответственно 48 (42 %, p ≤ 0,05), 50 (80 %) и 81 (63 %), демонстрируя необходимость своевременной МР и подчеркивая вклад общеинфекционного синдрома в процессе формирования и прогрессирования пирамидных нарушений у больных ИИ.

Уровень инвалидизации больных ИИ обусловлен и высоким уровнем маркеров иммунопатологического воспаления. Если при исследовании иммунологических факторов апоптоза ИИ на 1 этапе исследования более глубокий дисбаланс выявлен у больных с ковид-ассоциированным ИИ, то в динамике зафиксировано увеличение уровня TRAIL и, напротив, снижение уровня SCD 95,

которое было самым значимым среди больных 1А группы, а самый неблагоприятный профиль вновь зарегистрирован у больных с ковид-ассоциированным ИИ, что свидетельствует о сохранении напряженности иммунопатологического процесса в раннем восстановительном периоде ИИ у данной категории больных. Так уровень TRAIL, составил соответственно $141,7 \pm 5,9$, $136,9 \pm 6,2$ и $121,9 \pm 7,2$ баллов, а уровень sCD95, соответственно $383,7 \pm 12,6$, $388,7 \pm 14,3$ и $396,8 \pm 11,9$, $p = 0,0000$.

При сопоставлении палитры симптомов субъективного статуса больных ИИ в динамике достоверно уменьшилась выраженность практически всех направлений церебральной симптоматики, что особенно выражено среди больных 1А группы, и связано не только с проведением своевременной медицинской реабилитации 2 этапа как лечебно-диагностической системы и, как следствие, более успешного восстановления нарушенных функции больных ИИ, но и с важным вкладом обучения и мотивации родственников о необходимости продленной реабилитации на дому, начиная от ежедневной медикаментозной коррекции факторов риска и прохождения диспансеризации в составе приоритетных групп коморбидной патологии, заканчивая активными реабилитационными амбулаторными методиками, что диктует необходимость организации на амбулаторном этапе, в кабинетах здоровья школ для родственников по уходу за больными с ограничениями способности к самообслуживанию с активным привлечением в процесс обучения медицинских психологов.

Однако большее разнообразие динамики характера церебральной и общесоматической симптоматики выявлено среди больных с ковид-ассоциированным ИИ, что свидетельствует о возможном влиянии нейротропного постинфекционного синдрома на соматический статус больных ИИ, подтверждением которого является выявленная напряженность иммунологических маркеров у данной категории больных. У больных 1Б и 2Б группы, лишенных возможности проведения МР, выраженность жалоб на снижение мышечной силы оставалась практически неизменной, несмотря на увеличение доли больных с ШРМ 2-3 балла во всех группах обследованных, соответственно у 43 (37 %), 50 (81 %) и 75 (58 %). Напротив, жалобы

на координаторные нарушения наиболее часто выявлены среди больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно 48 (43 %, $p \leq 0,05$), 35 (56 %) и 103 (80 %), что скорее обусловлено сочетанием не только вестибулокоординаторных нарушений, но и выраженного постковидного синдрома и синдрома вегетативных расстройств. Аналогичная тенденция выявлена и в отношении чувствительных нарушений – у 20 (18 %, $p \leq 0,05$), 18 (29 %) и 55 (43 %). Среди сенсорных нарушений больных 2Б группы, включающих особые симптомы, длительно сохранялись мурашки по коже 15 (12 %) и стягивание кожи 17 (13 %), летучие боли в суставах и костях 27 (21 %). Кроме того, снижение обоняния выявлено у 19 (15 %). Потеря обоняния произошла у 6 (5 %), несколько реже возникали паросмии 5 (4 %). Нарушение вкуса встречалось реже – у 10 (8 %), в виде агевзии 4 (3 %), гипогевзии 5 (4 %) и дисгевзии 1 (1 %). При этом значимая доля больных отмечала снижение остроты зрения 43 (33 %), которое нередко сопровождалось мельканием мушек перед глазами 40 (31 %). Речевые нарушения выявлены, соответственно у 32 (28 %, $p \leq 0,05$), 27 (44 %) и 45 (35 %), а наибольшая выраженность когнитивного дефицита также выявлена у больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно у 46 (41 %, $p \leq 0,05$ доли), 39 (62 %) и 95 (74 %). Психоэмоциональные нарушения также чаще зарегистрированы у аналогичной когорты больных, соответственно 52 (46 %, $p \leq 0,05$), 38 (61 %) и 100 (78 %).

Среди основных соматических проявлений выявлялись последствия генерализованных и респираторных синдромов острого периода и может быть квалифицировано как проявление постковидного синдрома у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так в динамике сохранялись жалобы на перепады АД, соответственно 38 (34 %), 35 (56 %) и 81 (63 %), сердцебиение 21 (19 %), 17 (27 %) и 54 (42 %), которое у больных 2Б группы нередко сопровождалось чувством немотивированного страха, тревожностью и резкими перепадами АД в течение суток, на фоне которого длительно сохранялась цефалгия 50 (39 %) с проявлениями гипертензионного синдрома. При этом среди них отмечалось трудно коррегируемое до целевых значений АД 54 (67 %), а у части больных 27 (33 %) зафиксирована склонность к гипотонии, что усугубляло наличие координаторных расстройств.

Одышка зарегистрирована, соответственно, у 17 (15 %), 11 (18 %) и 40 (31 %) пациентов, которая у больных 2Б группы была обусловлена не только поражением ССЗ 30 (24 %), но и у части пациентов, не связанная с нарушением функциональной активности миокарда или обширным поражением легочной ткани, которая иногда сопровождалась нехваткой воздуха 36 (28 %) и кардиалгиями 23 (18 %), что зачастую было сопряжено с наличием выраженного синдрома вегетативных нарушений и психоэмоциональной напряженности. По сути, это сохраняющаяся разбалансировка парасимпатической и симпатической систем, которая объясняет не только увеличение частоты сердечных сокращений, но и длительно сохраняющиеся ортостатические реакции, нарушения сна 53 (41 %), в виде бессонницы или сонливости днем, поверхностного сна или необычных сновидений 23 (18 %), а также панические атаки 23 (18 %).

Среди жалоб общесоматического профиля закономерно чаще у больных с последствиями перенесенной коронавирусной инфекции выявлялись раздражительность, соответственно у 36 (32 %, $p \leq 0,05$), 31 (49 %) и 74 (57 %), общая слабость 18 (16 %, $p \leq 0,05$), 15 (24 %) и 40 (31 %), что коррелировало со снижением настроения, частотой болевого синдрома и обусловлено формированием постковидного синдрома у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Кроме того, у пациентов 1Б и 2Б группы, в отсутствии сформированной мотивации к восстановлению, кроме очагового неврологического дефицита выявлены признаки устойчивой депрессии в связи с глубокой утратой нарушенных функций и трудоспособности в целом, на фоне глубокого дефицита мелкой моторики рабочей руки, что сопровождалось симптомами апатии, которым периодически сопутствовали суицидальные мысли и полное отсутствие мотивации к восстановлению.

С учетом субъективных и объективных данных были выделены основные синдромы ковид-ассоциированного ИИ в динамике, спектр которых также отличался от аналогичной когорты больных доковидного периода. Как видно из таблицы 10 на 2 этапе обследования достоверное уменьшение частоты пирамидного синдрома выявлено только среди больных 1А группы, у больных 2Б группы, несмотря на исходно более благоприятный статус двигательной сферы на

визите 1, не показал значимого увеличения мышечной силы у больных ИИ, что, видимо, является свидетельством влияния постковидного синдрома. Аналогичная динамика выявлена в отношении речевых нарушений.

Таблица 10 – Динамическая структура неврологических синдромов у больных ИИ, абс. (%)

Неврологические симптомы	1 группа (n = 200)	2 группа (n = 161)	1А группа (n = 115)	1Б группа (n = 62)	2Б группа (n = 129)
Пирамидный	183 (91 %)	118 (73 %)	48 (42 %, p ≤ 0,05)	50 (80 %),	81 (63 %)
Речевых нарушений	157 (79 %)	127 (79 %)	39 (34 %, p ≤ 0,05)	29 (47 %, p ≤ 0,05)	49 (38 %, p ≤ 0,05)
Чувствительных расстройств	88 (44 %)	126 (78 %, p ≤ 0,05)	26 (23 %, p ≤ 0,05)	19 (31 %)	58 (45 %)
Экстрапирамидный	146 (73 %)	143 (89 %)	46 (40 %, p ≤ 0,05)	32 (52 %) p ≤ 0,05	89 (69 %)
Псевдобульбарный	48 (24 %)	52 (32 %)	16 (14 %, p ≤ 0,05)	12 (19 %)	30 (23 %)
Интеллектуально-мнестический	136 (68 %)	127 (79 %)	60 (52 %, p ≤ 0,05)	45 (73 %)	105 (81 %)
Тревожно-депрессивный синдром	164 (82 %)	138 (86 %)	48 (42 %, p ≤ 0,05)	39 (63 %)	106 (82 %)
Астенический синдром	32 (16 %)	77 (48 %, p ≤ 0,05)	9 (8 %, p ≤ 0,05)	7 (12 %)	40 (31 %)
Болевой синдром, включая миалгии	38 (19 %)	72 (45 %)	8 (7 %, p ≤ 0,05)	9 (14 %)	50 (39 %)
Общеинфекционный/постковидный синдром	–	118 (73 %, p ≤ 0,05)	–	–	30 (23 %)
Синдром вегетативных нарушений	40 (20 %)	52 (32 %)	7 (6 %, p ≤ 0,05)	9 (15 %)	46 (36 %)
Примечание – Достоверность межгрупповых различий между 1 и 2 этапом исследования, p ≤ 0,05.					

Проведение реабилитации ишемического инсульта в динамике по-прежнему сопряжено с рядом трудностей, связанных с нестабильностью гемодинамики,

высоким риском сосудистых тромбозов, что требует особого контроля со стороны специалистов. Оценка вегетативного статуса показала, что при наличии признаков выраженного ограничения самообслуживания (ШРМ 4-5 баллов) более оптимальным было проведение пробы с полуортостазом. Так, адекватная реакция в группе больных ШРМ 4-5 баллов в динамике составила, соответственно 27 (75 %), 22 (62 %) и 34 (57 %). Активной вертикализации подверглись пациенты с ШРМ 2-3 баллов, при этом адекватная реакция на активную вертикализацию среди больных ИИ составила, соответственно 68 (86 %), 19 (72 %) и 46 (65 %). У больных ИИ с ШРМ 2-4 балла дополнительно проведен тест с 6 минутной ходьбой, который в динамике составил, соответственно $472,3 \pm 3,1$ (2 ФК ХСН по NYHA) и $405,1 \pm 4,2$ и $392,4 \pm 5,3$ м (3 ФК ХСН по NYHA), подчеркивая важность вклада постковидных нарушений в соматический статус больных ИИ.

Таким образом, вследствие выраженного влияния проявлений общеинфекционного синдрома на соматический статус больных ковид-ассоциированным ИИ в раннем восстановительном периоде сформировался постковидный симптомокомплекс, включающий не только неврологические расстройства в виде нарушения статики, динамики и чувствительного дефекта, но и который обусловлен и соматическими проявлениями в виде лабильности гемодинамики, наличия астенического, вегетативного синдрома, что подтверждается данными семиотики соответствующих симптомов. При этом среди этой когорты больных высока доля интеллектуально-мнестического и тревожно –депрессивного синдрома, что было не свойственно динамической структуре больных ИИ доковидного периода и, по-видимому, свидетельствует о формировании постковидных нарушений и является угрожающим признаком их значимой прогрессии у больных ИИ на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, что требует тщательного контроля со стороны медицинских психологов на амбулаторном этапе.

8.2. Динамическая структура двигательных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

С целью оценки соотношения доли неврологических и общесоматических нарушений у больных ковид-ассоциированным ИИ был проведен анализ тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS, который показал, что в динамике среди больных 1А группы выявлено достоверное снижение уровня NIHSS по отношению к визиту 1, соответственно $6,3 \pm 0,6$ и $11,4 \pm 2,6$ баллов, $p \leq 0,05$, однако в группе 1Б он составил $9,5 \pm 3,1$ баллов. При исходно более благоприятном статусе неврологического дефицита у больных с ковид-ассоциированным ИИ по сравнению с доковидным периодом, не получено достоверной динамики улучшения неврологического статуса больных ИИ, соответственно $10,8 \pm 0,6$ и $8,4 \pm 0,4$ баллов.

Оценка динамической структуры тяжести неврологического дефицита показала (Таблица 11), что если на 1 этапе исследования пациентов с легкими проявлениями инсульта по шкале NIHSS не выявлено, то на 2 этапе среди больных ИИ выявлена более благоприятная динамика, особенно в отношении 1 группы, соответственно 45 (39 %, $p \leq 0,05$). На 1 этапе основной когортой больных были пациенты с умеренными нарушениями, а в динамике их уровень достоверно снизился только среди больных 1А группы 70 (61 %, $p \leq 0,05$), показывая отсутствие значимой динамики у больных ИИ, лишенных возможности своевременной МР в остром периоде ИИ. Группа больных с тяжелыми инсультами по шкале NIHSS у больных до- и ковидного периода на визите 1 составила, соответственно 36 (18 %) и 23 (14 %), то на 2 этапе таких больных не выявлено вовсе, что, с одной стороны, связано с высокой летальностью среди этой категории больных в раннем восстановительном периоде ОНМК, а, с другой стороны, с наличием собственных резервов организма к восстановлению утраченных функций.

Таблица 11 – Динамическая структура уровня NIHSS у больных ИИ, абс. (%)

NIHSS	Группа 1	Группа 2	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2Б
0-4 балла	–	–	45 (39 %, $p \leq 0,05$)	4 (6 %)	19 (15 %, $p \leq 0,05$)
5-15 баллов	164 (82 %)	138 (86 %),	70 (61 %, $p \leq 0,05$)	58 (94 %)	110 (85 %)
≥ 16 баллов	36 (18 %, $p \leq 0,05$)	23 (14 %, $p \leq 0,05$)	–	–	–

Примечание – Достоверность межгрупповых различий между 1 и 2 этапом исследования, $p \leq 0,05$.

Анализ динамической структуры неврологического дефицита больных ИИ с признаками пареза выявил значимое его снижение только среди больных 1А группы, получивших преимущественную МР 2 этапа. При этом, несмотря на то, что на 1 этапе исследования в группе больных с ковид-ассоциированным ИИ уровень неврологического дефицита был более благоприятным, а частота пирамидных нарушений была меньше, при оценке когорты больных ИИ с признаками пареза в динамике уровень NIHSS был более выражен среди больных с коронавирусной инфекцией. NIHSS у больных 1А группы составил $8,9 \pm 0,7$, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$) баллов, у больных 1Б группы, соответственно $10,0 \pm 0,6$, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$) баллов, а у больных 2Б группы был еще глубже $10,4 \pm 0,5$, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$) баллов. Среди больных ИИ без признаков пареза динамическая структура неврологического дефицита показала достоверно более благоприятную динамику. Уровень NIHSS в динамике составил, соответственно $4,4 \pm 0,1$, $p \leq 0,05$ и $5,1 \pm 0,2$, $p \leq 0,05$ и $5,2 \pm 0,2$, $p \leq 0,05$ баллов, что требует особого контроля за когортой больных с признаками пареза в условиях новых инфекционных вызовов. Выявленная тенденция, с одной стороны, указывает на значимый вклад постковидного синдрома на формирование тяжести нейросоматического статуса больных ИИ, а, с другой стороны, диктует необходимо своевременной их коррекции даже в условиях новых инфекционных вызовов, что возможно при включении в ИПР больных методик дистанционной реабилитации.

При оценке уровня мелкой моторики (Рисунок 40) оказалось, что если на 1 этапе исследования у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов нарушений мелкой моторики не было зарегистрировано всего, соответственно у 24 (12 %) и 44 (27 %) пациентов, то на 2 этапе среди всех групп доля этих пациентов выросла, соответственно 54 (47 %, $p \leq 0,05$), 11 (18 %) и 53 (41 %, $p \leq 0,05$). Однако динамическая структура мелкой моторики верхней конечности, оцененной по тесту Френчай, показала самый неблагоприятный статус у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так в динамике его уровень 0 баллов составил, соответственно 5 (8 %, $p \leq 0,05$), 10 (20 %), 21 (28 %). Тогда как уровень 4 балла составил соответственно 22 (36 %, $p \leq 0,05$), 11 (22 %) и 14 (18 %). А признаки спастичности (0,5-2 балла) по шкале Ашфорта выявлены, соответственно у 6 %, 14 % и 22 %.

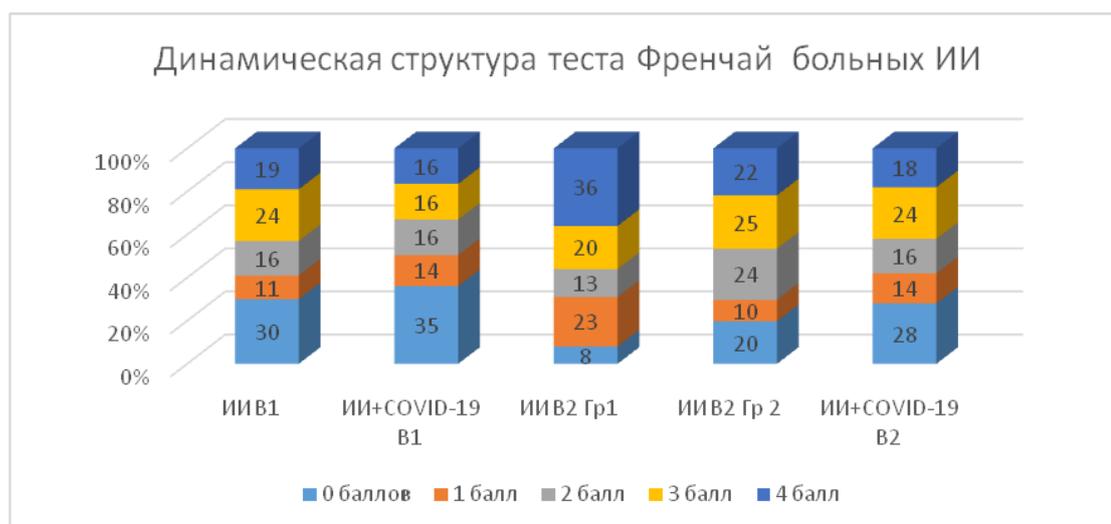


Рисунок 40 – Динамическая структура теста Френчай больных ИИ, %

При изучении двигательной сферы оказалось, что если на этапе 1 уровень артропатии верхней конечности составил 69 (35 %) и 64 (40 %), то среди больных 1А группы её уровень составил 21 (18 %), а среди больных 1Б группы уже 24 (42 % $p \leq 0,05$), а среди 2Б группы – 44 (34 %). При этом контрактура заинтересованной верхней конечности была сформирована, соответственно у 3 (3 %), 15 (24 %), 29 (22 %) больных, несмотря на меньшую выраженность пареза и артропатии у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Выявленная

закономерность, с одной стороны, декларирует необходимость разработки алгоритмов восстановления нарушенных функций с применением технологий удаленной ранней преемственной медицинской реабилитации с целью профилактики формирования двигательных нарушений. С другой стороны, подчеркивает вклад системных общесоматических постковидных нарушений в формирование нарушений моторной функции у больных ИИ с признаками артропатии верхней конечности, что подтверждает более глубокий уровень маркеров иммунопатологического воспаления в динамике среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так у больных с артропатией в динамике уровень TRAIL составил, соответственно $123,3 \pm 3,3$, $119,7 \pm 2,9$ и $111,8 \pm 6,2$, а у пациентов без её симптомов, соответственно $142,2 \pm 2,1$, $136,1 \pm 5,9$ и $123,6 \pm 7,1$. Уровень SCD 95 у больных с артропатией, соответственно $397,3 \pm 9,2$, $403,7 \pm 8,2$ и $412,9 \pm 8,3$, а без её симптомов, соответственно $382,7 \pm 12,6$, $387,7 \pm 14,3$ и $402,2 \pm 5,6$, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$). Кроме того, на уровень и характер формирующихся артропатий суставов значимо повлияла длительная вынужденная иммобилизация паретичных конечностей, отсутствие активных лечебно-реабилитационных методик в условиях распространения COVID-19, что привело к значимому росту артропатии сразу нескольких суставов и негативно отразилось не только на двигательной функции, но и уровне психоэмоциональной напряженности и, косвенно, когнитивного дефекта у данной категории больных.

Закономерно, что среди больных ИИ с артропатией верхней конечности выявлен более высокий уровень NIHSS, что обусловлено не только большей выраженностью пирамидных нарушений, который выявлен у всей больной ИИ как на 1 этапе исследования, так и на 2 этапе. Так уровень NIHSS у больных ИИ с признаками артропатии в динамике сохранялся достаточно высоким и составил, соответственно $11,0 \pm 3,3$ ($p = 0,0000$), $12,6 \pm 2,8$ ($p = 0,0000$) и $10,7 \pm 4,1$ баллов ($p = 0,0000$), а у больных ИИ без её признаков- всего, соответственно- у $5,0 \pm 0,9$, $7,3 \pm 1,7$ и $7,3 \pm 1,3$ баллов, показывая самый высокий профиль у больных 1Б и 2Б группы, подчеркивая необходимость диагностического поиска ранних симптомов

артропатии еще на этапе острого периода ИИ с целью снижения уровня контрактур и потенциальной инвалидизации больных.

Выявленная неблагоприятная тенденция роста контрактуры верхней конечности могла быть обусловлена как вкладом пирамидных нарушений, так и симптомокомплексом чувствительных нарушений. Так у больных ИИ с признаками артропатии на 1 этапе исследования синдром чувствительных расстройств выявлен, соответственно у 36 (50 %) и 52 (81 %), и был сопоставим с соответствующей группой больных ИИ в целом без учета признаков артропатии, тогда как в динамике выраженность сенсорных нарушений у больных с ковид-ассоциированным ИИ и признаками артропатии стала выше, соответственно 4 (18 %), 9 (38 %), и 24 (54 %), что зачастую связано с формированием порочного круга патологического взаимодействия в динамике двигательных, чувствительных, когнитивных и психоэмоциональных нарушений. При этом выраженность синдрома речевых нарушений у больных ИИ с артропатией на 2 этапе была сопоставима, соответственно 11 (50 %), 16 (67 %), и 30 (68 %), что сочеталось с большей выраженностью депрессии на визите 2, соответственно $27,6 \pm 4,3$; $29,4 \pm 3,2$; $28,4 \pm 3,7$ баллов и более выраженным уровнем когнитивного снижения по шкале MMSE, соответственно $23,0 \pm 2,9$, $19,7 \pm 3,3$ и $20,7 \pm 2,5$ баллов.

8.3. Динамическая структура психоэмоциональных и когнитивных нарушений

При оценке структуры когнитивных нарушений по шкале MMSE оказалось (Рисунок 41), что на этапе 1 уровень снижения интеллектуально-мнестических функций был более выражен у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Деменция умеренной степени выявлена более чем у половины пациентов, соответственно 112 (56 %) и 113 (70 %), реже деменция легкой степени, соответственно - у 87 (44 %) и 44 (27 %), а преддементные когнитивные нарушения, соответственно - всего у 2 (1 %) и 4 (2 %). На этапе 2 когнитивный статус больных ИИ заметно улучшился. Так деменция умеренной степени у пациентов 1А группы не обнаружена вовсе, а среди 1Б и 2Б группы была сопоставима, соответственно у

12 (20 %, $p \leq 0,05$) и 23 (18 %, $p \leq 0,05$), деменция легкой степени чаще выявлена среди больных, лишенных МР 2 этапа, соответственно 20 (17 %, $p \leq 0,05$), 32 (51 %) и 74 (57 %), а предементные нарушения наоборот преобладали среди пациентов 1А группы, соответственно 79 (69 %, $p \leq 0,05$), 18 (29 %) и 32 (25 %). Кроме того, среди больных 1А группы появились больные, у которых когнитивные нарушения отсутствовали 16 (14 %), что демонстрирует необходимость разработки технологий ранней диагностики и превентивных методик профилактики когнитивного дефекта, в том числе с применением дистанционных технологий, особенно у больных с ковид-ассоциированным ИИ.

