

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-266>

УДК 616-092.6



ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ И АКТИВАЦИИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ И COVID-19

О.В. Лянг^{1,2✉}, М.А. Солдатов¹, Л.В. Климов¹, Т.В. Киселева^{1,3}, Н.А. Марская¹, Н.А. Шамалов¹¹Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия²Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия³Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Введение. Выраженность эндотелиальной деструкции у пациентов с COVID-19 может быть взаимосвязана с риском развития острого нарушения мозгового кровообращения.

Цель. Изучение роли маркеров активации системы гемостаза и повреждения сосудистой стенки в развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. В исследование были включены 38 пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ОНМК и 40 пациентов с новой коронавирусной инфекцией без ОНМК. Всем пациентам определяли: антитела к бета-2 гликопротеину, антитела к кардиолипину, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), α 2-антиплазмин, молекулу межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), фактор Виллебранда, гомоцистеин.

Результаты. По уровню антифосфолипидных антител не было выявлено статистически значимых различий между группами, однако повышенные относительно референтного интервала антитела к бета-2 гликопротеину чаще встречались в группе без ОНМК. По уровню ИАП-1 были выявлены значимые различия между группой с ОНМК и группой сравнения ($p < 0,001$), в группе сравнения концентрация ИАП-1 была в 1,6 раза выше. По уровню α 2-антиплазмينا, ICAM-1 и фактора Виллебранда значимых различий между группами выявлено не было. Статистически значимые различия по гомоцистеину были выявлены между группой с ОНМК и группой сравнения ($p < 0,001$), концентрация в группе сравнения была в 1,8 раза выше.

Выводы. Развитие ОНМК у пациентов с более низкими концентрациями гомоцистеина и ИАП-1, вероятно, можно объяснить более слабыми компенсаторными механизмами, направленными на репарацию сосудистой стенки и гармонизацию взаимодействия звеньев системы гемостаза, что в конечном счете приводит к повреждению сосудистой стенки.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагический инсульт; коронавирус; гомоцистеин; антифосфолипидные антитела; ингибитор активатора плазминогена

Для цитирования: Лянг О.В., Солдатов М.А., Климов Л.В., Киселева Т.В., Марская Н.А., Шамалов Н.А. Лабораторные маркеры эндотелиальной деструкции и активации гемостаза у пациентов с инсультом и COVID-19. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(1):50–55. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-266>

Финансирование: исследование выполнено в рамках НИР «Изучение особенностей патогенетических механизмов развития, диагностики, лечения и реабилитации неврологических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», ЕГИСУ НИОКТР № 122022100115-1 от 15.02.2022.

Соответствие принципам этики: исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФЦМН ФМБА России (протокол № 14/25-04-22 от 25.04.2022).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Лянг Ольга Викторовна lyang@fccps.ru

Статья поступила: 25.09.2024 **После доработки:** 19.12.2024 **Принята к публикации:** 25.12.2024 **Online first:** 25.02.2025

LABORATORY MARKERS OF ENDOTHELIAL DESTRUCTION AND HEMOSTASIS ACTIVATION IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT AND COVID-19

Olga V. Lyang^{1,2✉}, Mikhail A. Soldatov¹, Leonid V. Klimov¹, Tatiana V. Kiseleva^{1,3}, Nataliya A. Marskaya¹, Nikolay A. Shamalov¹¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Introduction. The severity of endothelial destruction in patients with the new COVID-19 new coronavirus infection may be correlated with the risk of developing acute cerebrovascular accident (ACVA).

Objective. To study the role of hemostasis system activation markers and vascular wall damage markers in the development of stroke in patients with the new coronavirus infection.

Materials and methods. The study included 38 patients with the new coronavirus infection and ACVA and 40 patients with the new coronavirus infection without ACVA. All patients were tested for antibodies to β 2-glycoprotein, antibodies to cardiolipin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), α 2-antiplasmin, intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1), von Willebrand factor, and homocysteine.

Results. No statistically significant differences were found between the groups in terms of antiphospholipid antibody levels; however, increased antibodies to β 2-glycoprotein relative to the reference interval were more frequent in the group without ACVA. Significant differences in PAI-1 levels were found between the group with ACVA and the comparison group ($p < 0.001$), with the PAI-1 concentration being 1.6 times higher in the comparison group. No significant differences were observed between the groups in terms of α 2-antiplasmin, ICAM-1, and von Willebrand factor levels. Significant differences for homocysteine were found between the ACVA group and the comparison group ($p < 0.001$), with the concentration in the comparison group being 1.8 times higher.