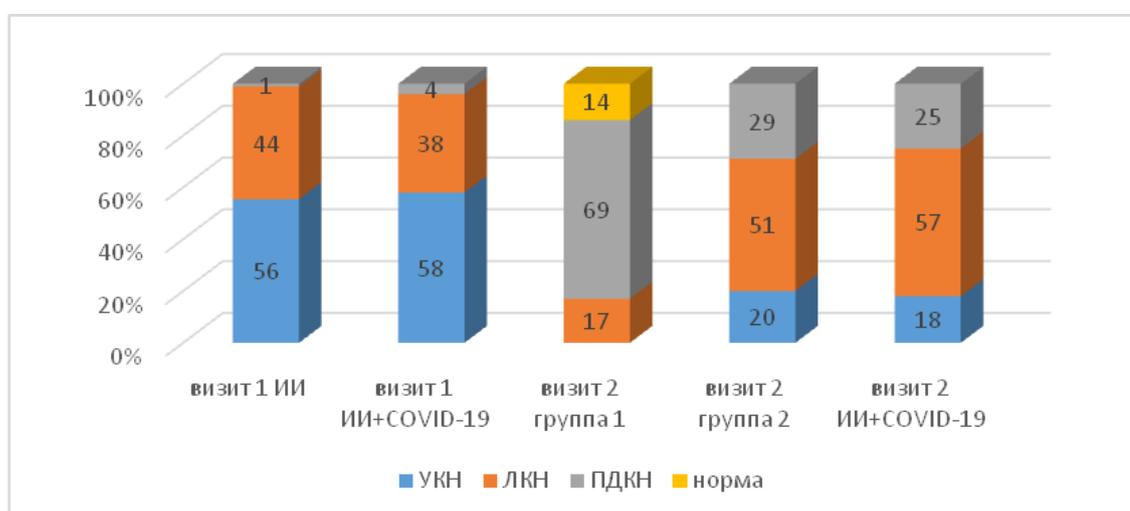


Рисунок 41 – Динамическая структура когнитивных нарушений больных ИИ, %

Изучение когнитивных функций по шкале MMSE показало, что выявлена сопоставимая динамика незначительного улучшения уровня когнитивных нарушений, соответственно $25,4 \pm 4,2$, $21,7 \pm 2,7$ и $21,2 \pm 1,9$ баллов, подчеркивая необходимость применения раннего превентивного скрининга когнитивных нарушений на уровне ПСО у больных ИИ в условиях новых инфекционных вызовов.

Однако вновь на фоне положительной динамики роста её уровня больных ИИ самые низкие показатели когнитивной функции выявлены у больных с ковид-ассоциированным ИИ и признаками пареза. Так уровень шкалы MMSE у больных 1А и 1Б группы на визите 2 с признаками пареза выявлен, соответственно $24,0 \pm 1,6$, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$), (предементные когнитивные нарушения) и $21,3 \pm 2,4$, $p \leq 0,05$ ($p = 0,0000$) баллов (легкая степень), а у больных 2Б - $20,9 \pm 2,6$,

$p \leq 0,05$ ($p = 0,0000$) баллов (деменция легкой степени). У больных без признаков пареза её уровень составил, соответственно $26,4 \pm 3,2$, $p \leq 0,05$ и $24,0 \pm 3,1$ и $23,52 \pm 3,5$ баллов.

Анализ речевых нарушений у больных ИИ показал, что, если на этапе 1 уровень моторной дизартрии был сопоставим и составил, соответственно 157 (79 %) и 130 (81 %), а сенсомоторная форма заметно чаще выявлена у больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно 77 (39 %) и 92 (57 %), указывая на более глубокие нарушения среди этой когорты больных. В динамике уровень моторной дизартрии составил, соответственно 40 (35 %), 28 (45) и 100 (78 %), а сенсомоторной формы, соответственно 14 (12 %, $p \leq 0,05$), 13 (21 %, $p \leq 0,05$) и 68 (53 %), подчеркивая взаимосвязь речевых, когнитивных нарушений и постковидного синдрома.

При оценке тревожных нарушений выявлено, что больные, пережившие сосудистую катастрофу, сохраняют высокий уровень как ситуативной, так и личностной тревоги в раннем восстановительном периоде, что необходимо учитывать при коррекции психосоматических проблем больных ОНМК. Анализ структуры тревожно-депрессивного синдрома у больных ИИ на 1 этапе исследования показал, что при исходно высоком уровне ситуативной тревоги, умеренная тревога выявлена всего, соответственно у 9 (5 %) и у 13 (8 %), тогда как в обеих группах превалировала высокая степень, соответственно 191 (95 %, $p \leq 0,05$) и 148 (92 %, $p \leq 0,05$). При оценке личностной тревоги, умеренная степень которой была крайней мала, наоборот, несколько чаще выявлена среди больных ИИ, соответственно 7 (4 %) и 1 (0,5 %). Тогда как тяжелая степень выявлена, соответственно у 193 (96 %, $p \leq 0,05$) и 160 (99,5 %, $p \leq 0,05$). Однако при анализе динамической структуры ситуативной тревоги оказалось, что в целом уровень тревоги сохранялся достаточно высоким, показывая самую неблагоприятную картину у больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так уровень умеренной тревоги на этапе 2 составил, соответственно 53 (46 %, $p \leq 0,01$) ($p = 0,0000$), 21 (34 %, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$)), 21 (16 %, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$)), тогда как уровень тяжелой тревоги составил, соответственно 62 (54 %), 41 (66 %),

108 (84 %). Изучение уровня личностной тревоги в динамике показало аналогичную тенденцию. Уровень умеренной тревоги был даже ниже, соответственно 28 (23 %, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$)), 16 (26 %, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$)) и 18 (14 %, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$)). Тогда как выраженная личностная тревога составила, соответственно 84 (73 %), 46 (74 %) и 111 (86 %).

Если уровень депрессивных нарушений на 1 этапе исследования соответствовал умеренной депрессии (Рисунок 42), то на визите 2 у больных ИИ, получивших своевременно МР 2 этапа, снизился достоверно до уровня легкой депрессии, соответственно $17,6 \pm 2,8$ $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$), а среди больных, не получивших своевременно МР, соответствовал уровню умеренной депрессии и был сопоставим, соответственно $24,3 \pm 2,9$ $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$) и $25,6 \pm 3,1$ $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$) баллов, подтверждая значение своевременной приемственной МР для коррекции тревожно-депрессивных нарушений и необходимость разработки более детальных клинических рекомендаций для клинических психологов по ведению больных с ограничением способности к самообслуживанию на амбулаторном этапе.

Оценка динамической структуры уровня депрессии показала сопоставимые показатели её уровня на 1 этапе исследования, при этом больных без депрессии не выявлено вовсе. В динамике оказалось, что у больных ИИ на 2 этапе нормальные показатели эмоционального фона выявлены достоверно чаще среди и больных ИИ, прошедших своевременно МР 2 этапа, соответственно у 43 (37 %, $p \leq 0,05$). Легкая депрессия также преобладала среди больных 1А группы, соответственно у 32 (28 %), а умеренная депрессия, напротив – среди больных, лишенных возможности приемственной МР, соответственно 32 (51 %), 74 (57 %, $p \leq 0,05$), равно как и тяжелая депрессия, соответственно 18 (30 %), 43 (33 %, $p \leq 0,05$), что значимо повлияло на уровень когнитивной функции и формирование мотивации больных к восстановлению и требует разработки методик углубленного превентивного скрининга психоэмоционального дефекта медицинскими психологами в остром периоде ИИ (Рисунок 42).

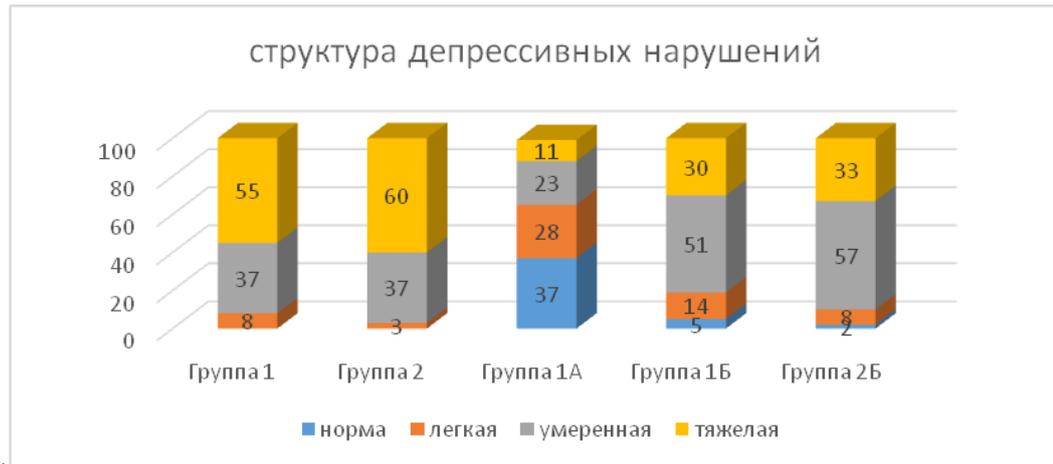


Рисунок 42 – Динамическая структура депрессивных нарушений, %

Анализ зависимости наличия пирамидных нарушений и депрессивных расстройств, показал обратную корреляцию не только с наличием двигательного дефекта, но и постковидного синдрома, что проявлялось более глубокими нарушениями. Так если на 1 этапе у больных ИИ с признаками пареза уровень депрессии соответствовал тяжелой степени и был сопоставим, соответственно $30,5 \pm 3,8$ и $31,0 \pm 4,2$ балла, то в динамике уровень депрессии составил, соответственно $22,9 \pm 3,5$, $p \leq 0,05$, $25,4 \pm 3,1$ и $27,6 \pm 2,9$ баллов (умеренная депрессия). Тогда как у больных без его признаков, при её более тяжелом исходном уровне у больных с ковид-ассоциированным ИИ, соответственно $21,9 \pm 2,7$ (средний уровень) и $29,5 \pm 3,6$ баллов (тяжелая депрессия), в динамике выявлено достоверно более благоприятный статус, соответственно $14,3 \pm 1,6$, $p \leq 0,05$, $17,6 \pm 2,0$ (легкая депрессия), $p \leq 0,05$ и $22,2 \pm 2,1$ баллов (умеренная депрессия), с одной стороны, зафиксировав значение двигательных нарушений в формировании тревожно-депрессивных нарушений, а, с другой стороны, самый неблагоприятный динамический профиль у больных с ковид-ассоциированным ИИ, подчеркивая вклад постковидного синдрома в формирование депрессивных нарушений.

Закономерно зарегистрирована корреляционная зависимость у больных с наличием нарушений мелкой моторики по шкале Френчай и глубиной депрессивных нарушений (коэффициент корреляции Спирмера $-0,704$, $p \leq 0,05$), причем самое неблагоприятное её снижение в динамике выявлено у больных с

последствиями коронавирусной инфекции ($-0,73$, $p \leq 0,05$) по сравнению с доковидным периодом ($-0,65$, $p \leq 0,05$).

Подтверждением системных эффектов постковидного синдрома у больных ИИ с признаками депрессии на визите 2 явилось изучение иммунологических маркеров. Так уровень TRAIL у больных с признаками легкой депрессии составил $133,7 \pm 4,3$, с умеренной депрессией – $131,7 \pm 3,6$, с тяжелой $121,4 \pm 3,2$, $p \leq 0,05$, в отношении SCD 95, соответственно $388,8 \pm 3,9$; $390,8 \pm 4,1$; $412,0 \pm 6,3$, $p \leq 0,05$.

8.4. Динамическая структура степени ограничения способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом

При изучении уровня индекса Бартел у больных ИИ, выявлено достоверное увеличение его параметров среди всех групп, соответственно $84,4 \pm 9,7$, $p \leq 0,05$, $72,8 \pm 10,3$, $p \leq 0,05$ и $73,4 \pm 12,2$, $p \leq 0,01$ ($p = 0,0000$) баллов. При этом, несмотря на то, что мужчины составили всего треть обследованных, среди больных с ковид-ассоциированным ИИ его уровень, был более глубоким $69,0 \pm 4,3$ балла, по сравнению с женщинами $75,0 \pm 6,2$ балла.

Изучение динамической структуры степени ограничения способности к самообслуживанию в быту по индексу Бартел показало, что на 1 этапе исследования доля больных с полной зависимостью выявлена у 41 (21 %) и 43 (27 %), а на 2 этапе таких больных не выявлено вовсе. Доля пациентов с выраженной зависимостью на 1 этапе преобладала у пациентов с ковид-ассоциированным ИИ – 92 (58 %, $p \leq 0,05$), а на визите 2 у этой категории больных преобладала умеренная зависимость 101 (78 %, $p \leq 0,05$), а легкая зависимость в повседневной жизни – напротив у больных 1А группы 50 (43 %, $p \leq 0,05$) (Рисунок 43).

Анализ нейросоматического статуса больных ИИ показал, что выявлена прямая корреляция между выраженностью индекса Бартел и тяжестью неврологических, когнитивных и психоэмоциональных нарушений, что особенно выражено среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. Так уровень

когнитивного дефицита по шкале MMSE коррелировал со степенью ограничения способности к самообслуживанию $-0,64, p < 0,05$; $0,73, p < 0,05$ и $-0,83, p < 0,05$.

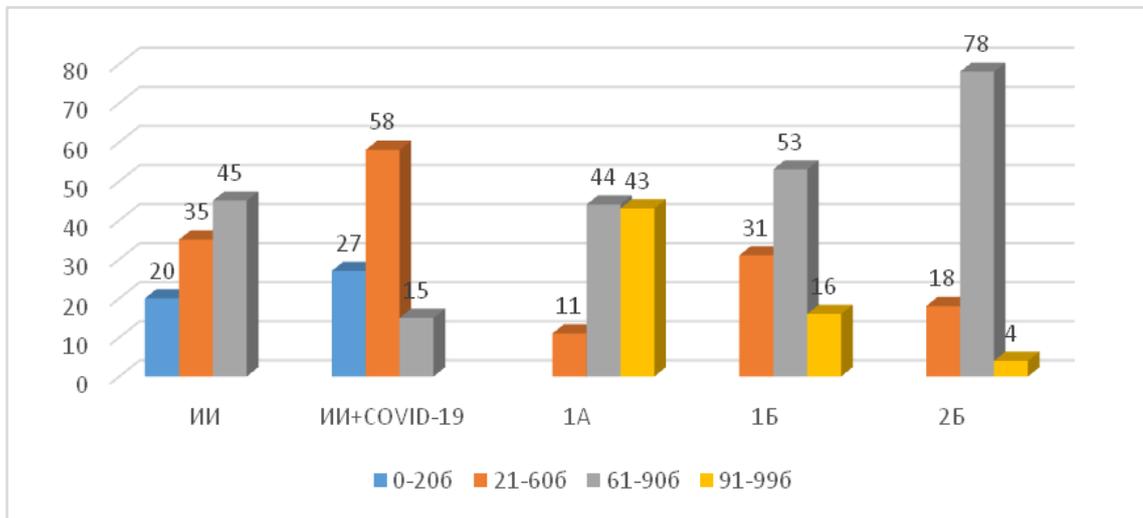


Рисунок 43 – Динамическая структура индекса Бартел у больных ИИ, %

Уровень депрессии также коррелировал со степенью ограничения способности к самообслуживанию. Так на 2 этапе исследования при индексе Бартел 21-60 баллов уровень депрессии составил, соответственно $29,1 \pm 3,8$, $29,7 \pm 4,2$ и $30,6 \pm 3,3$ баллов (тяжёлая депрессия); при 61-90 баллов, соответственно $19,5 \pm 2,9$; $22,9 \pm 3,1$ и $24,7 \pm 2,8$ (умеренная депрессия); при 91-99 баллов, соответственно $12,7 \pm 1,2$ (норма), $17,7 \pm 2,2$ (лёгкая депрессия) и $19,6 \pm 1,9$ баллов. С одной стороны, подчеркивая значение пирамидных нарушений в формировании ограничения способности к самообслуживанию, а с другой, вклад общесоматических расстройств вследствие постковидного синдрома и необходимость их своевременной коррекции независимо от инфекционных вызовов.

Таким образом, в спектре основных синдромов раннего восстановительного периода ковид-ассоциированного ИИ была высока доля координаторных нарушений 70 (75 %) и чувствительных расстройств 40 (43 %), интеллектуально-мнестического 62 (67 %) и тревожно-депрессивного синдрома 79 (85 %), а также синдрома вегетивной дисфункции 39 (42 %), пирамидных 57 (61 %) и речевых нарушений 49 (53 %), что было не свойственно динамической структуре больных

ИИ доковидного периода и, по-видимому, является следствием формирования постковидного синдрома. Проведение активных лечебно-реабилитационных мероприятий этой категории больных сопряжено с рядом трудностей, связанных с сохраняющейся нестабильностью гемодинамики даже в раннем восстановительном периоде.

Анализ статуса больных ИИ наглядно зафиксировал эффективность проведения своевременных лечебно-реабилитационных мероприятий как прочной платформы не только восстановления утраченных функций, но и как инструмента вторичной профилактики и снижения смертности больных ССЗ. Напротив, динамическая структура больных 2 группы, в отсутствие своевременной МР, продемонстрировала самый неблагоприятный статус способности к самообслуживанию. В свою очередь, динамическая структура больных ИИ с последствиями COVID-19 сохраняет значимую долю больных с ШРМ 4 балла, что подтверждает значение общеинфекционного синдрома и вегетативных нарушений в формировании ограничений в способности к самообслуживанию и требует уточнения клинических рекомендации у больных с ковид-ассоциированным ИИ в плане разработки методик своевременной пролонгированной амбулаторной реабилитации, в том числе с применением дистанционных технологий, что позволит даже в условиях новых инфекционных вызовов проводить своевременное лечение.

Анализ динамической структуры неврологического дефицита по шкале NIHSS больных ИИ с наличием пареза показал, что несмотря на исходно меньшую долю больных с признаками пареза, его уровень в динамике был более глубоким среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. Закономерно, что динамическая структура мелкой моторики верхней конечности, оцененной по тесту Френчай, несмотря на уменьшение доли больных с признаками пареза с 75 % до 65 %, также показала более неблагоприятный статус среди этой категории больных, что особенно выражено у больных ИИ с признаками артропатии. Выявленная тенденция, с одной стороны, указывает на значимый вклад общеинфекционного синдрома на формирование тяжести нейросоматического статуса больных ИИ, а с другой стороны диктует

необходимо своевременной их коррекции даже в условиях новых инфекционных вызовов, что возможно при включении в ИПР больных методик дистанционной преемственной реабилитации.

У больных с ковид-ассоциированным ИИ зафиксирована тенденция отсутствия динамики восстановления когнитивной функции как у больных с наличием, так и без признаков пареза, указывая на вклад постковидного синдрома в формирование когнитивного дефекта. Кроме того, среди этой когорты больных чаще выявлена как умеренная, так и тяжелая депрессия, что особенно выражено среди больных с признаками пареза разной выраженности и артропатии верхней конечности. Закономерно, что при изучении динамической структуры индекса Бартел среди них зафиксирован самый неблагоприятный профиль, что диктует необходимость поиска новых форм технологий удаленной медицинской реабилитации, в том числе, на основе искусственного интеллекта с эффективными способами контроля параметров здоровья и динамики проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий у больных ИИ даже в условиях новых инфекционных вызовов.

Настолько выраженная разница в динамическом контроле синдромологии больных ИИ, сопровождающаяся обилием соматических проявлений, подтверждает значимость территориальной доступности и своевременности выполнения лечебно-реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе в раннем восстановительном периоде ОНМК, что повышает мотивацию больных к восстановлению утраченных функций, а значит приверженность к лечению. Кроме того, это дает возможность дополнительного этапного контроля гемодинамических и лабораторных показателей и возможных осложнений через формирование приоритетных групп диспансеризации коморбидных больных, а значит предотвращает риск развития повторных сосудистых катастроф, что приобретает особое значение в условиях новых инфекционных вызовов и требует разработки на амбулаторном этапе методик удаленного контроля параметров здоровья.

ГЛАВА 9. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПРОГРАММ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА

9.1. Организационная иерархия лечебно-профилактических учреждений Тверского региона, оказывающих медицинскую помощь по профилю «медицинская реабилитация»

Необходимость организации замкнутой системы лечебно-реабилитационных мероприятий в медицинских организациях региона определена высокой медико-социальной и экономической значимостью достижения благоприятной динамики показателей общественного здоровья. Современными являются технологии, нацеленные на комплексное решение проблем здоровьесбережения населения, предупреждения инвалидности, снижения смертности.

В Тверской области с 2014 года была организована система медицинской реабилитации 1-3 этапа, возможности которой в виде единственного в области Областного реабилитационного центра и некоторых учреждений санаторно-курортного типа, к сожалению, из-за большой территориальной удаленности, не обеспечивали все потребности региона в данном профиле медицинской помощи. Несмотря на расширение профиля нейрореабилитации 2 этапа в условиях ежегодного увеличения ТФОМС объемов медицинской помощи, ее уровень у больных ИИ в 2018 году составил всего 23 %, что в 2,4 раза меньше потребности Тверского региона, а в 2019 году – всего 1249 (26 %), что также явилось подтверждением проблем маршрутизации, территориальной удаленности ПСО районов и отсутствием преемственности, несмотря на все проводимые мероприятия по устранению данной проблемы, и свидетельствует о необходимости реформирования лечебно-реабилитационных мероприятий по территориальному принципу, степени тяжести и давности процесса [21, 24], что стало особенно актуальным в современных условиях новых инфекционных вызовов.

Дополнительным критерием, доказывающим необходимость проведения своевременных лечебно-реабилитационных мероприятий в остром периоде ОНМК, были результаты проведенного в 2016 году в Тверском регионе пилотного проекта по профилю «нейрореабилитация», опыт которого наглядно показал возможность не только максимально успешного восстановления утраченных функций, но и явился надежным инструментом проведения превентивных методик вторичной профилактики, что в конечном итоге снижает риск повторных инсультов, а значит долю инвалидизации и смертности населения региона [59, 60].

В нашем исследовании наглядно, на примере больных ИИ доковидного периода, показана эффективность применения своевременной МР у больных с нарушением способности к самообслуживанию ШРМ 4-6 баллов, что является залогом не только повышения доли больных, способных к самообслуживанию, снижения доли инвалидизации, но и мощным инструментом в снижении смертности и развитии повторных случаев сосудистых катастроф среди больных ССЗ, что является конечной целью основных направлений медицинской науки. Кроме того, это значительно снижает материальное бремя государства на содержание и обслуживание данной когорты больных. Эффективность восстановления основных проявлений неврологического статуса больных ИИ, связана не только проведением своевременных реабилитационных мероприятий 2 этапа как лечебно-диагностической системы, но и с важным вкладом обучения и мотивации родственников о необходимости пролонгированных лечебно-реабилитационных мероприятий на дому, начиная от медикаментозной коррекции факторов риска и своевременной диспансеризации приоритетных групп коморбидных больных, заканчивая активными лечебно-реабилитационными амбулаторными методиками, что диктует необходимость организации в кабинетах здоровья школ по уходу за больными с ограничениями способности к самообслуживанию с обучением родственников современным технологиям амбулаторного этапа.

Анализ охвата МР в 2019 году больных ОНМК Тверского региона, несмотря на ежегодное увеличение объемов по профилю МР, выявил стойкую тенденцию низкого её охвата (Рисунок 45). Так среди больных ОНМК, прошедших МР 2 этапа в

ГБУЗ ОКЛРЦ, в основном [848 (68 %) человек] были больные, которые пролечены на 1 этапе МР в ПСО в пределах г Тверь – где базируется 120 коек, тогда как из всех ПСО вне г. Тверь – в 2,2 раза меньше – всего 401 (32 %) больных – где коечная мощность также составляет 120 коек, при том что численность г Тверь практически в 2 раза меньше, по сравнению с населением районов ТО. Это связано как с более высокой смертностью ОНМК в районах ТО, так и с отсутствием технической возможности проведения (шататы, оборудование оснащение) МР и налаженной четкой маршрутизации больных на 2-3 этап медицинской реабилитации по территориальному принципу, и как следствие нарушением контролем лечения за больными в раннем восстановительном периоде ОНМК.

Отсюда вытекает одна из главных проблем лечебно-реабилитационных мероприятий раннего восстановительного периода ОНМК – отсутствие преемственности между этапами МР, как следствие значимая доля пациентов вообще не получала МР 1-3 этапа, что неизбежно влечет за собой дефекты диагностики и лечения, и отражается на исходе и прогнозе заболевания, закономерно увеличивая смертность, число повторных инсультов и качество восстановления утраченных функций – а это прямой вклад в экономику здравоохранения, так как увеличивает долю больных с временной нетрудоспособностью и инвалидизацию населения. Учитывая, что в четверти случаев в первый год развивается повторный инсульт, характеризующийся более тяжелым течением, является особенно важным внедрение принципов преемственных лечебно-реабилитационных мероприятий 1-3 этапа, в том числе с целью снижения вероятности развития повторных сосудистых катастроф.

Как показало наше исследование, если для больных ИИ доковидного периода проблемы концепции системы организации нейрореабилитации больных ОНМК были связаны с тем, что комплексная высокотехнологичная междисциплинарная помощь на 1 этапе МР оказывалась в полном объеме только на уровне ПСО и РСЦ и отсутствовала в достаточном объеме преемственная МР 2 этапа, особенно для районов Тверской области из-за территориальной удаленности единственного в области ГБУЗ ОКЛРЦ, то в условиях новых инфекционных

вызовов она становится недоступной для преобладающего большинства больных ИИ независимо от территориальной удаленности. В ходе исследования было доказано, что на практике не используются потенциальные возможности острого и раннего восстановительного периода ИИ. Не разработаны организационные механизмы преемственного направления на МР амбулаторного этапа, а время раннего восстановительного периода фактически оказывается упущенным, что приводит к существенному снижению эффективности восстановления нарушенных функций у больных, перенесших ОНМК, особенно в современных реалиях распространения нейротропного инфекционного синдрома, который значительно ограничивает возможности очной преемственной медицинской реабилитации больных ИИ.

Кроме того, отсутствие должным образом организованных реабилитационных мероприятий на 1 этапе из-за нехватки оборудования, средств и персонала, несвоевременная маршрутизация больных с нестабильной гемодинамикой и декомпенсированными метаболическими расстройствами; отсутствием мотивации пациента и родственников к проведению МР, без учета реабилитационного потенциала как следствие приводит к тому, что на 2 и 3 этап МР переводятся больные с нестабильной гемодинамикой, отсутствием толерантности к физическим нагрузкам при проведении элементарной вертикализации, с наличием вторичных осложнений, которые не только затрудняют МР 2-3 этапа, а порой делают ее практически невозможной, что подтверждено данными нашего исследования. Учет вышеназванных особенностей стал особенно необходимым в условиях распространения коронавирусной инфекции, которая, оказывая системные эффекты на организм, приводит к значимому ограничению способности к самообслуживанию у больных ИИ и сопровождается выраженными соматическими проявлениями, которые требуют особого контроля и коррекции независимо от ограничительных мероприятий.

Кроме того, мощности ЦРБ из-за отсутствия кадров, оборудования и лицензии на оказание помощи по профилю «медицинская реабилитация» вообще не используются. Важнейшее звено медицинской реабилитации – амбулаторный

этап фактически не задействовано в ЦРБ, а его эффективный контроль представляется весьма затруднительным особенно при проживании пациентов в отдаленных районах области. Тем самым отсутствует возможность оказания лечебно-реабилитационной помощи по территориальному признаку с использованием потенциала разнообразных форм амбулаторного этапа: стационар на дому, специализированный суточный стационар, в том числе с использованием модульных масштабируемых систем, дневной стационар, кабинеты территориальных поликлиник или восстановительного лечения, дистанционные возможности реабилитационных методик при помощи приложений с применением технологий искусственного интеллекта.

На третьем этапе, пациент, особенно из отдаленных районов в связи с транспортной проблемой, фактически лишен специализированной лечебно-реабилитационной помощи. Лишь небольшая доля больных находит возможность периодического динамического наблюдения у специалистов в пределах г. Тверь. В свою очередь, врачи первичного звена (терапевты, врачи общей практики, неврологи, кардиологи) в силу специфики реабилитационной помощи не в силах обеспечить полноценную реабилитацию 3 этапа в связи с отсутствием квалифицированных штатов и оборудования, вследствие чего, как показало наше исследование, значительно отличается и структура больных ОНМК, независимых от посторонней помощи в пределах ПСО г. Тверь и за её пределами. Реальная клиническая практика в условиях распространения агрессивных нейротропных вирусных инфекций диктует необходимость поиска новых форм своевременного оказания МР. Остро проблема преемственной удаленной МР 3 этапа возникла в условиях распространения коронавирусной инфекции, когда стала невозможной массовая МР 2-3 этапа пациентов с утратой способности к самообслуживанию из-за высокой опасности заражения COVID-19. Учитывая распространенность коронавирусной инфекции, продолжительность лечения в специализированном стационаре, длительное вирусоносительство и выраженное снижение функций организма, значительно ограничивающее активность и участие пациента с COVID, рекомендовано проведение мероприятий по медицинской реабилитации 3

этапа дистанционно с использованием телемедицинских технологий. В этой ситуации одним из возможных путей решения проблемы повышения доступности восстановительного лечения на 3 этапе могло бы стать создание программ удаленной МР или использование быстровозводимых восстановительных центров на базе модульных масштабируемых систем особенно в отдалённых регионах.

В современных условиях проблема разработки детальных программ и алгоритмов преемственной МР больных ишемическим инсультом остается особенно актуальной. Существующие Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» [67], отражает принципы диагностики и лечения этапов острейшего периода ОНМК, и обозначает основные направления вторичной профилактики, а также этапы медицинской реабилитации, но не учитывает особенностей ведения пациентов с ИИ в условиях новых инфекционных вызовов. Клинические рекомендации по МР больных с поражением ЦНС, в том числе в условиях распространения новой коронавирусной инфекции [36] отражают многие аспекты МР, но не полно освещают вопросы этапности МР амбулаторного этапа в условиях новых инфекционных вызовов. Поэтому остро возникла потребность применения активно развивающихся компьютерных технологий, в том числе с применением искусственного интеллекта, которые позволяют разработать ИПР в зависимости от индивидуального набора нарушений функции и осуществлять преемственную медицинскую реабилитацию на амбулаторном этапе даже удаленно, что является особенно актуальным в условиях новых инфекционных вызовов.

9.2. Новые перспективы лечебно-реабилитационных мероприятий амбулаторного этапа у больных ишемическим инсультом

Разработанные «Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 (31.07.2020)» (утв. Минздравом России) и версия 3.0 от 1.11.2022 г [36], освещает вопросы медицинской реабилитации в условиях отделения медицинской

реабилитации дневного стационара или амбулаторно-поликлинической службы медицинской организации (3 этап), где более детально утверждены маркеры контроля гемодинамических параметров больных ИИ с целью применения активной МР 3 этапа. При этом рекомендовано ограничить число процедур, для которых необходимо посещение пациентом поликлиник или стационара дневного пребывания, что остро поставило проблему разработки технологий удаленного контроля жизненно-важных функций и основных направлений МР с применением технологий искусственного интеллекта. В ходе нашего исследования показано, что пациенты с ковид-ассоциированным ИИ, имея сопоставимый набор и тяжесть неврологических синдромов, показывают большую выраженность степени ограничения способности к самообслуживанию в связи с большей тяжестью соматических проявлений, что, несомненно, требует особого контроля, в том числе при выполнении реабилитационных мероприятий.

Все вышеперечисленные обстоятельства обнажили проблему пересмотра организационной иерархии ЛПУ, оказывающих медицинскую помощь по профилю «медицинская реабилитация» в раннем и позднем восстановительном периоде ОНМК по территориальному признаку. В нашем исследовании на модели по принципу «единого центра МР» больных ИИ ШРМ 4-6 баллов (Рисунок 44) наглядно показано, что недостаточное оснащение ЛПУ региона и территориальная удаленность ГБУЗ ОКЛРЦ приводит к более высокой инвалидизации, смертности и росту повторных сосудистых катастроф, а ресурсы специализированной дорогостоящей реабилитационной койки 2 этапа используются зачастую не по назначению из-за отсутствия организации МР 3 этапа по территориальному признаку даже в пределах города Тверь. Кроме того, роль реабилитационного центра должна заключаться не только в проведении диагностики и разработки программ МР в условиях 2-3 этапа МР при оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам, состояние которых оценивается в ШРМ 4-6 баллов, но и оказание информационно-аналитического сопровождения реабилитационных отделений ЛПУ и ЦРБ. Стала очевидной необходимость дооснащения ЛПУ региона оборудованием, штатами,

способными осуществлять МР 1-3 этапа в пределах одного учреждения, что значительно улучшает качество жизни пациентов ИИ, экономит ресурсы здравоохранения по маршрутизации, использованию ресурсов ЛПУ 3-4 группы учреждений, своевременности и преемственности оказания медицинской реабилитации.

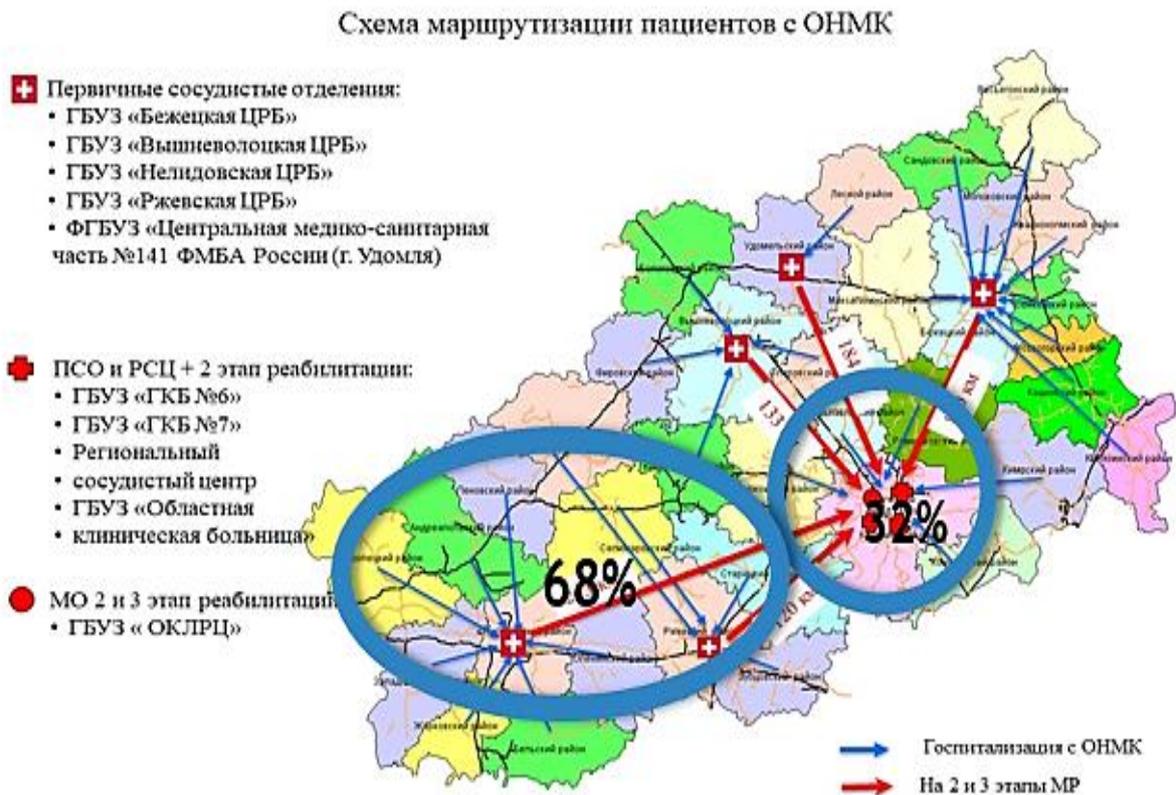


Рисунок 44 – Схема маршрутизации больных ОНМК

В условиях распространения коронавирусной инфекции рекомендуется структурировать программу реабилитационных мероприятий пациентов амбулаторного этапа с применением удаленных технологий с приоритетом на восстановление показателей дыхательной системы, и толерантности к физическим нагрузкам, в режиме нарастающей нагрузки с клиническим контролем состояния. В связи с чем особенно актуальными становится разработка программ и алгоритмов по контролю параметров здоровья и интенсивности выполнения заданного набора реабилитационных мероприятий.

Кроме того, из-за территориальной удаленности, организационного дисбаланса и отсутствия достаточной оснащенности кадрами, оборудованием ЦРБ, высока и актуальность проблемы проведения повторной медицинской реабилитации пациентов с высоким реабилитационным потенциалом в раннем и позднем восстановительном периоде ИИ. Период с 3 по 6 месяц от начала инсульта носит название 2-го этапа раннего восстановительного периода. С одной стороны, считается, что к концу 3-го месяца от начала заболевания возможное восстановление движений практически заканчивается, с другой стороны, как показала практика, – еще не все потенциальные возможности больных оказываются исчерпанными. В этот период больные часто попадают на повторные курсы реабилитации и с ними проводятся практически те же мероприятия, что и на 1-м этапе раннего восстановительного периода, направленные в основном на совершенствование достигнутых результатов восстановления. А при наличии правильно организованной работы реабилитационного отделения ЦРБ пациент уже не требует маршрутизации на 2 этап в медицинские организации третьей группы, что значительно облегчает проблему транспортировки, использования дорогостоящей специализированной реабилитационной койки. Кроме того, в этом периоде в реабилитации пациентов крайне успешным может быть применение дистанционных технологий.

Поэтому возможным инструментом для прогнозирования исходов заболевания, степени утраты функции, возможностей восстановления с учетом индивидуального набора нарушения функций, а также контроля параметров здоровья и эффективности выполнения заданных программ реабилитации является формирование компьютерных программ с применением ИИ, внедрение которых на амбулаторном уровне позволяет проводить как скрининговые методики выявления осложнений ИИ, так и на их основе формировать дифференцированные реабилитационные программы, включающие необходимый набор методик для коррекции как двигательного, так и речевого, когнитивного и психоэмоционального спектра.

Разработка и внедрение единых принципов ведения больных с ОНМК должны помочь оптимизировать диагностический подход и выбор лечебных и реабилитационных мероприятий для обеспечения наилучшего исхода заболевания. Оптимальным вариантом для успешной работы в этом направлении служит создание целостной инфраструктуры медицинских организаций и специальных структурных подразделений, способных осуществить широкое внедрение высокоэффективных реабилитационных технологий, а также выполнять системные организационно-методические мероприятия в сфере подготовки кадров, пропаганды достижений и накапливаемого опыта. Для этого необходимо формирование общей нормативной правовой базы и единых организационно-методических принципов деятельности в сфере реабилитации. Таким образом, 3 этап медицинской реабилитации, включающий наиболее разнообразные формы реабилитационных структурных подразделений (АПО, дневной стационар, санаторно-курортное учреждение, модульные масштабируемые системы, удаленные технологии на дому) на данный момент является самым неразработанным. Так или иначе, все выжившие пациенты ИИ, пройдя преемственные мероприятия 1-2 этапа МР, поступают на амбулаторный этап, вне зависимости от характера и тяжести индивидуального набора нарушений функций. Поэтому так важна выстроенная организационная структура на уровне АПО, объединяющая не только членов мультидисциплинарной бригады, но и специалистов первичного звена (терапевт, кардиолог, невролог, эндокринолог, медицинский психолог) и заведующего поликлиникой, тесный профессиональный тандем которых позволит проводить адресную коррекцию не только нарушения функции больного ИИ, но и многих соматических проблем, а также процессов прогнозирования возможных осложнений и формирования приоритетных групп диспансерного наблюдения.

Полученные результаты проведенного исследования могут быть использованы как доказательная база необходимости формирования целевых программ по организации комплексной реабилитации больных трудоспособного возраста, перенесших церебральный инсульт, начиная острого периода ИИ с

использованием ресурсов здравоохранения, социальной защиты и учреждений медико-социальной экспертизы, используя возможности амбулаторного этапа медицинской помощи и технологий удаленной реабилитации на основе искусственного интеллекта. Это подтверждает целесообразность дальнейшего внедрения мультидисциплинарного метода на всех этапах реабилитационного лечения, что в настоящее время ограничено экономическими, организационными и социальными проблемами.

9.3. Алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий амбулаторного этапа у больных ишемическим инсультом

Для создания адекватной системы нейрореабилитации больных, перенесших ОНМК, в настоящее время необходимы:

- оптимизация структуры многопрофильных стационаров и поликлиник, - совершенствование системы подготовки медицинских, психологических и педагогических кадров,
- расширение внебольничного сектора оказания реабилитационной помощи больным, перенесшим ОНМК
- определение оценочных критериев реабилитационного потенциала.

Руководство МЗ РФ пошло на беспрецедентные меры по увеличению финансирования 3 этапа МР. На современном этапе с 2022 начато активное финансирование как амбулаторного этапа, так и дневного стационара. В рамках 3 этапа осуществляется финансовая поддержка медицинской реабилитации в условиях дневного стационара (ОМС) и санаторно-курортного лечения (частно-государственное партнерство) и амбулаторно (ОМС). С другой стороны, стремительный рост современных технологий позволяет пациентам улучшить качество жизни за счет коррекции факторов риска и применения возможностей современного оборудования по программе «Доступная среда» и фонда социального страхования. Кроме того, в 2018 году МЗ Тверской области на базе МИАЦ была создана информационная платформа, которая позволяет проводить

ежедневные видеоселекторные совещания, между РСЦ, ПСО, ГБУЗ ОКЛРЦ под руководством главного внештатного специалиста по неврологии, кардиологии, реабилитации и паллиативной помощи для оценки реабилитационного потенциала больных ОНМК и ОИМ и формирования индивидуальной схемы маршрутизации больных ОНМК и ОИМ.

Идеальной является «горизонтальная» модель организации поэтапной медицинской реабилитации на базе многопрофильного стационара (Рисунок 45).

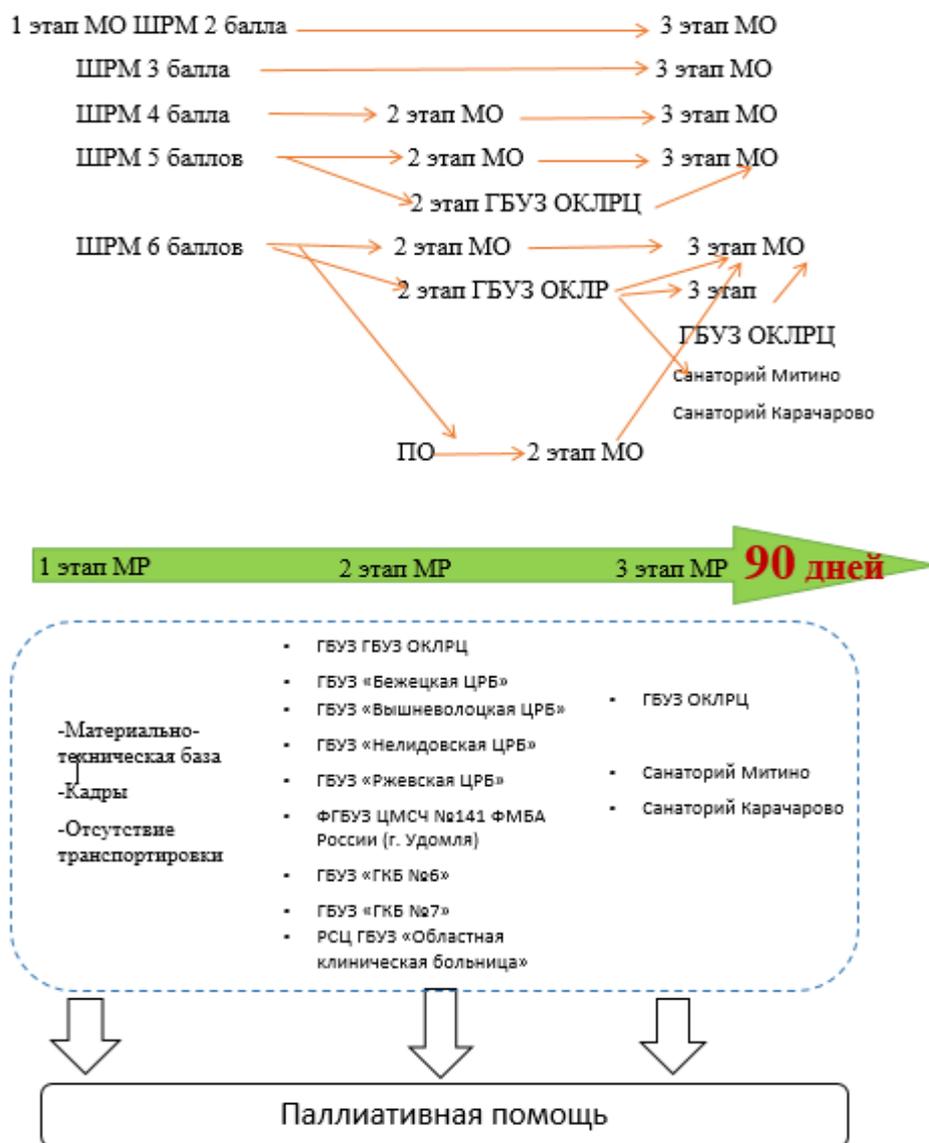


Рисунок 45 – Модель организации поэтапной медицинской реабилитации

Это возможно на базе городских многопрофильных больниц и ЦРБ, когда 1 этап (острейший период заболеваний) осуществляется на базе многопрофильного стационара с объединенным отделением МР, которое обеспечивает МР с 1-х суток заболевания, что, с одной стороны, требует оснащения оборудованием и специалистами, зато, с другой стороны, позволит снизить время нахождения на дорогостоящей специализированной койке на 1 этапе МР, ранний перевод на специализированную койку 2-3 этапа МР в пределах одного учреждения за счет использования единой базы кадров, оборудования и площадей, что позволит более эффективно добиваться снижения уровня ШРМ и независимости пациентов в повседневной жизни. Оборудование объединенного отделения позволит использовать его активы на 1-3 этапах МР по территориальному принципу и в зависимости от тяжести состояния пациента, оцененной по уровню ШРМ. Алгоритм маршрутизации больных ИИ может быть представлен несколькими моделями.

Модель пациента ОНМК №1: больные ИИ, при отсутствии реабилитационного потенциала, сохраняющие тяжесть состояния – ШРМ 6 баллов, маршрутизируются в паллиативные отделения или амбулаторно, минуя 2 этап, что позволит сохранить финансовые средства на дорогостоящую медицинскую реабилитацию 2-3 этапа.

Модель пациента ОНМК №2: тяжелые больные с низким реабилитационным потенциалом (ШРМ 5-6 балла), показавшие эффективность реабилитационных мероприятий на 1 этапе, должны быть маршрутизированы на 2 этап реабилитации-уровень специализированного реабилитационного центра, а больные ШРМ 5-6 баллов с высоким реабилитационным потенциалом – в реабилитационное отделение в пределах одного учреждения.

Модель пациента ОНМК №3: больные с удовлетворительным реабилитационным потенциалом (ШРМ 3-5 баллов), но требующие постороннего ухода должны быть маршрутизированы на 2 этап реабилитации- специализированного реабилитационного отделения в пределах одного учреждения или, по необходимости, специализированного реабилитационного центра.

Больные, которые требуют постоянного ухода и уточнения реабилитационного статуса должны быть направлены в специализированный реабилитационный центр, который наиболее полно оснащен необходимым реабилитационным оборудованием и работает только с пациентами в раннем восстановительном периоде – до 6 месяцев, когда есть возможность реального повышения реабилитационного потенциала. За время нахождения больного в стационаре формируют ИПР, на основе диагностики нарушений функции (данные о котором составляют объем входного контроля) и программ прогнозирования исходов ИИ, которая дает возможность проведения преемственной МР на 2 и 3 этапе и определяет дальнейшую маршрутизацию пациента. При этом маршрутизация 2 этапа должна проводиться в зависимости от профиля заболеваний на уровне специализированного реабилитационного центра или отделения.