Conclusions. The development of acute cerebrovascular accident in patients with lower concentrations of homocysteine and PAI-1 may be explained by weaker compensatory mechanisms aimed at repairing of the vascular wall and harmonization of interaction of hemostasis system links, which eventually led to vascular wall damage.

© О.В. Лянг, М.А. Солдатов, Л.В. Климов, Т.В. Киселева, Н.А. Марская, Н.А. Шамалов, 2025

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic stroke; coronavirus; homocysteine; antiphospholipid antibodies; plasminogen activator inhibitor type 1

For citation: Lyang O.V., Soldatov M.A., Klimov L.V., Kiseleva T.V., Marskaya N.A., Shamalov N.A. Laboratory markers of endothelial destruction and hemostasis activation in patients with acute cerebrovascular accident and COVID-19. *Extreme Medicine*. 2025;27(1):50–55. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-266>

Funding: The research was carried out within R&D “Research of pathogenetic mechanisms features of development, diagnosis, treatment and rehabilitation of neurological complications in patients with the new coronavirus infection COVID-19” No. 122022100115-1 of 15 Feb. 2022.

Compliance with ethical standards: The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (Protocol No. 14/25-04-22 of 25 Apr. 2022). The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Olga V. Lyang lyang@fccps.ru

Received: 25 Sep. 2024 **Revised:** 19 Dec. 2024 **Accepted:** 25 Dec. 2024 **Online first:** 25 Feb. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое штаммом коронавируса SARS-CoV-2. Коронавирусы изначально не обладают нейротропностью, но могут воздействовать на нервную систему и нарушать ее функции. Один из механизмов воздействия — это респираторная гипоксия, сопровождающая тяжелую коронавирусную пневмонию [1]. Другим механизмом повреждения является цитокиновый шторм, при котором происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов и активация Т-лимфоцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Увеличивается проницаемость сосудистой стенки, активируется система комплемента и увеличиваются свертывающие свойства крови [2]. Также было показано, что при COVID-19 развивается сверхэкспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза, что приводит к подавлению фибринолиза и еще большей склонности к гиперкоагуляции [3].

В патогенезе активации системы гемостаза описана роль антифосфолипидных антител — антител к кардиолипину и к $\beta 2$ -гликопротеину. Они активируют эндотелиальные клетки, моноциты, нейтрофилы и тромбоциты, что приводит к трансформации антикоагулянтной поверхности эндотелия в прокоагулянтную форму [4]. В литературе описана взаимосвязь между формированием антифосфолипидных антител в результате инфекции с развитием ишемического инсульта [5]. Эндотелиопатия, как показывает опыт множества исследователей, наблюдается у большинства пациентов. Такие маркеры состояния эндотелия, воспаления и коагуляции, как IL-6, TNF- α , VWF, тканевой фактор, ингибитор тканевого фактора, D-димер, тромбин-антитромбиновый комплекс, фактор тромбоцитов P4, тромбоглобулин, P-селектин и адгезия тромбоцитов значительно увеличиваются при COVID-19 легкой и средней степени тяжести [6].

Повреждение эндотелиальной стенки и активация системы гемостаза, вызываемые вирусом SARS-CoV-2, могут быть причиной развития острых сосудистых событий, таких как геморрагический и ишемический инсульт. Причем вероятность их развития повышается у пациентов с повышенным риском сосудистых нарушений головного мозга к моменту заболевания новой коронавирусной инфекцией [7]. По данным госпитального регистра ТАРГЕТ-ВИП (г. Москва), частота ОНМК на фоне коронавирусной инфекции составила 0,8%, по данным зарубежных авторов — 2,4% [8, 9]. Роль COVID-19 как фактора

риска ишемического повреждения головного мозга подтверждается данными из регионального сосудистого центра ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ: в период пандемии на 2,2–6,1% увеличилось количество ишемических инсультов, при этом уменьшилась доля геморрагических инсультов и транзиторных ишемических атак [10].

Таким образом, выраженность эндотелиальной деструкции и сопровождающей ее активации системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией могут быть взаимосвязаны с развитием острого нарушения мозгового кровообращения. Ряд лабораторных маркеров, характеризующих состояние эндотелия и системы гемостаза, были исследованы при ишемическом инсульте. Так, крупный метаанализ показал, что повышение ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), регулирующего интенсивность фибринолиза в плазме, связано с летальным исходом, инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения [11]. При этом полностью непонятно, является ИАП-1 просто маркером риска или же этиологической причиной сосудистого события [12]. Белок острой фазы $\alpha 2$ -антиплазмин, ингибирующий главный фермент фибринолиза плазмин, во время острой ишемии усиливает повреждение головного мозга и гематоэнцефалического барьера, активируя матриксные металлопротеиназы. В экспериментах было показано, что терапевтическая инактивация $\alpha 2$ -антиплазмينا снижает микрососудистый тромбоз, ишемическое повреждение и отек головного мозга [13]. Экспрессирующаяся на эндотелии молекула межклеточной адгезии 1-го типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) значительно повышается у пациентов с инсультом, отображая повреждение гематоэнцефалического барьера [11].