Кроме того, на базе РЦ 2 этапа создается реабилитационная комиссия и информационно-справочный центр, который осуществляет координацию работы ЛПУ по вторичной профилактике в том числе больных ОНМК, маршрутизацию больных. Также call-центр осуществляет координацию маршрутизации пациентов с ОНМК на 2, 3 этапы реабилитации, а также на паллиативные койки, информирования пациентов и родственников в рамках школ здоровья, с привлечением возможностей медицинских психологов, дистанционного консультирования и определения реабилитационного потенциала пациента специализированной мультидисциплинарной бригадой, формирования группы диспансерного наблюдения для специалистов первичного звена. Возглавляет call центр – главный внештатный реабилитолог, который в случае необходимости осуществляет выездные консультации в РСЦ, ПСО и формирует коллегиально заключение о дальнейшей маршрутизации больных.

Модель пациента ОНМК №4: больные с высоким реабилитационным потенциалом (ШРМ 2-3 баллов), не требующие постороннего ухода, должны быть маршрутизированы на 3 этап реабилитации: дневной стационар, АПО в пределах одного учреждения, или удаленно на дому с применением технологий искусственного интеллекта и удаленного мониторинга параметров здоровья,

параметров реабилитации или в условиях модульных масштабируемых систем на базе быстровозводимых восстановительных центров, санаторно-курортного учреждения.

Модель пациента ОНМК №5: больные с высоким реабилитационным потенциалом (ШРМ 1-2 балла), не требующие постороннего ухода, должны быть маршрутизированы на 3 этап реабилитации АПО в пределах одного учреждения или центры профилактики для коррекции факторов риска и сопутствующей патологии.

Междисциплинарная реабилитационная комиссия является связующим сектором между основными направлениями деятельности амбулаторного звена и позволяет выполнять задачи не только амбулаторного этапа МР, но и выявлять лиц для первичного скрининга многих соматических заболеваний, тем самым становится координационным центром маршрутизации потоков диспансеризации приоритетных групп здоровья, решения экспертных вопросов направления на МСЭ, на паллиативную помощь, направления на некоторые диагностические мероприятия, которые необходимы для проведения МР.

9.4. Перспективы применения дистанционных технологий в лечебно-реабилитационных мероприятиях амбулаторного этапа

Необходимым и обоснованным является применение современных компьютерных реабилитационных программ от скрининга нарушенных функций до разработки ИПР и контроля параметров здоровья с применением технологий удаленного доступа, что значительно повышает охват населения реабилитационными мероприятиями и их приверженность к лечению. Современные компьютерные программы с применением технологий искусственного интеллекта позволяют на амбулаторном этапе удаленно проводить методики двигательной, когнитивной, речевой и психоэмоциональной реабилитации, которые способствуют не только повышению толерантности к физическим нагрузкам, нарастанию силы мышц и снижению спастичности, но и проводить коррекцию когнитивных и речевых

нарушений, а также своевременно выявлять симптомы тревожно-депрессивных нарушений, что в конечном итоге уменьшает долю больных, зависимых от посторонней помощи. Кроме того, возможности удаленной МР с применением технологий искусственного интеллекта позволяют оценить динамику параметров здоровья больных ИИ, своевременность и объем выполнения заданных реабилитационных методик, а значит повысить преемственность в лечении и увеличить мотивацию больных к восстановлению утраченных функций. В итоге комплексная системная преемственная МР дает возможность проведения вторичной профилактики не только ССЗ, но и в условиях новых инфекционных вызовов других соматических осложнений.

Таким образом, возможности дистанционной реабилитации позволяют решать не только задачи медицинского, но и социального значения, а также служить мощной статистической базой для обобщения и анализа многих эпидемиологических данных. Консолидация медицинского, социального и статистического звена организации помощи населению позволит снизить заболеваемость и смертность ССЗ в Тверской области

Как показало наше исследование, одним из важных компонентов прогнозирования степени снижения способности к самообслуживанию является исследование глубины двигательных нарушений доминантной верхней конечности, которые тесно связаны с уровнем речевых, когнитивных и психоэмоциональных нарушений, особенно среди больных с признаками артропатии, коррекция которых требует преемственности 1-3 этапов МР с применением пролонгированных амбулаторных методик реабилитации, в том числе на дому. В связи, с чем мы видим 4 основных направления в разработке программ для дистанционной реабилитации, в том числе с применением технологий ИИ.

Первое направление оценка при помощи специализированных опросников и технологий компьютерного зрения уровня и характера нарушения функции: двигательной, речевой, когнитивной и психоэмоциональной, в основе которого лежит математическое моделирование, которые могут обеспечить не только

возможность диагностики нарушения функции, начиная от когнитивного до координаторного и психоэмоционального дефекта, но и оценить достигнутый пациентом результат в динамике, а значит разработать индивидуальную траекторию дальнейшего лечения.

Второе направление заключается в разработке алгоритмов прогнозирования возможности восстановления функций у больных ИИ с ограничением способности к самообслуживанию в зависимости от исходного индивидуального набора утраченных функций (двигательного, речевого, когнитивного, психоэмоционального дефекта).

Третье направление – формирования ИПР с индивидуальным набором реабилитационных методик в зависимости от характера и уровня утраченных функций на основе разработки компьютерных программ с применением ИИ

Четвертым важным блоком данных разработок является создание программ для удаленного контроля параметров здоровья, диагностики динамики двигательных, речевых, психоэмоциональных и когнитивных сдвигов для повышения мотивации к восстановлению в условиях реабилитационного процесса с возможностью экстренного оповещения в случае острых гемодинамических или других сдвигов состояния здоровья.

На уровне медицинской реабилитации 1 этапа, в том числе и пациентов с последствиями ОНМК, при помощи данных компьютерных технологий может быть выявлен характер и выраженность нарушений функций. Кроме того, данные полученные в ходе исследования являются мощной статистической базой для формирования эпидемиологических и прогнозных данных о характере нарушения функции больных ИИ.

В основе работы по решению задач **первого направления** по выявлению набора утраченных функций (двигательного, речевого, когнитивного, психоэмоционального дефекта) использована база данных собственного исследования больных острого периода ИИ.

Для формирования групп риска пациентов на первом визите был применен метод кластерного анализа (метод к-средних).

В результате вычислительных экспериментов установлено, что наиболее четкая кластерная структура соответствует пяти кластерам в зависимости от выраженности комплекса нарушенных функций. Для прогнозирования принадлежности пациента к той или иной группе риска использовался метод дискриминантного анализа. В результате применения метода выявлены значимые показатели: характер поражения сосудистого бассейна (ЛСМА, ПСМА, ВББ или мультиинфарктное поражение), сторона поражения (дистальный отдел правой или левой верхней конечности), наличие артропатии, уровень шкалы NIHSS, ШПМ, MMSE, ситуационной и личностной тревожности по шкале Спилберга – Ханина, депрессии Бека для отнесения пациента к той или иной группе: 1 группа – больные ИИ с прогностически неблагоприятным нейросоматическим статусом при поражении преимущественно левой среднемозговой артерии, 2 группа: больные ИИ с прогностически благоприятным нейросоматическим статусом при поражении преимущественно левой среднемозговой артерии, 3 группа: больные ИИ с прогностически благоприятным нейросоматическим статусом при поражении преимущественно правой среднемозговой артерии, 4 группа: больные ИИ с прогностически благоприятным нейросоматическим статусом при поражении преимущественно вертебро-бразилиярного бассейна, 5 группа: больные ИИ с прогностически неблагоприятным нейросоматическим статусом при поражении преимущественно правой среднемозговой артерии. Пациент относится к той диагностической группе, для которой получено максимальное значение дискриминантной функции.

С этой целью нами разработана компьютерная программа «Программный комплекс для определения степени тяжести больных ишемическим инсультом для выбора терапевтических стратегий», тип ЭВМ: Pentium, язык программирования: Object Pascal (в среде Delphi) (программирования), операционная система: Windows XP/7/10/11, объём программы: 49 Мб. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2024612693 от 5.02.2024 [16].

Программа предназначена для регистрации пациентов, больных ишемическим инсультом, с целью определения степени тяжести ишемического

инсульта для выбора дальнейшего комплекса терапевтических стратегий. Она обеспечивает выполнение следующих функций: ввод информации о пациенте; создание карты пациента; фиксацию основных признаков, обеспечивающих определение степени тяжести ишемического инсульта; прогнозирование принадлежности пациента к одной из пяти групп степеней тяжести в зависимости от набора входных показателей; печать информационной карты. На основе программы ЭВМ разработан метод прогнозирования тяжести ИИ.

Учитывая полиорганность поражения ОНМК в сочетании с коронавирусной инфекцией, необходима разработка индивидуальных программ реабилитации с учетом ведущего синдрома заболевания. Здесь незаменимыми будут применение технологий компьютерного зрения, которые позволят с учетом индивидуального набора нарушений функции выстроить не только диагностическую карту, но и набор реабилитационных методик.

На этапе ПСО инструктор ЛФК или врач ФРМ проводя комплексную оценку больного ИИ при помощи скрининговых опросников, далее при помощи программы на основе искусственного зрения выявляет структуру синдромов, формирующих ограничения способности к самообслуживанию, которые включают не только блок неврологических синдромов, включая речевые, психоэмоциональные и когнитивные нарушения, но и блок соматических проявлений, на основании которых формируется клинический образ случая ИИ, которая на втором этапе позволяет разработать алгоритм прогнозирования возможных осложнений, а третьем этапе – индивидуальную реабилитационную программу еще на уровне ПСО с фиксацией полученных результатов на выходе 1 этапа МР.

Это дает возможность динамического контроля достигнутых результатов при повторном визите или возможности динамического наблюдения в составе 4 блока алгоритма. Кроме того, анализ при помощи искусственного интеллекта в динамике дает возможность прогнозирования повышенного риска формирования синдромов, ограничивающих активное восстановление утраченных функций.

Таким образом, на основе индивидуального набора нарушений функции может быть разработана программа продленной преемственной реабилитации,

что в дальнейшем позволит назначить пролонгированную реабилитацию на амбулаторном этапе с индивидуальным подбором методик для восстановления и динамического контроля утраченных функций конкретного пациента. Данная методика может быть масштабирована на разные области медицины: неврология, терапия, ортопедия, МР, что, особенно, важно в современных условиях для лечения политравм в условиях СВО.

В основе работы по решению задач **второго направления** по разработке алгоритмов прогнозирования возможности восстановления функций у больных ИИ с ограничением способности к самообслуживанию в зависимости от исходного индивидуального набора утраченных функций взят аналитический материал проведенного нами исследования больных острого периода ИИ. Полученные данные свидетельствуют о значимой взаимосвязи между уровнем двигательных, когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных ИИ, которые достоверно связаны с уровнем ограничения способности к самообслуживанию по индексу Бартел. При сопоставлении основных критериев, отражающих нейросоматический статус больных ИИ, оказалось, что выявлена прямая корреляция между степенью ограничения способности к самообслуживанию по индексу Бартел и уровнем снижения мышечной силы заинтересованной верхней конечности, соответственно дистальный отдел правой руки 0,75, дистальный отдел левой руки 0,71, когнитивной функции по шкале MMSE 0,67, уровня TRAIL 0,71 (индекс корреляции Спирмен), и обратная корреляция между наличием артропатии -0,6, депрессии -0,71, sCD95 -0,76, выраженностью речевых нарушений -0,4, уровнем ШРМ -0,74, наличием артропатии -0,7.

В основе сформированного алгоритма прогнозирования исходов ИИ, основанного на оценке степени ограничения способности к самообслуживанию по индексу Бартел в остром периоде инфаркта мозга, лежит модель линейной регрессии. Разработан «Программный комплекс для прогнозирования исходов ишемического инсульта на основе степени ограничения способности к самообслуживанию», тип ЭВМ: Pentium, язык программирования: Object Pascal (в среде Delphi), операционная система: Windows XP/7/10/11, объем программы: 47 Мб, свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2024613190 от от 08 февраля

2024 [17]. Программа обеспечивает выполнение следующих функций: ввод информации о пациенте; создание карты пациента; фиксацию основных признаков, обеспечивающих прогнозирование исхода ишемического инсульта; прогнозирования исхода ишемического инсульта на основе степени ограничения способности к самообслуживанию; печать информационной карты. Программа может быть масштабирована на разные области медицины: в неврологии, МР, ортопедии, терапии, в том числе при политравме в условиях СВО.

В результате диагностического поиска на визите 1 были выявлены значимые переменные (возраст, наличие нарушения мелкой моторики правой верхней конечности, наличия факта проведенной медицинской реабилитации, выраженности неврологического дефицита NIHSS, степени ограничения способности к самообслуживанию по шкале ШРМ и индексу Бартел, выраженности когнитивного дефицита по шкале МОСА), которые оказывают достоверное влияние ($p < 0,05$) на прогнозирование индекса Бартел на визите 2 (Таблица 12).

Модель имеет следующий вид:

$$y = 4.838 * x_1 + 0.076 * x_2 + 1.022 * x_3 - 0.361 * x_4 - 2.713 * x_5 + 0.429 * x_6 + 0.661 * x_7 + 50.345$$

Таблица 12 – Сводка для модели

Модель	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки
1	,918 ^a	,843	,839	6,6049

Данный алгоритм уже на уровне ПСО и 1 этапа МР позволит сформировать прогноз восстановления способности к самообслуживанию, что является основой не только для выбора необходимого набора программ реабилитации, но и методом вторичной профилактики и формирования групп диспансеризации. В соответствии с полученными данными больные, имеющие реабилитационный потенциал и высокий риск выраженных ограничений способности к самообслуживанию приоритетно должны быть направлены на 1-3 этапы МР. На уровне АПО амбулаторного этапа МР члены мультидисциплинарной бригады

должны разработать ИПР для преемственной МР на дому, что является залогом успешного восстановления утраченных функций, в свою очередь специалисты первичного звена должны в раннем восстановительном периоде провести мероприятия своевременной диспансеризации групп высокого риска ССЗ с целью предотвращения вторичных осложнений. На основании программы ЭВМ создана методика, патент на изобретение № 2825965 от 5.04.2024 «Способ прогнозирования восстановления повседневной активности пациента после ишемического инсульта в остром периоде»

Кроме того, данными динамической структуры двигательных нарушений нашего исследования обоснована необходимость своевременного выявления моторного дефицита в сочетании с артропатией заинтересованной конечности в остром периоде НМК для предупреждения формирования контрактур доминантной верхней конечности. При этом для восстановления двигательной функции, как показало наше исследование, как у больных ИИ до- так и ковидного периода, значимыми являются не только исходная глубина пареза, но и наличие артропатии заинтересованной конечности, степени утраты мелкой моторики, которые, особенно, в отсутствии своевременной медицинской реабилитации, даже среди пациентов трудоспособного возраста служат мощной платформой для формирования контрактуры заинтересованной конечности.

С этой целью разработана программа: «Программный комплекс для прогнозирования формирования контрактуры верхней конечности больных ишемическим инсультом». Свидетельство о регистрации программы ЭВМ №2024614659 от 28.02.2024. Тип ЭВМ: Pentium. Язык программирования: Object Pascal (в среде Delphi). Операционная система: Windows XP/7/10/11. Объем программы: 40 Мб. Для прогнозирования контрактуры использовалась модель логистической регрессии. Программный продукт подразумевает возможность применения 2-х методик в зависимости от диагностических возможностей ЛПУ. [18]. 1 вариант с применением стандартного набора скрининговых возможностей диагностического стандарта ОНМК, применимых в условиях любого ЛПУ. Вариант 1 программы обеспечивает выполнение следующих функций: ввод

информации о пациенте; создание карты пациента; фиксацию основных признаков, обеспечивающих прогнозирование развития контрактуры; расчет вероятности формирования контрактуры верхней конечности; печать информационной карты.

Модель 1

$$y = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = 3,099 * x_1 - 1,132 * x_2 - 1,367 * x_3 + 0,044 * x_4 - 0,144 * x_5 + 0,301 * x_6$$

где

Y – контрактура,

$$X_1 = \begin{cases} 0, \text{ наличие реабилитации} \\ 1, \text{ реабилитация отсутствует} \end{cases}$$

X2 – величина пареза дистального отдела правой руки,

X3 – величина пареза дистального отдела левой руки,

X4 – Бартел,

X5 – ситуационная тревожность,

X6 – депрессия.

Чувствительность модели: 0,977, специфичность модели: 0,855, доля правильных ответов в общем числе предсказаний: 90 %. Статистика Каппы Коэна: 0,7 (значима на уровне $p < 0,05$). AUC (площадь под ROC-кривой): 0,834

Вариант 2 программы обеспечивает выполнение следующих функций: ввод информации о пациенте; создание карты пациента; фиксацию основных признаков, обеспечивающих прогнозирование развития контрактуры; расчет вероятности формирования контрактуры верхней конечности с использованием показателей иммунологических маркеров; печать информационной карты.

Модель 2

$$y = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = 3.332 * x_1 - 2.798 * x_2 + 0.096 * x_3 - 0.164 * x_4 - 34.616$$

где

Y – контрактура,

$$X_1 = \begin{cases} 0, \text{ наличие реабилитации} \\ 1, \text{ реабилитация отсутствует} \end{cases}$$

X2 – артропатия $\begin{cases} 0, \text{ артропатии нет} \\ 1, \text{ наличие артропатии} \end{cases}$

X3 – sCD95,

X4 – ситуационная тревожность.

Чувствительность модели: 0,979, специфичность модели: 0,856, доля правильных ответов в общем числе предсказаний: 92 %. Статистика Каппы Коэна: 0,7 (значима на уровне $p < 0.05$). AUC (площадь под ROC-кривой): 0,851

Программа может быть масштабирована в разные области медицины: в неврологии, МР, ортопедии, в том числе при политравме в условиях СВО.

Сформированный алгоритм прогнозирования контрактуры заинтересованной конечности позволяет уже на уровне ПСО у больного ИИ спрогнозировать формирование возможной контрактуры, а значит разработать превентивные методики для активной реабилитации не только на уровне 2 этапа МР, но и на уровне 3 этапа – как дневного стационара, так и амбулаторного этапа – даже на дому с применением удаленных технологий и контроля параметров здоровья.

Таким образом, пациенту с ИИ, имеющему высокий риск формирования контрактуры верхней конечности в остром периоде, при наличии пареза 0-3 балла, необходимо проведение УЗИ сустава с целью ранней верификации артропатии, кроме того, ИПР такого пациента должна включать набор превентивных методик по профилактике контрактуры верхней конечности на амбулаторном этапе. То есть в обязательном порядке пациент должен быть направлен не только на преемственный курс МР 1-2 этапа, но и обязательно проведение мероприятий 3 этапа как на уровне АПО или дневного стационара, так и формирование необходимого объема клинических рекомендаций по пролонгированной амбулаторной реабилитации на дому, что требует подключения удаленных компьютерных технологий.

Третье направление – формирования ИПР с индивидуальным набором реабилитационных методик в зависимости от характера и уровня утраченных функций на основе разработки компьютерных программ с применением ИИ.

Разработанный по индексу Бартел алгоритм прогнозирования восстановления способности к самообслуживанию в зависимости от утраченных функций, может быть положен в основу разработки компьютерной программы, которая при помощи технологии искусственного интеллекта осуществляет набор отдельных элементов реабилитационных методик для формирования ИПР

конкретного больного ИИ. Таким образом это важный инструмент в руках лечащего врача (реабилитолога, невролога, терапевта, кардиолога, инфекциониста) мультидисциплинарной бригады на 1-2 этапе МР для формирования дальнейшей траектории не только лечения на 3 этапе МР, но и диспансеризации с целью вторичной профилактики возможных осложнений.

Кроме того, учитывая описанные в нашем исследовании особенности патогенеза ИИ, вызванного COVID-19, клинические особенности течения, позволяют заключить, что шаблонное применение общепринятых методов реабилитации после перенесенных респираторных заболеваний может быть небезопасным или неэффективным. Поэтому необходима разработка индивидуальных удаленных технологий для амбулаторного этапа, которые включают кроме общепринятых реабилитационных методик восстановления неврологического дефицита (двигательного, речевого, когнитивного и психоэмоционального), учет других соматических проявлений (респираторных, сердечно-сосудистых, вегетативных), учитывая (как показано в нашем исследовании), что функциональные нарушения жизненно-важных систем организма у больных с COVID-19 после ликвидации острого инфекционно-воспалительного процесса могут сохраняться длительное время, а продолжительное отсутствие физической активности приводит к значимому снижению переносимости физических нагрузок.

Как показано в нашем исследовании на когорте больных ИИ, неадекватная реакция гемодинамики на пассивную или активную вертикализацию, в зависимости от тяжести больного ИИ с ШРМ 4-6 баллов, у значимой доли пациентов свидетельствует о том, что в недостаточном объеме проводится лечебно-диагностический процесс на 1 этапе реабилитации. Кроме того, в условиях инфекционных вызовов у больных ИИ, которые могли длительно находиться из-за тяжести общеинфекционного синдрома в вынужденном положении, значимо повышен уровень вегетативного дисбаланса, что также усугубляет гемодинамическое неблагополучие. Кроме того, вегетативный синдром у больных с коронавирусной инфекцией тесно связан с

психоэмоциональным напряжением, что ограничивает преемственность в лечении больных ИИ на амбулаторном этапе. Поэтому особое значение приобретает разработка программ по удаленному контролю параметров здоровья больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией и постковидным синдромом.

Важным аспектом в разработке программ по формированию алгоритма ИПРА является учет интеллектуально-мнестического и психоэмоционального статуса больных ИИ. Как показано в нашем исследовании, у больных ИИ с ШРМ 4-6 баллов он характеризовался сочетанием тенденции к выраженной как личностной, так и реактивной тревожности, умеренной или тяжелой депрессии, что особенно выражено у больных с ковид-ассоциированным ИИ с высоким уровнем астении и когнитивного снижения, которые сочетались со снижением мотивации и низким уровнем удовлетворённости своим состоянием, что является огромным препятствием в успешной реабилитации больного ИИ.

Внедрение в систему реабилитации больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями на 3 этапе в Тверской области системы удаленного доступа контроля параметров здоровья, а также диагностики динамики психоэмоциональных и когнитивных сдвигов для повышения мотивации к восстановлению в условиях реабилитационного процесса с возможностью экстренного оповещения в случае острых гемодинамических или других сдвигов состояния здоровья является **четвертым направлением** разработки компьютерных программ с применением технологии ИИ.

Проблема контроля параметров здоровья на фоне активной удаленной реабилитации у пациентов с инвалидизирующими последствиями поражения систем и органов заболеваний ЦНС стоит особенно остро. Ведь наличие такого соматического дефекта в трудоспособном периоде само по себе является пролонгированным стрессом для любого пациента, а отсутствие навыков удаленного контроля состояния здоровья и сформированной индивидуальной программы реабилитации амбулаторного этапа замыкает порочный круг как когнитивного, так и соматического диссонанса.

В условиях импортозамещения в настоящее время активно развивается направление разработки программ с использованием технологий искусственного интеллекта для удаленного контроля параметров здоровья, что является инструментом для коррекции членами реабилитационной бригады проводимых пациентом на дому реабилитационных приемов.

Данные методики имеют возможность проведения не только медицинской реабилитации двигательных, координаторных, когнитивных нарушений при помощи удаленного доступа посредством смартфона или планшета, но и визуально-графически отображают динамику в лечении конкретного больного, что является важным фактором мотивации и амбулаторного контроля за состоянием пациента и служат мощной статистической базой для нового исследования. Такие программы предусматривают выход пациента онлайн на сайт через приложение в смартфоне (Рисунок 46). Особенность применения этих программ состоит в том, что на основе скрининговых опросников на доврачебном уровне могут быть выявлены ранние симптомы заболевания, которые искусственный интеллект преобразует в набор вероятных синдромов (тревожно-депрессивный, интеллектуально-мнестический, общеинфекционный и т.д.), а также на основании изменения индивидуальных параметров здоровья выявить нарушения гомеостаза организма (аритмический, гипертензионный или анемический синдром и тд). А значит таким программным продуктом могут быть оснащены кабинеты доврачебного контроля, а также фельдшеров и медицинских психологов АПО с целью раннего выявления их проявлений у больных ОНМК. Далее полученные данные анализируются искусственным интеллектом, результат выдаётся сразу в виде заключения о вероятности поражения одной или нескольких систем организма. Таким образом это не только инструмент прогнозирования возможного заболевания у конкретного больного, но и в условиях ЛПУ скрининговый механизм доврачебного контроля состояния здоровья и маршрутизации больных к узким специалистам. Кроме того, данные алгоритмы может быть масштабированы на разные направления медицины, что особенно ценно в условиях удаленных районов, лишенных специализированной

помощи. Данные программные продукты предусматривают возможность реагирования на острые неотложные ситуации в изменении состоянии здоровья и обеспечить экстренную связь с врачом.

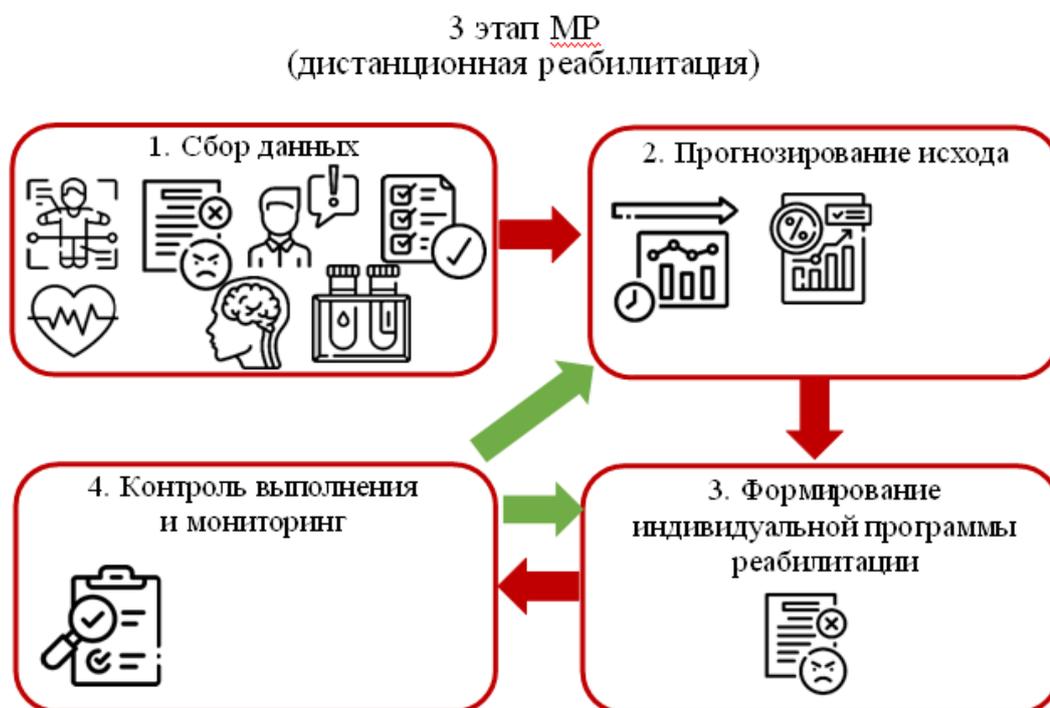


Рисунок 46 – Компоненты дистанционной реабилитации

Модель № 1. Пациент начал реализацию программы реабилитации 3 этапа. В процессе каждого занятия в штатном режиме происходит трансфер информации с индивидуального регистрационного устройства на центральный сервер. В ответ пациент получает смс: «Данные получены», что является сигналом для пациента, позволяющим продолжать заданную программу реабилитации на следующий день. Таким образом, в течение всего месяца на сервере депонируется информация по основным оценочным критериям: ЧСС, АД, пульсоксиметрия и тд, фиксируемых во время реабилитационного процесса, что дает возможность формирования дневника пациента и оценки гемодинамики с целью корректировки последующей программы при визуальном обращении больного к специалисту через 1 мес.

Модель № 2. Пациент начал реализацию программы реабилитации 3 этапа. Ежедневно в штатном режиме происходит трансфер информации с индивидуального регистрационного устройства на центральный сервер. В ответ

пациент получает смс: «Данные не получены! Свяжитесь с call-центром», что свидетельствует о сбое системы, пациент должен связать с Call-центром и после корректировки технических неполадок может продолжить работу в штатном режиме при получении смс «Данные получены».

Модель № 3. Пациент начал реализацию программы реабилитации 3 этапа. Ежедневно в штатном режиме происходит трансфер информации с индивидуального регистрационного устройства на центральный сервер. В ответ пациент получает смс: «Свяжитесь с врачом!», что свидетельствует о некритичном нарушении гемодинамики, что в автоматическом режиме обеспечивает оповещение call-центра и корректировку программы реабилитации врачом.

Модель № 4. Пациент начал реализацию программы реабилитации 3 этапа. Ежедневно в штатном режиме происходит трансфер информации с индивидуального регистрационного устройства на центральный сервер. В ответ пациент получает смс: «СТОП!», что свидетельствует о критичном нарушении гемодинамики, что в автоматическом режиме обеспечивает СМС врачу, оповещение call-центра и прекращение занятий по данной программе и вызов пациента к врачу с целью оценки его состояния, корректировки и возможности продолжения программы реабилитации.

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость внедрения технологий искусственного интеллекта на амбулаторном этапе, которые позволяют осуществлять методики сортировки процессов и нозологий, массовой маршрутизации потоков больных, проведения научных исследований как в разработке медицинского оборудования, так и лекарственных препаратов, а также на основе индивидуального набора симптомов и признаков при помощи технологии компьютерного зрения выстроить трек диагностического и лечебного процесса отдельного больного. При этом данные технологии реализуют возможности контроля параметров здоровья в различных клинических ситуациях.

9.5. Альтернативные возможности лечебно-реабилитационных мероприятий амбулаторного этапа

Особым видом медицинской реабилитации 3 этапа являются модульные реабилитационные центры – это одноэтажные, быстровозводимые конструкции, которые могут быть территориально максимально приближены к условиям проживания больных ИИ. Наполнение модуля возможно от минимального (в соответствии с приказом МР) до максимального, с установкой системы Локомат и зависит от потребностей учреждения. В соответствии с вышеизложенным характер и набор реабилитационных услуг зависит от модели реабилитации и уровня очаговой неврологической симптоматики, а, соответственно, и траектория его движения внутри структур модульных масштабируемых систем может быть строго индивидуальной. Однако общим в системе медицинской реабилитации 3 этапа является наличие в маршруте индивидуальной карты реабилитации обязательных блоков, независимо от модели оказания помощи с возможностью применения удаленных методик реабилитации.

На МР в условиях модульных масштабируемых систем на базе быстровозводимых восстановительных центров пациенты направляются при полном обследовании, отсутствии необходимости круглосуточного медицинского наблюдения и использования интенсивных методов лечения, при наличии способности к самостоятельному передвижению (или с дополнительными средствами опоры) и самообслуживанию, отсутствии необходимости соблюдения постельного режима.

При поступлении на МР в условиях модульных масштабируемых систем для выработки тактики медицинской реабилитации врач-специалист направляет пациентов на МДРК, которая включает врача специалиста, врача ЛФК, физиотерапевта, медицинского психолога и определяет необходимый набор реабилитационных методик в зависимости от наличия или отсутствия противопоказаний и сопутствующих заболеваний. Применение модульных систем реабилитации при ОНМК, благодаря их комбинированному механизму действия

позволит снизить экономические затраты на лечение больных в раннем восстановительном периоде инсульта за счет воздействия на основные звенья патогенеза заболевания и эффективности проводимой терапии, доступной цены, длительности курса лечения и способа применения. Дополнительный эффект достигается благодаря нормализации не только цереброкардиального синдрома у данной категории больных, повышения толерантности к физическим нагрузкам, но и психического статуса, улучшения когнитивных функций и качества жизни.

Система критериев отбора пациентов позволяет сформировать расширенные алгоритмы, которые позволяют увеличить число пациентов направляемых на МР в условиях модульных масштабируемых систем на базе быстровозводимых восстановительных центров за счет возможностей обучения, увеличения охвата территории, включения пациентов с сопутствующей коморбидной патологией, возможностью в дальнейшем включения пациентов с когнитивными и ментальными дефектами, пациентов с тяжестью по шкале ШРМ 1-3 балла.

Таким образом современное состояние проблемы распространения ИИ в условиях новых инфекционных вызовов требует коренным образом пересмотра подходов к развитию 3 этапа МР, который включает направления развития не только дневных стационаров при ЛПУ, но и удаленных технологий медицинской реабилитации и применение методик МР в условиях модульных масштабируемых систем, которые позволят максимально приблизить услуги реабилитационной помощи к пациенту по территориальному признаку, в том числе услуги дневного стационара и стационара одного дня с телемедицинским сопровождением на дому с использованием специализированных гаджетов удаленного контроля состояния больных и информационно-консультационного центра удаленного контроля.

Кроме того, пациентам с установленной группой инвалидности необходимо двойное финансирование в рамках фонда ОМС и социального страхования в пределах реабилитационного отделения ЛПУ. Данный алгоритм позволит снизить затраты Фонда социального страхования после снижения уровня первичной инвалидности по ОНМК, увеличение процента пациентов, возвращенных к трудовой деятельности (уменьшение пенсионных выплат по инвалидности,

выплат по больничным листам). Кроме того это позволит применить современные телекоммуникационные средства реабилитации удаленного контроля и мобильные комплексы, перереформатирование данной системы возможно за счет перераспределения коечного фонда не только на уровне ГБУЗ ОКЛРЦ (который, в первую очередь, должен быть координационным телекоммуникационным центром не только в отношении лечения, но и дальнейшей маршрутизации), возможно даже уменьшения коек в пользу многопрофильных ЛПУ, так и перереформатирование избыточной коечной мощности по многим профилям – терапия, неврология, кардиология и др., что, особенно, важно в условиях распространения COVID-19, для МР больных с соматической патологией (инфекционные заболевания, пульмонология, ССЗ).

Создание эффективной модели организации замкнутой преемственной системы 1-3 этапа реабилитации позволит: организовать сквозную трехэтапную специализированную по профилю оказания медицинской помощи систему оказания медицинской помощи, разработать научно-обоснованные показатели перевода с одного этапа МР на другой, сформировать научную основу для создания системы оценки качества работы реабилитационных центров, обосновать алгоритмы для расчета стоимости услуг на различных этапах МР в зависимости от тяжести пациента и коэффициента трудозатрат, сократить длительность госпитализации и повысить экономическую эффективность лечения инсультов, улучшить качество жизни пациентов, – повысить доступность помощи по МР, увеличить долю пациентов, возвращенных к трудовой деятельности.

Отдаленные результаты обеспечат: повышение эффективности расходования средств на медицинскую и социальную реабилитацию, снижение инвалидизации и смертности от инсультов, снижение риска повторных сосудистых катастроф, увеличение продолжительности жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НМК являются одной из наиболее частых причин не только смертности, но и инвалидизации населения, при этом треть больных составляют лица трудоспособного возраста, а к труду возвращается всего каждый пятый пациент [3, 31]. Наиболее частой причиной инвалидизации называют двигательные нарушения, выявляемые у 80-90 % больных в остром периоде инсульта. Восстановление двигательной функции имеет длительный характер, 25,5 % больных нуждаются в постоянной посторонней помощи. Примерно в 40-50 % случаев отмечаются сенсорные расстройства. ПИКН различной степени выраженности выявляются у 40-70 % пациентов, перенёсших инсульт. Кроме того, в пятилетней перспективе риск развития деменции у лиц, перенёсших инсульт, оказывается примерно в 4-5 раз выше, чем в общей популяции [11, 14, 88, 132]. В четверти случаев в первый год развивается повторный инсульт, который даже у пациентов молодого возраста приводит к более тяжёлому восстановлению утраченных функций. Применение комплексного подхода с применением современных лечебно-реабилитационных технологий и методов вторичной профилактики снижает риск развития повторных сосудистых катастроф.

Распространение COVID-19 внесло особый вклад в эпидемиологические характеристики ишемического инсульта, которые связаны как с патогенетическими особенностями самого инфекционного процесса, так и с организационными проблемами в связи с массовыми ограничительными мероприятиями в период пандемии. В связи с этим представляло интерес изучение эпидемиологических особенностей и нейросоматического статуса больных ИИ. Кроме того, не изучена роль провоспалительных цитокинов при развитии острой ЦВБ. Механизмы повреждения ЦНС при COVID-19 могут быть уточнены в результате тщательных морфологических исследований, так как

патологоанатомический анализ является необходимым условием для наиболее полного представления о закономерностях патологических процессов.

Эпидемия COVID-19, из-за значимых ограничительных и организационных мероприятий по реформатированию коечного фонда ЛПУ, обнажила проблему отсутствия преемственных терапевтических стратегий острого и раннего восстановительного периода ИИ. В связи с этим необходим поиск превентивных направлений медицинского сопровождения амбулаторного этапа, в том числе с применением дистанционных технологий, с учетом новых эпидемиологических и патогенетических особенностей течения ИИ, которые даже в условиях новых инфекционных вызовов позволят проводить комплекс своевременных лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий с целью снижения инвалидизации и смертности, а также риска повторных сосудистых катастроф.

Результаты проведенного исследования расширяют представления о вариативности течения ИИ при его развитии в период пандемии COVID-19. Установлены отличительные клинические, патогенетические, морфологические характеристики течения ковид-ассоциированного ИИ, что дает основание для выделения его в самостоятельную форму инфаркта мозга.

Цель научного исследования – выявить предикторы патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ишемического инсульта для прогнозирования его исходов и разработки лечебно-реабилитационных программ.

Для достижения цели и решения поставленных задач автором проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование больных ИИ в 2 временных периода: 1 период-2016-2019гг и 2 период-2020-2022 г. Дизайн исследования включал одноцентровое клиническое обсервационное исследование, которое было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и объединило 4 независимых выборки. 1. Изучение аналитической отчетности ЛПУ о влиянии пандемии коронавирусной инфекции на демографические параметры структуры ЦВБ Тверской области. 2. Одномоментное сравнительное исследование клиничко-демографических критериев инсульта больных ШРМ 1-6 баллов в период распространения

пандемии на основании анализа выписных эпикризов с целью поиска маркеров патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ. Объектом исследования явились больные ИИ в доковидном периоде ($n = 181$), больные с ковид-ассоциированным ИИ ($n = 179$) и больные ИИ без COVID-19 в период 2020-2022 года ($n = 363$).

3. Патоморфологическое исследование органов-мишеней больных ковид-ассоциированного ИИ на основе изучения протоколов патологоанатомического и гистологического исследования и клинических данных прижизненных исследований посмертных эпикризов с целью обоснования патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ и необходимости разработки уточненных превентивных программ лечебно-реабилитационного сопровождения больных ИИ в условиях новых инфекционных вызовов. Объектом исследования являлись посмертные эпикризы больных ИИ ($n = 44$) и ковид-ассоциированным ИИ ($n = 45$) и больные ХИМ с COVID-19 ($n = 29$).

4. Проспективное сравнительное исследование особенностей течения и исходов у больных ковид-ассоциированным ИИ с ШРМ 4-6 баллов с целью разработки методик прогнозирования инвалидизирующих последствий и формирования дифференцированных лечебно-реабилитационных программ. Объектом исследования являлись больные ИИ ($n = 200$) и ковид-ассоциированным ИИ ($n = 161$) с ШРМ 4-6 баллов. Статистическая обработка материалов проводилась при помощи пакета программ StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable.

Изучение особенностей медико-демографической показателей Тверского региона в условиях распространения COVID-19 выявило некоторое омоложение структуры цереброваскулярной патологии как за счет увеличения доли впервые выявленных заболеваний, так и роста смертности среди старшего трудоспособного населения, которая отчасти связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений, наиболее тяжелым из которых является инсульт. На фоне традиционно высокой доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения Тверской области, которая является целевой когортой формирования ЦВЗ, зафиксировано изменение гендерной структуры

ковид-ассоциированного ИИ, в виде преобладания женского населения 109 (61 %), над мужским 70 (39 %, $p \leq 0,05$), а возраст 50 лет определен как возрастная граница прогрессии частоты ишемического инсульта [185 (93 %, $p \leq 0,05$)], что необходимо учитывать при построении программ диспансерного наблюдения приоритетных групп больных с коморбидной патологией.

Результаты исследования показали, что патогенез ишемического инсульта, возникающего на фоне COVID-19 сложен и реализуется опосредованно через системную воспалительную реакцию, аутоиммунные процессы и эндотелиальную дисфункцию. Предрасполагающими факторами ИИ в период распространения коронавирусной инфекции являются пожилой и старческий возраст, патология сердца, нестабильность системной гемодинамики, прокоагулянтная активность, наличие признаков системного атеросклероза. Анализ клинико-демографических маркеров инсульта зафиксировал особенности архитектуры факторов риска ковид-ассоциированного ишемического инсульта в виде наличия высокого уровня маркеров иммунологического воспаления ($SCD\ 95-417,6 \pm 4,6$, $p \leq 0,01$), порой бессимптомного поражения легочной ткани, роста доли кардиоэмболического варианта [61 (38 %, $p \leq 0,05$)], особенно среди женщин, на фоне нормальных показателей холестерина общего плазмы крови, которые требуют особого внимания при формировании приоритетных групп диспансерного наблюдения пациентов с коморбидной патологией. Анализ маркеров активности иммунопатологического воспаления показал, что степень воспалительной реакции коррелирует с наличием общеинфекционного синдрома и нарастает среди больных с ковид-ассоциированным ИИ. Результаты лабораторных тестов показывают, что активные воспалительные и тромбогенные реакции развиваются не только у больных с тяжелым поражением легких, при этом зафиксирована высокая дисперсность лабораторных показателей, среди которых наиболее наглядными являются иммуновоспалительные маркеры и уровень гликемии.

Впервые получены свидетельства патогенетической обособленности ковид-ассоциированного инсульта, обусловленные замкнутым кругом системных нарушений в основных органах-мишенях вследствие цитотоксического действия

вируса и сопровождающиеся острой воспалительной васкулопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга в сочетании с лимфоидной периваскулярной и оболочечной инфильтрацией по типу системного васкулита, при этом важен факт наличия и выраженности уже сформированных структурных изменений головного мозга вследствие хронической ЦВБ. Особенности коагулопатии при коронавирусной инфекции создают условия для ОНМК в основе которых лежит тромботическая окклюзия крупной артерии, не связанная с атеротромбозом, что имеет оригинальный патогенез и этиологию. Учитывая заинтересованность оболочек мозга с явлениями деструктивно-продуктивного васкулита и системное поражение вещества головного мозга, сопровождающееся нарушением проходимости сосудов, нельзя исключить нейрпатогенность вируса и формирование инсультоподобного течения системного васкулита. Обращает на себя внимание тот факт, что выявленные изменения нервных клеток у пациентов с признаками коронавирусной инфекции и ИИ вне зоны некроза и у пациентов без НМК аналогичны, что подтверждает теорию нейрпатогенности вируса. Исследование гистологической структуры ключевых органов мишеней больных ЦВБ в сочетании с COVID-19 показало, что ткань головного мозга демонстрирует очаговую лимфоидную инфильтрацию, полнокровие, набухание эндотелия сосудов, массивный отёк вещества и оболочек мозга, дистрофические изменения, некроз нейронов, множественные мелкие периваскулярные диапедезные кровоизлияния, с явлениями периваскулярной мононуклеарной инфильтрации, глиоза.

У пациентов с верифицированной пневмонией, вызванной COVID-19, имеются признаки активности системного инфекционно-воспалительного процесса, которые определяют особенности течения инсульта, однако, не обнаружено четкой корреляции между объемом поражения легочной ткани и выраженностью неврологического дефицита. При этом отмечалась диссоциация между клинической и рентгенологической картинами течения заболевания. Так у трети пациентов с поражением легочной ткани в отсутствии респираторных симптомов, на КТ грудной клетки уже при поступлении в ПСО регистрировались признаки гипостатических или ретикулярных изменений, которые расценивались

лишь как неспецифические возрастные изменения, что в условиях новых инфекционных вызовов требует особого внимания со стороны специалистов лучевой и лабораторной диагностики, для более детального скрининга этой категории больных.

Такая неоднородность диагнозов предполагает, что механизм инсульта не является специфическим для тяжелого острого респираторного синдрома, связанного с COVID-19, а скорее является результатом неспецифических эффектов воспаления, эндотелиальной дисфункции и коагуляционных нарушений, наложившихся на уже существующие факторы риска. Верификация данных патоморфологического исследования позволяет объяснить системные патогенетические механизмы формирования глобальной ишемии органов-мишеней у пациентов с ковид-ассоциированным ИИ, что может обосновать необходимость уточнения лечебно-реабилитационных подходов к терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде инфаркта мозга в связи с массивными системными процессами, которые ограничивают уровень рекомендованных прежде физических нагрузок и требует обязательного контроля гемодинамики в связи с ростом угрозы вторичных осложнений.

Клиническим свидетельством формирования нового патогенетического механизма инфаркта мозга на фоне коронавирусной инфекции, основанного на взаимном влиянии иммунологических маркеров апоптоза (TRAIL $106,5 \pm 6,4$, $p \leq 0,05$ пг/мл), факторов острой фазы воспаления (СРБ $24,5 \pm 1,1$, $p \leq 0,05$ мг/л) и системных нарушений микро- и макроциркуляции, является изменение структуры нейросоматического статуса, основанного на критериях не только очаговой неврологической симптоматики, но и более тяжелых соматических проявлений, что подтверждено данными проведенных нагрузочных проб, которые свидетельствуют о выраженном ограничении способности к самообслуживанию (индекс Бартел $38,6 \pm 9,2$ баллов, $p \leq 0,05$), что требует коррекции лечебно-реабилитационных стратегий ИИ.

Изменение семиотики ведущих синдромов нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ИИ связано с патогенетическими механизмами

развития COVID-19 и проявляется прогрессированием очаговой неврологической симптоматики и проявлений общеинфекционного [118 (73 %, $p \leq 0,05$)], вегетативного 52 (32 %, $p \leq 0,05$), астенического синдрома 77 (48 %, $p \leq 0,05$), что сопровождалось нарастанием интеллектуально-мнестических 127 (79 %) и психоэмоциональных 138 (86 %) нарушений, которые значимо утяжеляя общесоматический статус больного, приводят к выраженному ограничению самообслуживания. Поэтому проведение активных лечебно-реабилитационных мероприятий в остром периоде ковид-ассоциированного ИИ сопряжено с рядом трудностей, связанных нестабильностью вегетативного статуса и высоким риском системных осложнений, в связи с чем пациенты лишены возможности получать оптимальные лечебно-реабилитационные программы, что требует пересмотра клинических рекомендаций по уточнению диагностического спектра исследований в зависимости от палитры выявленных нарушений, а также интенсивности нагрузочных методик на амбулаторном этапе с применением возможностей дистанционного мониторинга параметров здоровья.

Неблагоприятная статистика большей глубины пирамидных расстройств, при их меньшей частоте встречаемости у больных с ковид-ассоциированным ИИ демонстрирует необходимость ранней верификации двигательных нарушений в связи с большими рисками утраты мелкой моторики верхней конечности, что особенно выражено у женщин с признаками артропатии заинтересованного сустава. Закономерно выявлена прямая корреляционная зависимость уровня NIHSS от ШРМ (коэффициент корреляции Спирмена (0,81, $p < 0,05$) у больных ковид-ассоциированным ИИ.