Эндотелиальный гликопротеин фактор Виллебранда участвует в адгезии тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки. Было показано, что повышенные уровни фактора Виллебранда взаимосвязаны с развитием первичного или повторного инсульта, а также с летальным исходом при инсульте [14, 15]. Маркером повреждения сосудистой стенки и активации системы гемостаза является гомоцистеин — метаболит аминокислот метионина и цистеина. Это один из наиболее изученных биомаркеров при инсульте: гипергомоцистеинемия ассоциирована с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, является предиктором степени тяжести неврологической симптоматики при инсульте и плохого функционального восстановления [16–18].

Антитела к бета-2 гликопротеину и к кардиолипину — это аутоантитела к фосфолипидам, являющиеся маркерами антифосфолипидного синдрома, основу которого составляет васкулопатия, связанная с невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов. В пожилом возрасте распространенность положительных антифосфолипидных антител может достигать 68% [19]. Было показано, что эти антитела могут принимать участие в патогенезе ишемического инсульта, а их уровни положительно коррелируют с риском развития инсульта [20, 21].

Цель исследования — изучение роли маркеров активации системы гемостаза и повреждения сосудистой стенки в развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследовании приняли участие 78 пациентов: 35 женщин и 43 мужчины.

Пациенты были разделены на 2 группы: в исследуемую группу вошли 38 пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ОНМК, поступивших в ФГБУ ФЦМН ФМБА России и в ГКБ им. Е.О. Мухина г. Москвы, из них у 4 во время госпитализации развился геморрагический инсульт (ГИ), у 34 — ишемический инсульт (ИИ). Таким образом, группа пациентов с ОНМК была разделена на 2 подгруппы: пациенты с ИИ и с ГИ. Группу сравнения составили 40 пациентов с новой коронавирусной инфекцией без ОНМК, поступивших в ФГБУ ФЦМН ФМБА России.

Группа 1 ($n = 38$) — пациенты с новой коронавирусной инфекцией + ОНМК;

группа 1.1 ($n = 4$) — пациенты с новой коронавирусной инфекцией + ОНМК (ГИ);

группа 1.2 ($n = 34$) — пациенты с новой коронавирусной инфекцией + ОНМК (ИИ);

группа 2 ($n = 40$) — пациенты с новой коронавирусной инфекцией.

Средний возраст исследуемой группы пациентов с ГИ составил $70,9 \pm 8,0$ года; пациентов с ИИ — $72,0 \pm 7,3$ года; группы сравнения — $58,2 \pm 16,7$ года. Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 18 лет, обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, клинические признаки пневмонии (температура тела выше $38,5^\circ\text{C}$, частота дыхания более 22 в минуту, одышка при физической нагрузке, сатурация менее 95% на воздухе), признаки пневмонии при исследовании органов грудной клетки методом компьютерной томографии. Все участники подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Среди сопутствующих заболеваний в общей выборке преобладала артериальная гипертензия (64%), хроническая сердечная недостаточность (39%), хроническая болезнь почек (25%), сахарный диабет (21%). Степень тяжести инсульта при поступлении по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) в исследуемой группе составила $10,4 \pm 5,7$ балла ($13,8 \pm 7,6$ балла у пациентов с ГИ; $9,9 \pm 5,3$ балла у пациентов с ИИ). Распределение по патогенетическим вариантам ишемического инсульта составило: атеротромботический — 5 пациентов (14,7%), кардиоэмболический — 11 (32,4%), лакунарный — 2 (5,9%), неуточненный — 16 (47,1%).

В начале госпитализации у 52,6% пациентов тяжесть поражения легких была установлена на уровне КТ-1

(77,5% у группы сравнения; 29,4% у пациентов с ИИ; пациентов с ГИ и КТ-1 не было). При этом дыхательная недостаточность 1-й степени была выявлена у 70,5% пациентов: у 85,0% из группы сравнения; у 58,8% у ИИ, у 25,0% с ГИ. Среднее время пребывания в стационаре пациентов исследуемой группы составило $11,0 \pm 4,7$ дня. Больничная летальность составила 5,2% (2 пациента), она была обусловлена ишемическим инсультом, непосредственной причиной смерти явился отек мозга. При выписке медиана по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) составила 4,0 ($Q\ 3,0-4,3$) балла, по модифицированной шкале Рэнкина — 3,0 ($Q\ 3,0-3,3$) балла. Тяжесть неврологической симптоматики по NIHSS составила $8,9 \pm 7,2$ балла. По сопутствующим заболеваниям и тяжести коронавирусной инфекции группы были репрезентативны.