В исследовании доказано, что артропатия рабочей верхней конечности, которая является мощной платформой формирования постинсультной контрактуры верхней конечности 29 (22 %, $p \leq 0,05$), сопровождается не только более глубоким двигательным дефектом в сочетании с высоким уровнем иммунопатологических маркеров, но и когнитивными и психоэмоциональными нарушениями, которые приводят к выраженной зависимости в повседневной жизни ($38,6 \pm 9,2$, $p \leq 0,05$ баллов), что является основанием необходимости

включения в клинические рекомендации ведения острого периода ИИ – УЗИ заинтересованного сустава больных с парезом 0-3 балла для своевременной диагностики маркеров артропатии, а также разработки коррекционных лечебно-реабилитационных методик амбулаторного этапа, что в условиях новых инфекционных вызовов требует поиска современных технологий, в том числе с использованием искусственного интеллекта.

По результатам тестов нейропсихологического обследования зарегистрировано, что абсолютно все больные ИИ с ШРМ 4-6 баллов имели признаки интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных нарушений, что подчеркивает наличие замкнутого круга потенцирования эмоциональным дефектом глубоких неврологических расстройств, и формирует необходимость применения раннего превентивного клинико-иммунологического скрининга характера тревожно-депрессивных нарушений в остром периоде ИИ с целью их своевременной коррекции на амбулаторном этапе. Кроме того, у больных ковид-ассоциированным ИИ выявлена корреляция между уровнем депрессии по шкале Бека ($31,6 \pm 4,3$ баллов), выраженностью когнитивного дефицита по шкале MMSE ($17,9 \pm 0,4$ баллов) и уровнем маркеров иммунопатологического воспаления, что приводило к более глубоким ограничениям способности к самообслуживанию по шкале Бартел и может быть использовано как прогностический критерий формирования глубоких депрессивных нарушений, подчеркивая необходимость их своевременной коррекции для формирования паттерна высокой мотивации к активной реабилитации больных ИИ.

Закономерно, что оценка способности к самообслуживанию больных ИИ ШРМ 4-6 баллов с COVID-19 по шкале Бартел ($38,6 \pm 9,2$ баллов, $p \leq 0,05$), являющаяся интегральным показателем неврологического дефицита и соматических возможностей организма, зависела не только от тяжести пирамидных, вегетативных, депрессивных нарушений, но и наличия общеинфекционного синдрома, что необходимо учитывать при прогнозировании исходов инфаркта мозга и является залогом успешного снижения инвалидизации, смертности и частоты повторных сосудистых катастроф.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о необходимости проведения лечебно-реабилитационных методов лечения в раннем периоде инфаркта мозга, поскольку в этот период действуют естественные механизмы, способствующие активному восстановлению клеток головного мозга. Динамическое наблюдение больных ИИ состоялось спустя $196,2 \pm 5,2$ дней от момента возникновения ОНМК. На повторный курс МР 2-3 этапа в до- и ковидном периоде всего поступило, соответственно 177 (89 %) и 129 (80 %) больных ИИ, а летальность составила, соответственно 23 (11 %) и 32 (20 %). На визите 2 все больные ИИ, в зависимости от характера проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий были разделены на 3 группы.

Анализ статуса больных ИИ 1А группы наглядно зафиксировал эффективность проведения своевременной МР не только с целью значимого улучшения статуса способности к самообслуживанию больных инфарктом мозга, но и продемонстрировал себя как мощный фактор вторичной профилактики и снижения смертности больных ССЗ. Напротив, динамическая структура больных 1Б группы, в отсутствие своевременной МР, продемонстрировала самый неблагоприятный статус способности к самообслуживанию, что подтверждает необходимость разработки технологий удаленной реабилитации, целевой когортой которых и являются больные с ограничениями способности к самообслуживанию, способные к перемещению с поддержкой в пределах собственного жилья. При этом более глубокие нарушения выявлены среди женщин, независимо от проведения МР 2 этапа, и требуют пристального внимания не только со стороны врачей ЛФК и реабилитологов, но и специалистов первичного звена.

Анализ динамической структуры ИИ показал, что вследствие выраженного влияния проявлений общеинфекционного синдрома на соматический статус больных ковид-ассоциированным ИИ, в раннем восстановительном периоде сформировался постковидный симптомокомплекс, включающий не только неврологические расстройства в виде пирамидных 57 (61 %), координаторных нарушений 70 (75 %) и чувствительного дефекта 40 (43 %), но и обусловлен соматическими проявлениями в виде лабильности гемодинамики, наличия синдрома

вегетативной дисфункции 39 (42 %), что подтверждается данными семиотики соответствующих симптомов. Кроме того высока была доля интеллектуально-мнестического 62 (67 %) и тревожно-депрессивного синдрома 79 (85 %), что было не свойственно динамической структуре больных ИИ доковидного периода и диктует необходимость дополнительного этапного контроля гемодинамических показателей и возможных осложнений, а значит предотвращения риска развития повторных сосудистых катастроф, что приобретает особое значение в условиях новых инфекционных вызовов и требует разработки на амбулаторном этапе методик удаленного контроля параметров здоровья.

Анализ динамической структуры неврологического дефицита по шкале NIHSS больных ИИ с наличием пареза показал, что несмотря на исходно меньшую долю больных с признаками пареза, его уровень также был более глубоким среди больных с коронавирусной инфекцией. Закономерно, что динамическая структура мелкой моторики верхней конечности, оцененной по тесту Френчай, также показала более неблагоприятный статус больных с ковид-ассоциированным ИИ, что особенно выражено у больных с признаками артропатии. Выявленная тенденция с одной стороны указывает на значимый вклад общеинфекционного синдрома на формирование тяжести нейросоматического статуса больных ИИ, а с другой стороны диктует необходимость своевременной их коррекции даже в условиях новых инфекционных вызовов, что подтверждено данными исследования иммунологических факторов апоптоза, когда самый неблагоприятный профиль зарегистрирован у больных с ковид-ассоциированным ИИ ($sCD95395,8 \pm 11,9$, $p = 0,0000$), что свидетельствует о сохранении напряженности иммунопатологического процесса в раннем восстановительном периоде инсульта.

Тенденция отсутствия положительной динамики восстановления когнитивной функции выявлена как у больных с наличием, так и без признаков пареза среди пациентов с ковид-ассоциированным ИИ, указывая на вклад постковидного синдрома в формирование когнитивного дефекта. Кроме того, среди этой когорты больных чаще выявлена как умеренная, так и тяжелая

депрессия, что особенно выражено среди больных с признаками пареза разной выраженности и артропатии верхней конечности. Закономерно, что при изучение динамической структуры индекса Бартел зафиксирован его самый неблагоприятный профиль среди этой категории больных, что диктует необходимость поиска новых форм технологий удаленной медицинский реабилитации, в том числе на основе искусственного интеллекта, с эффективными способами контроля параметров здоровья и динамики проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий даже в условиях новых инфекционных вызовов.

Остро проблема дистанционной МР 3 этапа возникла в условиях распространения коронавирусной инфекции, когда стала невозможной массовая МР 2-3 этапа пациентов с утратой способности к самообслуживанию из-за высокой опасности заражения COVID-19. В ходе исследования было доказано, что на практике не используются потенциальные возможности раннего восстановительного периода ИИ. Не разработаны организационные механизмы преемственного направления на МР амбулаторного этапа, а время раннего восстановительного периода фактически оказывается упущенным, что приводит к существенному снижению эффективности восстановления нарушенных функций у больных, перенесших ОНМК, особенно в современных реалиях распространения нейротропного инфекционного синдрома, который значимо ограничивает возможности очной преемственной медицинской реабилитации больных ИИ. Современное состояние проблемы распространения ИИ в условиях новых инфекционных вызовов требует коренным образом пересмотра подходов к организации 3 этапа МР, который включает направления развития не только дневных стационаров при ЛПУ, но и удаленных технологий медицинской реабилитации и применение методик МР в условиях модульных масштабируемых систем, которые позволят максимально приблизить услуги реабилитационной помощи к пациенту по территориальному признаку.

Стала очевидной необходимость дооснащения ЦРБ и ЛПУ в пределах г. Тверь оборудованием, штатами, способными осуществлять МР 1-3 этапа в пределах одного учреждения, что значимо улучшает качество жизни пациентов

ИИ, экономит ресурсы здравоохранения по маршрутизации, использованию ресурсов ЛПУ 3-4 группы учреждений, своевременности и преемственности оказания медицинской реабилитации. Кроме того, из-за территориальной удаленности, организационного дисбаланса и отсутствия достаточной оснащенности кадрами, оборудованием ЦРБ высока и актуальность проблемы проведения повторной медицинской реабилитации пациентов с высоким реабилитационным потенциалом в раннем и позднем восстановительном периоде ИИ в пределах одного ЛПУ, что значительно облегчает проблему транспортировки, использования дорогостоящей специализированной реабилитационной койки. Кроме того, в этом периоде в реабилитации пациентов крайне успешным может быть применение технологий удаленной реабилитации.

Идеальной является модель организации поэтапной медицинской реабилитации на базе многопрофильного стационара. Оборудование объединенного отделения позволит использовать его активы на 1-3 этапах МР по территориальному принципу и в зависимости от тяжести состояния пациента, оцененной по уровню ШРМ. В зависимости от уровня ШРМ проводится сортировка маршрутизации больных и формирование ИПР. Однако 3 этап медицинской реабилитации, включающий наиболее разнообразные формы реабилитационных структурных подразделений (АПО, дневной стационар, санаторно-курортное учреждение, модульные масштабируемые системы, удаленные технологии на дому) на данный момент является самым неразработанным. Поэтому так важна выстроенная организационная структура на уровне АПО, объединяющая не только членов мультидисциплинарной бригады, но и специалистов первичного звена (терапевт, кардиолог, невролог, эндокринолог, медицинский психолог) и заведующего поликлиникой, тесный профессиональный тандем которых позволит проводить адресную коррекцию не только нарушения функции больного ИИ, но и многих соматических проблем, а также процессов прогнозирования возможных осложнений и формирования диспансерных групп здоровья. Междисциплинарная реабилитационная комиссия является связующим сектором между основными направлениями деятельности

амбулаторного звена и позволяет выполнять задачи не только амбулаторного этапа МР, но и выявлять лиц для первичного скрининга многих соматических заболеваний, тем самым становится координирующим звеном маршрутизации и формирования потоков диспансеризации приоритетных групп населения, решает экспертные вопросы направления на МСЭ, на паллиативную помощь, направления на некоторые диагностические мероприятия, которые необходимы для проведения МР. Поэтому возможным инструментом для прогнозирования исходов заболевания, степени утраты функции, возможностей восстановления, а также контроля параметров здоровья и эффективности выполнения заданных программ реабилитации является формирование компьютерных программ с применением искусственного интеллекта, внедрение которых на амбулаторном уровне позволяет проводить как скрининговые методики выявления осложнений ИИ, так и на их основе формировать дифференцированные реабилитационные программы, включающие необходимый набор методик для коррекции как двигательного, так и речевого, когнитивного и психоэмоционального спектра. Что в конечном итоге уменьшает долю больных, зависящих от посторонней помощи, а также позволяет масштабировать данные технологии в других областях медицины. Кроме того, возможности данных технологий позволяют оценить динамику параметров здоровья больных ИИ, своевременность и объем выполнения заданных реабилитационных методик, а значит повысить преемственность в лечении и увеличить мотивацию больных к восстановлению утраченных функций. В итоге комплексная системная преемственная МР дает возможность проведения вторичной профилактики не только ССЗ, но и в условиях новых инфекционных вызовов других соматических осложнений. Таким образом возможности удаленной реабилитации с применением технологий искусственного интеллекта позволяют решать не только задачи медицинского, но и социального значения, а также служить мощной статистической базой для обобщения и анализа многих эпидемиологических данных. Консолидация медицинского, социального и статистического звена организации помощи населению позволит снизить заболеваемость и смертность ССЗ в Тверской

области. В связи с чем мы видим 4 основных направления в разработке программ для удаленной реабилитации, в том числе с применением технологий искусственного интеллекта.

Первое направление оценка при помощи специализированных опросников и технологий уровня и характера нарушения функции в основе которого лежит математическое моделирование, которые могут оценить достигнутый пациентом результат в динамике, а значит разработать индивидуальную траекторию дальнейшего лечения.

В основе работы по решению задач **первого направления** использована база данных собственного исследования больных острого периода ИИ. Для выбора комплекса терапевтических стратегий разработана компьютерная программа «Программный комплекс для определения степени тяжести больных ишемическим инсультом для выбора терапевтических стратегий», тип ЭВМ: Pentium, язык программирования: Object Pascal (в среде Delphi) (программирования), операционная система: Windows XP/7/10/11, объём программы: 49 Мб.

Второе направление заключается в разработке алгоритмов прогнозирования возможности восстановления функций у больных ИИ с ограничением способности к самообслуживанию в зависимости от исходного индивидуального набора утраченных функций на основе аналитического материала, проведенного нами исследования больных острого периода ИИ. Разработан «Программный комплекс для прогнозирования исходов ишемического инсульта на основе степени ограничения способности к самообслуживанию». Программа может быть масштабирована на разные области медицины: в неврологии, МР, ортопедии, терапии, в том числе при политравме в условиях СВО. Данный алгоритм уже на уровне ПСО и 1 этапа МР позволит сформировать прогноз восстановления способности к самообслуживанию, что является основой не только для выбора необходимого набора программ реабилитации, но и методом вторичной профилактики и формирования групп диспансеризации.

Кроме того, данными динамической структуры двигательных нарушений нашего исследования обоснована необходимость своевременного выявления моторного дефицита в сочетании с артропатией заинтересованной конечности в остром периоде НМК для предупреждения формирования постинсультных контрактур доминантной верхней конечности. С этой целью разработана программа: «Программный комплекс для прогнозирования формирования контрактуры верхней конечности больных ишемическим инсультом», который позволяет уже на уровне ПСО у больного ИИ спрогнозировать формирование возможной контрактуры, а значит разработать превентивные методики для активной реабилитации не только на уровне 2 этапа МР, но и на уровне 3 этапа – как дневного стационара, так и амбулаторного этапа -даже на дому с применением удаленных технологий и контроля параметров здоровья.

Третье направление – формирования ИПР с индивидуальным набором реабилитационных методик в зависимости от характера и уровня утраченных функций на основе разработки компьютерных программ с применением искусственного интеллекта. Разработанный по индексу Бартел алгоритм прогнозирования восстановления способности к самообслуживанию в зависимости от утраченных функций, может быть положен в основу разработки компьютерной программы, которая при помощи технологии искусственного интеллекта осуществляет набор отдельных элементов реабилитационных методик для формирования индивидуальной ИПР конкретного больного ИИ.

Четвертым важным блоком данных разработок является создание программ для удаленного контроля параметров здоровья, диагностики динамики двигательных, речевых, психоэмоциональных и когнитивных сдвигов для повышения мотивации к восстановлению в условиях реабилитационного процесса с возможностью экстренного оповещения в случае острых гемодинамических или других сдвигов состояния здоровья, что является инструментом для контроля и коррекции членами реабилитационной бригады проводимых пациентом на дому реабилитационных приемов.

Данные методики имеют возможность проведения медицинской реабилитации нарушенных функций при помощи удаленного доступа посредством смартфона или планшета, а также визуально-графически отображают динамику в лечении конкретного больного, что является важным фактором мотивации и амбулаторного контроля за состоянием пациента и служат мощной статистической базой для нового исследования. Таким образом это не только инструмент прогнозирования возможного заболевания у конкретного больного, но и в условиях ЛПУ скрининговый механизм доврачебного контроля состояния здоровья и маршрутизации больных к узким специалистам. Кроме того, данные алгоритмы может быть масштабированы на разные направления медицины, что особенно ценно в условиях удаленных районов, лишенных специализированной помощи. Кроме того, данные программные продукты предусматривают возможность реагирования на острые неотложные ситуации в изменении состоянии здоровья и обеспечить экстренную связь с врачом.

Таким образом не вызывает сомнений необходимость внедрения технологий ИИ на амбулаторном этапе. Использование компьютерных программ с применением искусственного интеллекта позволяет осуществлять методики сортировки процессов и нозологий, массовой маршрутизации потоков больных, проведения научных исследований как в разработке медицинского оборудования, так и лекарственных препаратов, а также на основе индивидуального набора симптомов и признаков при помощи технологии компьютерного зрения выстроить трек диагностического и лечебного процесса отдельного больного.

Создание эффективной модели организации замкнутой преемственной системы 1-3 этапа реабилитации позволит повысить эффективность расходования средств на медицинскую и социальную реабилитацию, снизить инвалидизацию и смертность ЦВЗ, риск повторных сосудистых катастроф, а значит увеличить продолжительность жизни.

В ходе проведенного исследования сформулированы основные положения теоретического обоснования патогенетических механизмов и особенностей реализации нейросоматического статуса ковид-ассоциированного ИИ с целью

последующей оптимизации диагностических и лечебно-профилактических алгоритмов ведения больных в раннем восстановительном периоде. Разработанные и запатентованные способы и алгоритмы лечебно-профилактических и организационно-методических мероприятий, полученные в ходе проведения настоящей научно-исследовательской работы на примере модели ковид-ассоциированного ишемического инсульта, способствуют оптимизации и персонификации лечебно-диагностических подходов больных ИИ в условиях новых инфекционных вызовов. Проведенное исследование существенно расширило и углубило существующие представления о причинах и механизмах формирования ковид-ассоциированного ИИ, что позволит на модели конкретного патогенетического варианта проводить масштабирование подходов лечебно-реабилитационных технологий в условиях возможных новых инфекционных вызовов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основе результатов настоящего исследования, можно выделить направления, перспективные для дальнейших научных исследований:

- разработка компьютерных продуктов замкнутого цикла с применением технологии искусственного интеллекта, которые позволяют провести диагностику нарушений функции больных, спрогнозировать исходы и разработать индивидуальную траекторию реабилитационных мероприятий,

- разработка превентивных технологий диагностики и коррекции моторных и чувствительных нарушений,

- углубленное изучение иммунологических маркеров, позволяющих спрогнозировать формирование когнитивных и психоэмоциональных нарушений в условиях новых инфекционных вызовов.

ВЫВОДЫ

1. В период распространения COVID-19 в структуре цереброваскулярной патологии Тверского региона, на фоне снижения абсолютного количества случаев, обусловленного ростом смертности среди старшего трудоспособного населения, зафиксировано увеличение доли впервые выявленных заболеваний.

2. Анализ клинико-демографических критериев ковид-ассоциированного ишемического инсульта зафиксировал изменение возрастно-половой структуры, в виде преобладания женского населения 109 (61 %), над мужским 70 (39 %, $p \leq 0,05$), а возраст 50 лет определен как возрастная граница прогрессии частоты ишемического инсульта (153 (95 %, $p \leq 0,05$)), что необходимо учитывать при построении программ диспансеризации населения.

3. Зарегистрированные особенности архитектуры факторов риска ковид-ассоциированного ишемического инсульта в виде наличия высокого уровня маркеров иммунологического воспаления ($SCD\ 95 - 417,6 \pm 4,6$, $p \leq 0,01$), порой бессимптомного поражения легочной ткани, роста доли кардиоэмболического варианта (61 (38 %, $p \leq 0,05$)), особенно среди женщин, на фоне нормальных показателей холестерина общего плазмы крови, требуют особого внимания при формировании приоритетных групп диспансерного наблюдения пациентов с коморбидной патологией.

4. Подтверждением гипотезы о формировании патогенетически обособленного варианта ишемического инсульта на фоне COVID-19, явились выявленные системные нарушения вещества и оболочек мозга, а также органов-мишеней по данным патоморфологического исследования, что соответствует картине инсультоподобного течения системного васкулита.

5. Тяжесть нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированным ишемическим инсультом связана с более тяжелыми соматическими проявлениями, которые сопровождалась взаимным влиянием иммунологических маркеров ($TRAIL\ 106,5 \pm 6,4$, $p \leq 0,05$ пг/мл) и факторов острой фазы воспаления ($CRP\ 24,5 \pm 1,1$, $p \leq 0,05$ мг/л) на фоне системных нарушений микро- и макроциркуляции.

6. Клиническим свидетельством формирования нового патогенетического варианта инфаркта мозга на фоне COVID-19 является изменение структуры его нейросоматического статуса с формированием вегетативного, когнитивного и психоэмоционального дисбаланса на пике инфекционного процесса, что требует раннего клинико-иммунологического скрининга его проявлений с целью применения превентивных лечебно-реабилитационных стратегий.

7. Развитие постинсультных контрактур у больных ишемическим инсультом с ШРМ 4-6 баллов до- и ковидного периода, соответственно 15 (24 %, $p \leq 0,05$) и 29 (22 %, $p \leq 0,05$) – это проблема целого комплекса системных нарушений, обусловленного наличием артропатии рабочей верхней конечности, а также пирамидных, когнитивных, психоэмоциональных нарушений, прогнозирование которых позволит на амбулаторном этапе проводить их своевременную коррекцию.

8. Выявленное наличие патологического круга потенцирования глубины нарушений моторной функции, уровня депрессии и когнитивного дефицита у больных ковид-ассоциированным ИИ, характеризовалось более глубоким уровнем индекса Бартел ($38,6 \pm 9,2$ баллов, $p \leq 0,05$) и может рассматриваться как прогностический маркер степени инвалидизации больных.

9. Разработка методик прогнозирования исходов инфаркта мозга в зависимости от степени ограничения способности к самообслуживанию, с целью определения приоритетных групп диспансерного наблюдения и осуществления своевременных лечебно-реабилитационных стратегий амбулаторного этапа, является залогом успешного снижения инвалидизации, смертности и частоты повторных сосудистых катастроф.

10. Разработанные модели дифференцированных лечебно-реабилитационных программ амбулаторного этапа на основе оценки степени тяжести больных инфарктом мозга позволяют проводить своевременную реабилитацию больных по территориальному признаку.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Создание компьютерных алгоритмов прогнозирования исходов инфаркта мозга в зависимости от индивидуального набора утраченных функций, является инструментом в руках лечащего врача для формирования дальнейшей траектории не только лечебно-реабилитационных мероприятий, но и приоритетных групп диспансеризации больных с коморбидной патологией с целью профилактики возможных осложнений.

2. Анализ динамической структуры больных ишемического инсульта доковидного периода наглядно зафиксировал эффективность проведения своевременных лечебно-реабилитационных мероприятий, которые позволяют не только значительно уменьшить инвалидизацию, смертность, но также являются надежным инструментом профилактики повторных сосудистых событий.

3. Необходимость разработки дистанционных лечебно-реабилитационных технологий амбулаторного этапа в условиях новых инфекционных вызовов, целевой когортой которых являются больные ишемическим инсультом, способные к перемещению с поддержкой в пределах собственного жилья, обусловлена выявленной неблагоприятной статистикой большей глубины нарушений мелкой моторики у больных ишемическим инсультом с COVID-19 (тест Френчай 0 баллов составил 21 (28 %)).

4. Является обоснованным включение в стандарт обследования острого периода инфаркта мозга больным с парезом 0-3 балла ультразвукового исследования заинтересованного сустава для своевременной диагностики артропатии верхней конечности как мощной платформы формирования постинсультной контрактуры

5. Значимая доля пациентов с выраженным ограничением способности к самообслуживанию (индекс Бартел $38,6 \pm 9,2$ баллов, $p \leq 0,05$) у пациентов с ковид-ассоциированным ишемическим инсультом, обусловленных системными механизмами формирования глобальной ишемии органов-мишеней, диктует необходимость пересмотра методик активных лечебно-реабилитационных

мероприятий амбулаторного этапа с внедрением технологий динамического контроля параметров здоровья.

6. Выявленное наличие замкнутого круга потенцирования психоэмоциональным дефектом тяжести нейросоматического статуса, подчеркивает необходимость применения превентивного клинико-иммунологического скрининга тревожно-депрессивных нарушений в остром периоде мозгового инсульта с целью их своевременной коррекции на амбулаторном этапе с привлечением компетенций медицинских психологов.

7. Разработанная программа лечебно-реабилитационного сопровождения с применением разнообразных форм амбулаторного этапа, в том числе дистанционных, позволит применять преемственные лечебные технологии по территориальному признаку в зависимости от степени тяжести ИИ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертнезия
АД – артериальное давление
АПО – амбулаторно-поликлиническое отделение
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БСК – болезни системы кровообращения
БЦА – брахиоцефальные артерии
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВББ – вертебро-базиллярный бассейн
ВНС – вегетативная нервная система
ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГИ – геморрагический инсульт
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДВС – диссеминированное сосудистое свертывание
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИПР – индивидуальная программа реабилитации
КТ – компьютерная томография
ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения
МДРК – мультидисциплинарная реабилитационная комиссия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МР – медицинская реабилитация
НМК – нарушение мозгового кровообращения
НС – нервная система
ОКЛРЦ – областной клинический лечебно-реабилитационный центр
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОБМ – основной белок миелина
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ПНС – периферическая нервная система
ПСО – первичное сосудистое отделение
ПИКН – постинсультные когнитивные нарушения
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СРБ – С реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТЭЛА – тромбэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
УКН – умеренные когнитивные нарушения
ЛКН – легкие когнитивные нарушения
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦНС – центральная нервная система
ЦФО – центральный федеральный округ
ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭВМ – электронновычислительная машина
COVID-19 – Coronavirus disease 2019
MRS – Medical Research Council Weakness Scale
MMSE – Mini-mental State Examination
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale
TOAST – Trial of Org in Acute Stroke Treatment

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алферова, В.В. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / В.В. Алферова, А.А. Белкин, И.А. Вознюк. – М., 2017. – 96 с.

2. Алферова, В.В. Клиническое значение гуморальных компенсаторных реакций в остром периоде ишемического инсульта / В.В. Алферова, Э.Ю. Мисионжник, А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 8. – С. 36–40.

3. Андреев, В.В. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / В.В. Андреев, А.Ю. Подунов, Д.С. Лапин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 46–56. – DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56

4. Ансаров, Х. Ш. Цефалгии в остром периоде инсульта / Х.Ш. Ансаров, О.В. Курушина, А.Е. Барулин // Российский журнал боли. – 2015. – № 1. – С. 84.

5. Ансаров, Х.Ш. Основные методы лечения постинсультных болевых синдромов / Х.Ш. Ансаров, О.В. Курушина, А.Е. Барулин // Лекарственный вестник. – 2016. – № 1. – С. 30–34.

6. Ансаров, Х.Ш. Оценка существующих методов диагностики болевых синдромов у пациентов, перенесших ОНМК, применяемых в реальной практике / Х.Ш. Ансаров // Российский журнал боли. – 2014. – Т. 42, № 1. – С. 100.

7. Ансаров, Х.Ш. Постинсультные артропатии, клиника, особенности лечения / Х.Ш. Ансаров, О.В. Курушина, А.Е. Барулин // Лекарственный вестник. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 28–31.

8. Ахутина, Т.В. Нейролингвистический анализ динамической афазии / Т.В. Ахутина. – М. : Теревинф, 2002. – 144 с.

9. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план / А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – Т. 2, № 78. – С. 16–22.

10. Баланова, Ю.А. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22 (8S), № 3785. – С. 105–120. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3785. – EDN: YRUNUX.

11. Баранова, К.А. Проадаптивная роль нейрональных транскрипционных факторов CREB и NFκB в моделях постстрессовых психопатологий на крысах / К.А. Баранова, Е.А. Рыбникова, А.В. Чурилова // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 1. – С. 23–30. – DOI: 10.7868/S102781331401004X

12. Барулин, А.Е. Лечение постинсультной спастичности (шаг за шагом) / А.Е. Барулин, О.В. Курушина // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 10. – С. 732–735.

13. Бархатов, Ю.Д. Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта двигательных функций / Ю.Д. Бархатов, А.С. Кадыков // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 80–89.

14. Бахарева, О.Н. Клинико-лабораторные особенности течения летальных исходов ишемического инсульта, ассоциированного с COVID-19 / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская, В.С. Косолапова // Врач. – 2023. – № 11. – С. 52–55.

15. Бахарева, О.Н. Системные проявления COVID-19 у пожилых больных с ОНМК / О.Н. Бахарева, Л.В. Чичановская // Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28, № 7–8. – С. 5–12.

16. Беккер, Р. Антитромботическая терапия в профилактике ишемического инсульта / Р. Беккер. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 212 с.

17. Бельская, Г.Н. Возможности коррекции когнитивных расстройств в реабилитации пациентов с инсультом в условиях перехода на Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и

здоровья (МКФ) / Г.Н. Бельская, С.Б. Степанова, Л.Д. Макарова // Поликлиника. Неврология. Ревматология. – 2017. – № 3. – С. 7–11.

18. Березовская, А.П. Постинсультные болевые синдромы: диагностика, особенности клинического течения, реабилитация: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.П. Березовская. – Иркутск, 2011. – 22 с.

19. Боголепова, А.Н. Возможности нейротрофической терапии в раннем восстановлении после инсульта / А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8 (вып. 2). – С. 74–79.

20. Боголепова, А.Н. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга / А.Н. Боголепова, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 4. – С. 115–122.

21. Богуславски, Ж. Инсульт / Ж. Богуславски ; под ред. М.Дж. Хеннерици, Ж. Богуславски, Р.Л. Сакко. – М. : МЕДпресс-информ, 2020. – 224 с.

22. Бойцов, С.А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы её изменения / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8. – С. 98–103.

23. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение / Н.Н. Яхно, ред. – М. : ИМА-пресс, 2011. – 72 с.

24. Борисов, А.И. Иммунологические факторы в патогенезе и прогнозировании инсульта / А.И. Борисов. – М. : LAP Lambert Academic Publishing, 2018. – 292 с.

25. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2.16.04 / М.Ю. Мартынов, Н.А. Шамалов, Д.Р. Хасанова [и др.]. – М., 2020. – 18 с.

26. Взаимосвязь воспаления, эндотелиальной дисфункции и клеточного звена гемостаза у больных в восстановительном периоде инсульта / Э.Ю. Соловьева, О.А. Баранова, А.В. Чеканов [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 22, № 2–1. – С. 560–562. – DOI: 10.31857/S102872210006974-6

27. Влияние ишемии на нейроглиальные взаимоотношения лобной коры большого мозга человека / А.В. Мыщик, В.А. Акулинин, С.С. Степанов, П.М. Ларионов // Омский научный вестник. – 2013. – Т. 118, № 1. – С. 74–77.

28. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 3 (01.11.2022). – МЗ РФ, 2022. – 264 с.

29. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). – МЗ РФ, 2023. – 250 с.

30. Головной мозг после ишемического инсульта: клинико-гистологическое исследование / С.П. Сергеева, А.А. Савин, Л.В. Шишкина, Е.В. Виноградов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – № 3, вып. 2. – С. 66–70.

31. Григорьева, О.В. Комплексный подход к реабилитации двигательных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Григорьева. – Казань, 2012. – 23 с.

32. Гусев, Е.И. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов // Доктор. ру. – 2013. – Т. 5, № 83. – С. 7–12.

33. Гусев, Е.И. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 424 с.

34. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев ; под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Т. 1. – 880 с.

35. Гусев, Е.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 6. – С. 7–16.

36. Гуськова, О.Н. Статистика смертности, госпитальной летальности и танатологический анализ летальных исходов у больных новой коронавирусной

инфекцией (COVID-19) в Тверской области / О.Н. Гуськова, И.Е. Доминикан, С.Н. Володько // Верхневолжский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, вып. 4. – С. 8–13.

37. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баранова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 410.

38. Диагностические маркеры ранней фазы острого нарушения мозгового кровообращения у лиц с КТ-негативными данными инфаркта / Э.Ю. Соловьева, И.П. Амелина, О.А. Баранова, А.В. Чеканов // Терапия. – 2020. – № 3. – С. 27–32.

39. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска / О.М. Драпкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22 (8S). – С. 92–104. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3791. – EDN: DGYJLA.

40. Долгалёв, И.В. Артериальная гипертензия как фактор риска смерти мужчин и женщин 20–59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование / И.В. Долгалёв, А.Ю. Иванова, А.Ю. Шипхинева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8. – 3602 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3602>. – EDN: DNFNSW.

41. Доля лиц, перенесших COVID-19 в 2020–2022 годы в российской популяции (по данным исследования ЭССЕ-РФ3) / Г.А. Муромцева, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22 (8S). – 3852 с. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023- 3852. – EDN: XVAWIQ с 154-166.

42. Драпкина, О.М. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Ч. I. Эволюционная / О.М. Драпкина, О.Т. Ким // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8. – 3657 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3657>. – EDN: FMHVVK.

43. Дробижев, М.Ю. Клинико-экономический анализ программы КОМПАС / М.Ю. Дробижев, К.Ю. Дробижева // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. М.В. Бехтерева. – 2006. – Т. 1, № 3. – С. 12–17.

44. Дружилов, М.А. Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с

применением технологий искусственного интеллекта / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – 3606 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3606>

45. Дубровин, И.А. Сравнительный анализ патоморфологических особенностей структурных изменений органов-мишеней у больных ишемическим инсультом в сочетании с коронавирусной инфекцией / И.А. Дубровин, О.Н. Бахарева, В.Г. Шестакова // Клиническая геронтология. – 2023. – № 7–8 (29). – С. 43–51.

46. Дума, С.Н. Эффективность применения анксиолитика адаптола в комбинированной терапии артериальной гипертензии у женщин / С.Н. Дума // Тер. Арх. – 2013. – № 4. – С. 90–92.

47. Екушева, Е.В. Постинсультная реабилитация: прогностические критерии восстановления двигательных функций: учебно-методическое пособие / Е.В. Екушева, Е.С. Кипарисова. – М., 2017. – 88 с.

48. Жданов, Г.Н. Клинические и иммунологические аспекты в дифференциальной диагностике, лечении и прогнозировании ишемического инсульта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.Н. Жданов. – Москва, 2007. – 51 с.

49. Заболотная, С.В. COVID-19-ассоциированный инсульт / С.В. Заболотная, Р.Т. Таирова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 5–10.

50. Захарьян, Е.А. Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.А. Захарьян, И.И. Фомочкина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 11. – 5518 с. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5518. – EDN: RVEQTN.

51. Здравоохранение в России – 2021. Статистический сборник. – Москва, 2021. – 172 с.

52. Ильясова, Ф.Н. Влияние сахароснижающей терапии на динамику когнитивных нарушений при сахарном диабете 2 типа в раннем

восстановительном периоде после ишемического инсульта / Ф.Н. Ильясова, О.С. Левин // Земский врач. – 2015. – Т. 3, № 27. – С. 19–22.

53. Инсульт – мультидисциплинарная проблема / Н.Н. Маслова, К.И. Агафонов, М.А. Агафонова, А.М. Раков // Врач. – 2017. – № 9. – С. 22–25.

54. Инсульт: руководство для врачей / под ред. Л. В. Стаховской. – М. : Мед. информ. агентство, 2013. – 400 с.

55. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танамян, М.Ю. Максимовой. – 3-е изд., доп. и перераб. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 360 с.

56. Интерфейс мозг – компьютер в постинсультной реабилитации: клинико-нейропсихологическое исследование / Р.Х. Люкманов, Г.А. Азиатская, О.А. Мокиенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8. – С. 43–51.

57. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов / Е.В. Мельникова, Т.В. Буйлова, Р.А. Бодрова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – Т. 6, № 82. – С. 7–20.

58. Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза / О.А. Осипова, А.В. Концевая [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – 3619 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3619>. – EDN: XLOMХО.

59. Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) / М.М. Лукьянов, Е.Ю. Андреев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 10. – 3757 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3757>. – EDN: LUHLWS.

60. Как организовать медицинскую реабилитацию? / Г.Е. Иванова, Е.В. Мельникова, А.А. Белкин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – Т. 2, № 84. – С. 2–12.

61. Калашникова, Л.А. Диссекция артерий головного мозга. Ишемический инсульт и другие клинические проявления / Л.А. Калашникова. – М. : ВАКО, 2016. – 536 с.

62. Катаева, Н. Депрессивные расстройства после инсульта: монография / Н. Катаева, А. Левина, Н. Корнетов. – М. : LAP Lambert Academic Publishing, 2019. – 316 с.

63. Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение / О.А. Погорелова, М.И. Трипотень, И.С. Мельников [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 10. – 3732 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3732>. – EDN: RUPHYG.

64. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». – МЗ РФ, 2021. – 260 с.

65. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». – МЗ РФ, 2020. – 317 с.

66. Кметь, Т.И. Влияние острого нарушения кровообращения в бассейне сонных артерий на содержание белка p53+ в нервных и глиальных клетках коры теменной доли больших полушарий головного мозга лабораторных крыс / Т.И. Кметь // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 485–487.

67. Ковальчук, В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации / В.В. Ковальчук // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2018. – № 24. – С. 10–22.

68. COVID-19: неотложные вопросы оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности / О.М. Драпкина, И.В.

Самородская, М.Г. Сивцева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 7–13.

69. Колоколова, А.М. Лечение и профилактика дорсопатий и артропатий у больных, перенесших инсульт / А.М. Колоколова, О.В. Колоколов, А.В. Стародубова // РМЖ. – 2014. – № 10. – С. 739.

70. Косивцова, О.В. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта / О.В. Косивцова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 4. – С. 101–105.

71. Курепина, И.С. Физиологические показатели при различном прогнозе острого периода геморрагического инсульта / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, А.А. Косолапов // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 9. – С. 11–16. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-11-16

72. Курушина, О.В. Боль в остром периоде инсульта / О.В. Курушина, А.Е. Барулин, Х.Ш. Ансаров // Российский журнал боли. — 2013. – Т. 1, № 38. – С. 69.

73. Левин, О.С. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации / О.С. Левин, А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 99–107. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011199>

74. Левин, О.С. Постинсультные двигательные нарушения / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2017. – № 3. – С. 27–33.

75. Лоренцо, К. Инсульт. Программа реабилитации / К. Лоренцо. – М. : Медицинская литература, 2020. – 813 с.

76. Лурия, А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. – 3-е изд. – М. : Академический проект, 2000. – 512 с.

77. Максимова, М.Ю. Постинсультная депрессия как частая медико-социальная проблема / М.Ю. Максимова, Т.Ю. Хохлова, Е.Т. Суанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 3. – С. 96–103.

78. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в практике медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях / М.В. Коробов, В.Н. Катюхин, З.Д. Шварцман [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 43–46.

79. Метод виртуальной реальности в ранней комплексной реабилитации пациентов с острым инсультом / Н.В. Ноздрюхина, Е.Н. Кабаев, Е.В. Кириллук [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 1. – С. 39–45.

80. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, О.В. Благова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 4–10. – <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>.

81. Мисюрин, В.А. Структура и свойства основных рецепторов и лигандов внешнего пути апоптоза / В.А. Мисюрин // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – № 2. – С. 23–30.

82. Михайлов, В.А. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение / В.А. Михайлов, А.К. Дружини, Н.И. Шова // Обзорение психиатрии и мед. психологии. – 2018. – № 1. – С. 111–119.

83. Михайлов, В.А. Динамика показателей функционального состояния постинсультных пациентов со спастическими гемипарезами на фоне комплексной терапии / В.А. Михайлов, Д.В. Захаров, Ю.И. Дягилева // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2015. – № 1. – С. 9–17.

84. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – М. : МЕДпресс-информ., 2016. – 536 с.

85. Неврология: учебник / Л.В. Чичановская, О.Н. Бахарева, Т.В. Меньшикова [и др.] ; под общ. ред. Л. В. Чичановской. – Тверь : Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2022. – 607 с.

86. Новикова, Л.Б. 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. 95–100. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208195>

87. Одинак, М.М. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский. – Москва : РГГУ, 2017. – 192 с.

88. Оппель, В.В. Восстановление речи после инсульта / В.В. Оппель. – М. : Медиа, 2019. – 327 с.

89. Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19 / С.В. Копишинская, Н.О. Жаринова, И.А. Величко [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 31–42. – DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-31-42

90. Остроумова, Т.М. Инсульт и COVID-19 / Т.М. Остроумова, Н.А. Араблинский, О.В. Головина // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. Коморбидные состояния. – С. 26–30.

91. Острый некротический энцефалит, ассоциированный с вирусом гриппа, у взрослых / И.Е. Лунева, Р.В. Полищук, Л.С. Чернобаева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 4. – С. 102–106.

92. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М, в зависимости от пола и возраста / С.Н. Толпыгина, А.В. Загребельный, М.И. Чернышева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – 3596 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3596>. – EDN: EVMQFD.

93. Оценка реабилитационного потенциала у коморбидных больных с инсультом / С.А. Румянцева, Е.В. Силина, А.С. Орлова, С.Б. Болевич // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – № 3. – С. 91–92.

94. Оценка эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Кортексин в комплексе реабилитационных мероприятий по вертикализации у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде / В.В. Машин, Л.А. Белова, И.Ф. Айзатуллин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 9. – С. 62–67.

95. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств / В.И. Скворцова, Е.А. Петрова, О.С. Брусков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 7. – С. 35–40.

96. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»: предварительные результаты реализации на первом и втором этапах медицинской реабилитации / Г.Е. Иванова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 2. – С. 10–15.

97. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Общие принципы и протокол / Г.Е. Иванова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 6–14.

98. Постановление Правительства Российской Федерации № 294 от 15 апреля 2014 года «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»». – 2014. – 247 с.

99. Постинсультная депрессия / М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, С.В. Орлов, Е.П. Щукина // Фарматека. – 2011. – № 19. – С. 15–19.

100. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение / В.И. Скворцова, В.А. Концевой, М.А. Савина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 10. – С. 4–7.

101. Постинсультные артропатии: феноменология, структурные изменения суставов / А.А. Теленков, А.С. Кадыков, Н.Б. Вуйчик, А.В. Козлова // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39. – С. 39–44.

102. Предикторы динамики изменения когнитивных функций у пациентов через 6 месяцев после каротидной эндартерэктомии / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 3. – С. 144–152. – <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.14>

103. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 788н от 31 июля 2020 г. «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых». – МЗ РФ, 2020. – 139 с.

104. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». – МЗ РФ, 2019. – 113 с.

105. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». – МЗ РФ, 2017. – 14 с.

106. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 октября 2022 г. № 668н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения». – МЗ РФ, 2022. – 314 с.

107. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 13 июня 2017 г. N 486н «Об утверждении порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, и их форм». – МТ РФ, 2020. – 48 с.

108. Путилина, М.В. Возможности ранней медикаментозной коррекции психических и вегетативных нарушений при гипертонической энцефалопатии / М.В. Путилина // Врач. – 2009. – № 9. – С. 38–42.

109. Путилина, М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и инсульт. Возможные этиологические и патогенетические корреляции / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 86–92.

110. Ранняя диагностика и профилактика постинсультной депрессии / С.А. Румянцева, А.С. Орлова, В.А. Орлов, С.В. Силин // Современная медицинская наука. – 2011. – № 1. – С. 104–115.
111. Реабилитация инвалидов. Национальное руководство / ред. Г.Н. Пономаренко. – М. : ПЭОТАР-Медиа, 2018. – 736 с.
112. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации» / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 5–12.
113. Романов, Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 / Б.К. Романов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – № 8. – С. 3–8.
114. Рыбакова, М.Г. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления / М.Г. Рыбакова, В.Е. Карев, И.А. Кузнецова // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 5. – С. 5–15.
115. Савина, М.А. Клиника постинсультного генерализованного тревожного расстройства / М.А. Савина, М.А. Серпуховитина // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 2. – С. 4–9.
116. Самохвалова, Е.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с острым ишемическим инсультом и хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Самохвалова, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин. – Москва : РГГУ, 2017. – 210 с.
117. Сергеева, С.П. Роль системы Fas в патогенезе ишемического инсульта / С.П. Сергеева, А.А. Савин, П.Ф. Литвицкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 3, вып. 2. – С. 3–8.
118. Симптомы депрессии и тревоги у больных сахарным диабетом 2 типа и цереброваскулярной болезнью / И.И. Дубинина, В.А. Жаднов, С.В. Янкина, А.В. Соловьева // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 59–62. – <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5539>

119. Смирнов, М.В. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта / М.В. Смирнов, Т.А. Усанова, А.А. Фирсов // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 1, № 25. – С. 114–117.

120. Современная медицинская организация: тренды, стратегии, проекты : монография / под редакцией Н. С. Брынзы, А. А. Курмангулова, Ю. С. Решетниковой – Тюмень : РИЦ «Айвекс», 2022. – 312 с.

121. Современные тенденции первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в мегаполисе / О.В. Ломоносова, О.Н. Владимирова, В.Г. Помников [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 6. – С. 91–95.

122. Социально-психологические проблемы родственников больных с деменцией / Е.Б. Гайворонская, О.Ю. Ширяев, С.В. Кистенев, Е.В. Черенкова // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 13–26.

123. Стародубцева, О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О.С. Стародубцева, С.В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 424–427.

124. Стаховская, Л.В. Инсульт. Руководство для врачей / Л.В. Стаховская. – М. : Медицинское информационное агентство, 2016. – 501 с.

125. Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию / В.Э. Олейников, И.В. Авдеева, К.Н. Полежаева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – 3541 с. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3541>

126. Суслина, З.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) / З.А. Суслина, М.А. Пирадов, Л.А. Домашенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 5–13.

127. Таранцева, В.М. Церебральные инсульты и результаты реабилитации больных и инвалидов трудоспособного возраста с учётом внедрения в клинико-экспертную практику международной классификации функционирования: дис. ... канд. мед. наук / В.М. Таранцева. – Санкт-петербург, 2020. – 152 с.

128. Татарханова, М.Я. Церебральная сосудистая патология на фоне открытого овального окна и состояние жизнедеятельности больных и инвалидов в условиях внедрения в клиничко-экспертную практику Международной классификации функционирования: автореф. дис ... канд. мед. наук / М.Я. Татарханова. – Санкт-Петербург, 2017. – 24 с.

129. Тимофеев, И.В. Болезнь и смерть: избранные лекции по клинической патологии и танатологии: учебное пособие для врачей / И.В. Тимофеев ; науч. ред. Ю.А. Медведев. – Санкт-Петербург : ДНК, 2016. – С. 219–340.

130. Торозова, О. Инсульт. Реабилитация в домашних условиях / О. Торозова. – М. : Феникс, 2019. – 224 с.

131. Фадеев, П.А. Инсульт / П.А. Фадеев. – М. : Мир и Образование, 2017. – 891 с.

132. Фонякин, А.В. Артериальная гипертония и инсульт: Стратегия и тактика антигипертензивной терапии / А.В. Фонякин. – Москва : Гостехиздат, 2019. – 492 с.

133. Фонякин, А.В. Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении ишемического инсульта / А.В. Фонякин. – Москва : Высшая школа, 2020. – 308 с.

134. Частная неврология / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Н.А. Синева [и др.]. – М. : Практика, 2012. – 272 с.

135. Черкасова, О.А. Церебральные инсульты. Особенности реабилитации у больных и инвалидов трудоспособного возраста и её влияние на состояние жизнедеятельности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Черкасова. – Санкт-Петербург, 2013. – 26 с.

136. Чичановская, Л.В. Эффективность медицинской реабилитации больных с постинсультной артропатией / Л.В. Чичановская, О.Н. Бахарева, Л.А. Мурашова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – № 6. – С. 42–46.

137. Шахпаронова, Н.В. Реабилитация больных, перенесших инсульт. Восстановление двигательных, речевых, когнитивных функций / Н.В.

Шахпаронова, А.С. Кадыков, Е.М. Кашина // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 11. – С. 22.

138. Широков, В.А. Боль в плече. Патогенез. Диагностика. Лечение / В.А. Широков. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 240 с.

139. Широков, Е.А. «Стоп-Инсульт» – Специализированная междисциплинарная программа профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний / Е.А. Широков. – Москва : Высшая школа, 2020. – 182 с.

140. Широков, Е.А. Гемодинамические кризы и патогенетические варианты ишемического инсульта / Е.А. Широков. – Москва : Высшая школа, 2020. – 628 с.

141. Широков, Е.А. Инсульт, инфаркт, внезапная смерть: Теория сосудистых катастроф / Е.А. Широков. – Москва : Гостехиздат, 2020. – 238 с.

142. Широков, Е.А. Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта / Е.А. Широков // РМЖ. – 2014. – № 22. – 1649 с.

143. Шкловский, В.М. Организация нейрореабилитационной помощи больным с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы: стратегия, методология, концепция (XXI век 2000–2017 гг.) / В.М. Шкловский // Международный конгресс, посвящённый Всемирному дню инсульта / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Бурд, М.Ю. Мартынова. – М., 2017. – С. 433–437.

144. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта / Е.Н. Карпова, К.А. Муравьев, В.Н. Муравьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 441–450.

145. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) ФГБУ «Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта» / Л.Е. Стаховская, О.А. Клочихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 5. – С. 4–10.

146. Яковлева, А.С. Сывороточные маркеры апоптоза и классические факторы риска у больных инфарктом миокарда и здоровых жителей Архангельской области: тенденции, причины, последствия / А.С. Яковлева, О.А.

Миролюбова, Т.В. Супрядкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 18–2317.

147. A call from the european academy of neurology on COVID-19 / E. Moro, G. Deuschl, M. de Visser [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2020. – Vol. 19, N 6. – 482. – DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30151-4

148. A comprehensive imaging informatics system with decision-support tools for the interdisciplinary comprehensive arm rehabilitation trial / C.J. Winstein, B. Liu, A. Dromerick [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – A2379. – URL: <http://www.stroke.ahajournals.org>.

149. A risk score based on get with the guidelines-stroke program data works in patients with acute ischemic stroke in China / N. Zhang, G. Liu, G. Zhang [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 3108–3109. – URL: <http://www.stroke.ahajournals.org>

150. ACC/AHA cardiovascular risk guideline / D.C. Goff [et al.]. – 2013. – <http://content.onlinejacc.org/pdfAccess.ashx?url=/data/Journals/JAC/0>

151. Activation of brain histaminergic neurotransmission: a mechanism for cognitive effects of memantine in Alzheimer's disease / M. Motawaj, A. Burban, E. Davenas, J.M. Arrang *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2011. – Vol. 336, N 2. – P. 479–487.

152. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population / B.M. Kissela, J.C. Khoury, K. Alwell [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79, N 17. – P. 1781–1787.

153. An investigation of cortical neuroplasticity following stroke in adults: is there evidence for a critical window for rehabilitation / M. McDonnel, S. Koblar, N.S. Ward [et al.] // *BMC Neurology*. – 2015. – Vol. 109, N 15. – URL: <http://10.1186/s12883-015-0356-7>

154. Association between socioeconomic status and functional impairment 3 months after ischemic stroke: the berlin stroke register / M.M. Grube, H.-C. Koennecke, G. Walter [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – URL: <http://www.stroke.ahajournals.org>.

155. Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. der DGNR. – Langversion. – 2020. – 204 s. – Accessed November 19, 2020. – https://www.awmf.org/uploads/txszeitlinien/080-0011_S3_
156. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation / A. Suzuki, S.A. Stern, O. Bozdagi [et al.] *Cell Journal*. – 2011. – Vol. 144, N 5. – 810823 p. – DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.018
157. Baker, H.A. The "Third Wave": impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors / H.A. Baker, S.A. Safavynia, L.A. Evered // *British Journal of Anaesthesia*. – 2020. [Epub ahead of print] – <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.045> 35
158. Bennett, A. Memantine for enhanced stroke recovery [ClinicalTrials.gov identifier NCT02144584]. ClinicalTrials.gov. a service of the US National Institutes of Health / A. Bennett, J. Majersik. – 2016. – <https://clinicaltrials.gov> Accessed November.
159. Bloemen, O. Brain markers of psychosis and autism / O. Bloemen // *De psychiater*. – 2011. – Vol. 18. – P. 2.
160. Broughton, B.R.S. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia / B.R.S. Broughton, D.C. Reutens, C.G. Sobey // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 331–339. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531632
161. Canadian stroke best practice recommendations: stroke rehabilitation practice guidelines, update / D. Hebert, M.P. Lindsay, A. McIntyre [et al.] // *International Journal of Stroke*. – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. 459–484.
162. Cappello, F. COVID-19 and molecular mimicry: The Columbus' egg? / F. Cappello // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 77. – P. 246. – DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.015
163. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients / S.M. Gregoire, K. Smith, H.R. Jäger [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2012. – Vol. 33, N 5. – P. 430–435. – <https://doi.org/10.1159/000336237>

164. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study / M.M. Poels, M.A. Ikram, A. van der Lugt [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, N 5. – 326333 p. – <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182452928>
165. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS). A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial / D.F. Muresanu, W.D. Heiss, V. Hoemberg [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>
166. Cerebrolysin for vascular dementia / S. Cui, N. Chen, M. Yang [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. Vol. 11. – CD008900. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008900.pub3>
167. Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / A.B. Guekht, H. Moessler, P.H. Novak, E.I. Gusev // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – Vol. 20, N 4. – P. 310–318. – <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012>
168. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial / A. Bustamante, D. Giralt, L. Garcia-Bonilla [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2012. – Vol. 123, N 2. – P. 217–225. – <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x>
169. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. Guan, N. Zheng-yi, H. Yu [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, N 18. – P. 1708–1720. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
170. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, N 5. – P. 475–481. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
171. Cognitive and affective predictors of rehabilitation participation after stroke / E.R. Skidmore, E.M. Whyte, M.B. Holm [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2010. – Vol. 91, N 2. – P. 203–207.

172. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions / M.E. Wilcox, N.E. Brummel, K. Archer [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 41, N 9 (suppl 1). – P. 81–89. – <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a16946>
173. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage / C.S. Chung, A. Pollock, T. Campbell [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Vol. 4. – CD008391.
174. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke / A. Bowen, C. Hazelton, A. Pollock, N.B. Lincoln // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Vol. 7. – CD003586.
175. Dajpratham, P. Walking function at 1-year after stroke rehabilitation: a multicenter study / P. Dajpratham // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2014. – Vol. 14, N 1. – P. 107–112.
176. Decreased circulating Fas-ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis / L.M. Blanco-Colio, J.L., Martin-Ventura, J.M. Sol [et al.] // *JACC*. – 2011. – Vol. 43. – P. 1188–1194.
177. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor may indicate the development of poststroke depression in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis / H.B. Xu, Y.H. Xu, Y. He [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 27, N 3. – P. 709–715.
178. Deshpande, C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? / C. Deshpande // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 173, N 5. – P. 394–395. – DOI: 10.7326/M20-3255
179. Disruption of the nuclear p53-GAPDH complex protects against ischemia-induced neuronal damage / D. Zhai, K. Chin, M. Wang, F. Liu // *Molecular brain*. – 2014. – Vol. 7, N 1. – P. 1. – DOI: 10.1186/1756-6606-7-20
180. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression / V. Murray, M. von Arbin, A. Bartfai [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, N 6. – P. 708–716.

181. Downregulation of serum brain specific microRNA is associated with inflammation and infarct volume in acute ischemic stroke / Y. Liu, J. Zhang, R. Han [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2015. – Vol. 22, N 2. – P. 291–295. – DOI: 10.1016/j.jocn.2014.05.042 6. Broughton BRS, Reutens DC
182. Drug therapy of post-stroke aphasia: a review of current evidence / M.L. Berthier, F. Pulvermüller, G. Dávila [et al.] // *Neuropsychology Review*. – 2011. – Vol. 21, N 3. – P. 302–317.
183. Efficacy of neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: is it helpful? / A. Mehta, R. Mahale, K. Buddaraju [et al.] // *J Neurosci Rural Pract*. – 2019. – Vol. 10, N 4. – P. 576–581. – <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700790>
184. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10234. – P. 1417–1418. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
185. European physical and rehabilitation medicine bodies alliance. White book on physical and rehabilitation medicine (PRM) in Europe. Chapter 10. Science and research in PRM: specificities and challenges // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2018. – Vol. 54, Iss. 2. – P. 287–310.
186. Evidence based review of stroke rehabilitation (EBRSR) 209. Accessed November 19 / R. Teasell, J. Iruthayarajah, M. Saikaley, M. Longval. – 2020. – 19th Edition. – https://www.ebrsr.com/sites/default/files/chapter%2010_version%2019.pdf
187. FasL expression and reverse signaling / M. Lettau, M. Paulsen, D. Kabelitz, O. Janssen // *Death Receptors and Cognate Ligands in Cancer*. – Berlin –Heidelberg : Springer, 2009. – S. 49–61.
188. Floel, A. Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke / A. Floel, L.G. Cohen // *Neurobiology of Disease*. – 2010. – Vol. 37, N 2. – P. 243–251.
189. Giannis, D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past / D. Giannis, I.A. Ziogas, P. Gianni // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104–362. – DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362

190. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, N 9859. – P. 2095–2128.
191. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. A guideline for healthcare professionals from the American heart association // C.J. Winstein, J. Stein, R. Arena [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 47. – P. 98–169.
192. Gupta, N. The stimulation of thrombosis by hypoxia / N. Gupta, Y.Y. Zhao, C.E. Evans // *Thrombosis Research*. – 2019. – Vol. 181. – P. 77–83. – DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.013
193. Hara, Y. Brain plasticity and stroke rehabilitation / Y. Hara // *Journal of Nippon Medical School*. – 2015. – Vol. 82, N 1. – P. 4–13.
194. Haydon, P.G. How do astrocytes participate in neural plasticity? / P.G. Haydon, M. Nedergaard // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2015. – Vol. 7, N 3. – 020438 p. – DOI: 10.1101/cshperspect.a020438
195. Heart disease and stroke statistics – 2016 update a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P. 1–323. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
196. Hermann, D.M. Promoting brain remodeling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation / D.M. Hermann, M. Chopp // *The Lancet Neurology*. – 2012. – Vol. 11, N 4. – P. 369–380.
197. High incidence of stroke in the Brest french stroke population registry France. 20th European Stroke Conference. Abstracts. Hamburg, Germane / S. Timsit, P. Goas, F. Rouhart, E. Nowak // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – Vol. 31. – P. 2.
198. Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed poststroke and aging-related dementias / E. Gemmell, H. Bosomworth, L. Allan [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, N 3. – P. 808–814. – <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636498>
199. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19 / H. Zhang, P. Zhou, Y. Wei [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 172, N 9. – P. 629–632. – DOI: 10.7326/M20-0533

200. Hoyera, E. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation / E. Hoyera, P. Celnik // *Restorative Neurology and Neuroscience*. – 2011. – Vol. 29, N 6. – P. 395–409.

201. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruij, N.J.M. van der Meer [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147. – <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

202. Infectability of human BrainSphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2 / C.K. Bullen, H.T. Hogberg, A. Bahadirli-Talbott [et al.] // *ALTEX*. – 2020. – Vol. 37, N 4 – P. 665–671. – DOI: 10.14573/altex.2006111

203. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP 2 / D.E. Neilson, M.D. Adams, C.M.D. Orr [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2009. – 84. – P. 4–51. – DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.12.009

204. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care / A. Bustamante, T. García-Berrocso, N. Rodriguez [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 29. – P. 9–21. – DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.030

205. Jackson, S.P. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms / S.P. Jackson, R. Darbousset, S.M. Schoenwaelder // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, N 9. – P. 906–918. – DOI: 10.1182/blood-2018-11-882993

206. Kalaria, R.N. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia / R.N. Kalaria, R. Akinyemi, M. Ihara // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2016. – Vol. 1862, N 5. – P. 915–925. – <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>

207. Kim, A.S. Temporal and geographic trends in global stroke epidemic / A.S. Kim, S.C. Johnston // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 123–125.

208. LADIS group. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease – the LADIS Study / H. Jokinen, H. Kalska, R. Ylikoski [et al.] //

Cerebrovascular Diseases. – 2009. – Vol. 27, N 4. – P. 384–391. – <https://doi.org/10.1159/000207442>

209. LADIS Study Group. Executive dysfunction correlates with caudate nucleus atrophy in patients with white matter changes on MRI: a subset of LADIS / M.D. Macfarlane, J.C. Looi, M. Walterfang [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2013. – Vol. 214, N 1. – P. 16–23. – <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.05.010>

210. Langhorne, P. Motor recovery after stroke: a systematic review / P. Langhorne, F. Coupar, A. Pollock // *The Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8, N 8. – P. 741–754.

211. Langhorne, P. Stroke rehabilitation / P. Langhorne, J. Bernhardt, G. Kwakkel // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 377, N 9778. – P. 1693–1702.

212. Levi, M. Coagulation and sepsis / M. Levi, T. van der Poll // *Thrombosis Research*. – 2017. – Vol. 149. – P. 38–44. – DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007

213. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease – the LADIS Study // *Cerebrovascular Diseases*. – 2009. – Vol. 27, N 4. – P. 384–391. – <https://doi.org/10.1159/000207442>

214. Longitudinal effect of stroke on cognition: a systematic review / E.Y. Tang, O. Amiesimaka, S.L. Harrison [et al.] // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular*. – 2018. – Vol. 7, N 2. – 006443 p. – <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006443>

215. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke / J. Alvarez-Sabín, E. Santamarina, O. Maisterra [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17, N 3. – P. 390. – <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>

216. Management challenges for chronic dysimmune neuropathies during the COVID-19 pandemic / Y.A. Rajabally, H.S. Goedee, S. Attarian, H-P. Hartung // *Muscle Nerve*. – 2020. – Vol. 10 (1002/ mus.). – 26896 p. – DOI: 10.1002/mus.26896.

217. Manifestations of ARTerial disease-Magnetic Resonance (SMART-MR) study // *Neurobiol Aging*. – 2014 – Vol. 35, N 1. – P. 35–41. – <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.004>

218. Masliah, E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders / E. Masliah, E. Dhez-Tejedor // *Drugs Today (Barc)*. – 2012. – Vol. 48 (suppl A). – P. 3–24. – [https://doi.org/10.1358/dot.2012.48 \(Suppl.A\).1739716](https://doi.org/10.1358/dot.2012.48 (Suppl.A).1739716)

219. Mechanisms of Stroke in COVID-19 / J.D. Spence, G.R. de Freitas, L.C. Pettigrew [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 49, N 4. – P. 451–458. – <https://doi.org/10.1159/00050>

220. Medial temporal lobe is vulnerable to vascular risk factors in men: a population-based study / C. Qiu, Y. Zhang, L. Bronge [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2012. – Vol. 19, N 6. – P. 876–883. – <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03645.x>

221. Microglia and central nervous system immunity / G. Kaur, S.J. Han, I. Yang, C. Crane // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 21. – P. 43–51. – DOI: 10.1016/j.nec.2009.08.009

222. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation / G. Di Pino, G. Pellegrino, G. Assensa [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – Vol. 10. – P. 597–608.

223. Moquin, D. The molecular regulation of programmed necrotic cell injury / D. Moquin, F.K.M. Chan // *Trends in biochemical sciences*. – 2010. – Vol. 35, N 8. – P. 434–441. – DOI: 10.1016/j.tibs.2010.03.001

224. Natural history, predictors and associated outcomes of anxiety up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register / L. Ayerbe, S.A. Ayis, S. Crichton [et al.] // *Age and Ageing*. – 2014. – Vol. 43, N 4. – P. 542–547.

225. Needham, E.J. K Neurological implications of COVID-19 Infections / E.J. Needham, S.H-Y. Chou, A.J. Coles // *Neurocrit Care*. – 2020. – P. 1–5.

226. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – P. 382–2268.

227. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry / C.M. Romero-Sánchez, I. Díaz-Maroto, E. Fernández-Díaz [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95. – 1060 p.
228. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2020. – Vol. 77. – P. 683.
229. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review / V. Montalvan, J. Lee, T. Bueso [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 194. – 105921 p.
230. Neuropathies and neurological dysfunction induced by coronaviruses / M. Gholami, S. Safari, L. Ulloa, M. Motaghinejad // *Journal of NeuroVirology*. – 2021. – Vol. 27, N 3. – P. 380–396. – DOI: 10.1007/s13365-021-00977-x
231. NIH NHLBI ARDS Network. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial / D.M. Needham, V.D. Dinglas, O.J. Bienvenu [et al.] // *The BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – P. 532. – <https://doi.org/10.1136/bmj.f1532>
232. Nuzzo, D. Potential neurological effects of severe COVID-19 infection / D. Nuzzo, P. Picone // *Journal of Neuroscience Research*. – 2020. – Vol. 158. – P. 1–5. – DOI: 10.1016/j.neures.2020.06.009
233. Olsen, T.S. Stroke in patients aged 100 or more. case-fatality and risk factor profile. Denmark. 20th European Stroke Conference. Abstracts. Hamburg, Germane / T.S. Olsen, Z.J. Andersen, K.K. Andersen // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – Vol. 31. – P. 2.
234. 1007/s tions of COVID-19 Infections // *Neurocritical Care*. – 2020. – P. 1–5. – DOI: 10.1007/s12028. 284. – <https://isaric.tghn.org/covid-19-clinical-research-resources/>. COVID-19 Rapid Evidence ReviewsGroup.
235. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9, N 7. – P. 689–701. – [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)

236. PASS investigators. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial / W.F. Westendorp, J.D. Vermeij, E. Zock [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385, N 9977. – P. 1519–1526. – DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 62456-9

237. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 / M. Dolhnikoff, A.N. Duarte-Neto, R.A. de Almeida Monteiro [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, N 6. – P. 1517–1519. – DOI: 10.1111/jth.14844

238. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke / T. Woodruff, J. Thundyil, S. Tang [et al.] // *Molecular Neurodegeneration*. – 2011. – Vol. 6, N 1. – 11030 p. – DOI: 10.1186/1750-1326-6-11

239. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research / B. Bikdeli, M.V. Madhavan, A. Gupta [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, N 7. – P. 1004–1024. – DOI: 10.1055/s-0040-1713152

240. Pharmacological therapies in post stroke recovery: recommendations for future clinical trials / F. Chollet, S.C. Cramer, C. Steiner [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 261, N 8. – P. 1461–1468.

241. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery / H. Jokinen, S. Melkas, R. Ylikoski [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2015. – Vol. 22, N 9. – P. 1288–1294. – <https://doi.org/10.1111/ene.12743>

242. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke / A. Jacquin, C. Binquet, O. Rouaud [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2014. – Vol. 40, N 4. – P. 1029–1038. – <https://doi.org/10.3233/JAD-131580>

243. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke / G. Sibolt, S. Curtze, S. Melkas [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2013. – Vol. 84, N 7. – 722726 p. – <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304084>

244. RANBP2 Mutation and Acute Necrotizing Encephalopathy: 2 Cases and a Literature Review of the Expanding Clinico-Radiological Phenotype / R.R. Singh, S. Sedani, M. Lim [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2015. – Vol. 19, N 2. – P. 106–113. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.11.010
245. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials / N.M. Bornstein, A. Guekht, J. Vester [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 39. – P. 629–640. – <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>
246. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration / A. Lippi, R. Domingues, C. Setz [et al.] // *Movement Disorders*. – 2020. – Vol. 35, N 5. – P. 716–720. – DOI: 10.1002/mds.28084
247. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery / G.E. Mead, C.F. Hsieh, R. Lee [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – Vol. 11. – CD009286.
248. Shah, P.P. Induction of neuroplasticity and recovery in post-stroke aphasia by non-invasive brain stimulation / P.P. Shah // *Front Hum Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – 888 p.
249. Sofer, D. Study assesses the global stroke burden / D. Sofer // *American Journal of Nursing*. – 2016. – Vol. 116, N 9. – P. 16.
250. Sotoca, J. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis / J. Sotoca, Y. Rodriguez-Blvarez // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. – 2020. – Vol. 7, N 5. – 803 p. – DOI: 10.1212/NXI.0000000000000803
251. Study of the neuroprotective effects of memantine in patients with mild to moderate ischemic stroke / H. Kafi, J. Salamzadeh, N. Beladimoghadam [et al.] // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 13, N 2. – P. 591–598.
252. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke / F.N. Niu, X. Zhang, X.M. Hu [et al.] // *Brain behavior and immunity*. – 2012. – Vol. 26, N 1. – P. 61–71. – DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.235.

253. The Fas/Fas Ligand system is involved in the pathogenesis of autoimmune myocarditis in rats / Ishiyama S. [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 161. – P. 4695–4701.

254. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection / M. Koupenova, H.A. Corkrey, O. Vitseva [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10, N 1. – 1780 p. – DOI: 10.1038/s41467-019-09607-x

255. The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome / H. Worthmann, A.B. Tryc, A. Goldbecker [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 30. – P. 85–92. – DOI: 10.1159/000314624

256. Therapeutic Intensity and Functional Gains of Stroke Patients during Inpatient Rehabilitation / H. Wang, M. Camicia, J. Terdiman [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – A2303. – URL: <http://www.stroke.ahajournals.org>.

257. Time-trends in case fatality after stroke: analyses of data from the south London stroke register. C.D.A. United Kingdom. 20th European Stroke Conference. Abstracts Hamburg, Germane / J. Addo, A. Bhalla, S. Crichton [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – Vol. 31. – P. 2.

258. Tourneur, L. FADD: a regulator of life and death / L. Tourneur, G. Chiocchia // *Trends in immunology*. – 2010. – Vol. 31, N 7. – P. 260–269. – DOI: 10.1016/j.it.2010.05.005

259. Verkhratsky, A. Why are astrocytes important? / A. Verkhratsky, M. Nedergaard, L. Hertz // *Neurochemical research*. – 2015. – Vol. 40, N 2. – P. 389–401. – DOI: 10.1007/s11064-014-1403-2

260. Villa, R.F. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment / R.F. Villa, F. Ferrari, A. Moretti // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 184. – P. 131–44.

261. Yan-Chao Li The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. / Yan-Chao Li, Wan-Zhu Bai, Tsutomu Hashikawa // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, N 6. – P. 552–555.

262. Yeaman, M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens / M.R. Yeaman // Cellular and Molecular Life Sciences . – 2010. – Vol. 67, N 4. – P. 525–544. – DOI: 10.1007/s00018-009-0210-4

Приложение А

Свидетельство о государственной регистрации программы
для ЭВМ № 2024613190 «Программный комплекс для прогнозирования исходов
ишемического инсульта на основе степени ограничения способности
к самообслуживанию»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2024613190

**Программный комплекс для прогнозирования исходов
ишемического инсульта на основе степени ограничения
способности к самообслуживанию**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тверской
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Бахарева Ольга Николаевна (RU), Фомина Елена
Евгеньевна (RU)*

Заявка № 2024611591

Дата поступления 30 января 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 08 февраля 2024 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности



ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 429b6b0f63953364bf96f83b73b4aa7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

Приложение Б

Свидетельство о государственной регистрации программы
для ЭВМ № 2024612693 «Программный комплекс для определения степени
тяжести больных ишемическим инсультом с целью выбора терапевтических
стратегий»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2024612693

**Программный комплекс для определения степени
тяжести больных ишемическим инсультом с целью
выбора терапевтических стратегий**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тверской
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Бахарева Ольга Николаевна (RU), Фомина Елена
Евгеньевна (RU)*

Заявка № 2024611538

Дата поступления 30 января 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 05 февраля 2024 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

Приложение В

Свидетельство о государственной регистрации программы
для ЭВМ № 2024614659 «Программный комплекс для прогнозирования
формирования контрактуры верхней конечности больных ишемическим
инсультом»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2024614659

**Программный комплекс для прогнозирования
формирования контрактуры верхней конечности
больных ишемическим инсультом**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тверской
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Бахарева Ольга Николаевна (RU), Фомина Елена
Евгеньевна (RU)*



Заявка № 2024611532

Дата поступления 30 января 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 28 февраля 2024 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов

Приложение Г

Патент на изобретение № 2825965 «Способ прогнозирования восстановления активности пациента после ишемического инсульта в остром периоде»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2825965

Способ прогнозирования восстановления повседневной активности пациента после ишемического инсульта в остром периоде

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тверской государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Бахарева Ольга Николаевна (RU), Чичановская Леся Васильевна (RU), Фомина Елена Евгеньевна (RU), Ганзя Денис Викторович (RU)*

Заявка № 2024109180

Приоритет изобретения 05 апреля 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 02 сентября 2024 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 05 апреля 2044 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 0692e7c1e6300c15412401670bca2026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