Для исследования с учетом биологической роли были выбраны антитела к бета-2 гликопротеину, антитела к кардиолипину, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), $\alpha 2$ -антиплазмин, молекула межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), фактор Виллебранда, гомоцистеин.

Венозную кровь в объеме 5 мл забирали в течение первых суток после госпитализации в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем (VACUTEST KIMA, Италия). Через 30 мин после взятия крови пробирки центрифугировали 15 мин при 1500 g на центрифуге ELMi CM-6MT, сыворотку крови аликвотировали и замораживали при -70°C . Далее методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке определяли суммарные антитела к бета-2 гликопротеину (производитель Euroimmun, Германия), суммарные антитела к кардиолипину (производитель Euroimmun, Германия), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1) (производитель ABclonal, Китай), $\alpha 2$ -антиплазмин (производитель ABclonal, Китай), молекулу межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) (производитель ABclonal, Китай), фактор Виллебранда (ФВ) (производитель ABclonal, Китай), гомоцистеин (производитель ABclonal, Китай) на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 с использованием лабораторного инкубатора Shellab G12-2, платформенного вибрационного шейкера Titramax 101 и анализатора для промывки микропланшетов HydroFlex.

Для каждого набора реагентов проводилось построение калибровочной кривой на основе измерения оптической плотности стандартных растворов. Пересчет оптической плотности в концентрацию в образцах сыворотки проводился при помощи программного обеспечения анализатора Infinite F50 с учетом данных калибровки.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакетов программного обеспечения SPSS 25.0, Microsoft Excel 2016. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения при нормальном распределении или в виде медианы (Med) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей с использованием знака Q [25–75%] при ненормальном распределении. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия типа Колмогорова — Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с помощью t -теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна — Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Значение вероятности $p \leq 0,05$ демонстрировало статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка нормальности распределения значений лабораторных маркеров показала, что большая часть маркеров не обладала нормальным распределением по совокупности факторов, вследствие чего были использованы непараметрические методы анализа. Также ограничения на выбор статистических методов были связаны с небольшим числом пациентов в подгруппе с ГИ. Следует отметить, что в задачи исследования не входил расчет референтных интервалов, которые производители реагентов предлагают рассчитывать каждой лаборатории самостоятельно посредством собственной выборки. Результаты измерения лабораторных показателей представлены в таблице.

По уровню антифосфолипидных антител не было выявлено статистически значимых различий между группами. При этом в исследуемой группе с ОНМК полностью отсутствовали (не определялись методом ИФА) антитела к бета-2 гликопротеину у 16 пациентов (42%), антитела к кардиолипину — у 34 (89%). В группе сравнения у 12 (30%) пациентов не определялись антитела к бета-2 гликопротеину и у 32 (80%) — антитела к кардиолипину. У 10 (26%) пациентов из группы ОНМК и у 15 (38%) из группы сравнения концентрация антител к бета-2 гликопротеину была выше референтного интервала, указанного в инструкции к набору (10 ОЕ/мл), то есть повышенные концентрации чаще наблюдались в группе сравнения. Повышенные относительно референтного интервала концентрации антител к кардиолипину (более 10 ОЕ/мл) встречались намного реже: у 1 (2,6%) пациента из группы ОНМК и у 1 (2,5%) пациента из группы сравнения. Бета-2-гликопротеин является сывороточным кофактором, он обладает антикоагулянтной активностью *in vivo*, а антитела к нему, помимо непосредственного подавления активности, индуцируют экспрессию Е-селектина на мембране эндотелиальных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов и простагландина Е2, что может приводить к повреждению эндотелия и активации систе-

мы гемостаза в сторону гиперкоагуляции¹. Однократно измеренное повышение концентрации антифосфолипидных антител у части пациентов еще не говорит о развитии антифосфолипидного синдрома, но подтверждает данные других авторов о том, что появление антифосфолипидных антител связано именно с вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 [22].

По уровню ИАП-1 были выявлены статистически значимые различия между группой с ОНМК и группой сравнения ($p < 0,001$) и между группой с ИИ и группой сравнения ($p < 0,001$), причем в группе сравнения концентрация ИАП-1 была в 1,6 раза выше, чем у пациентов с ОНМК. Возможно, более низкие уровни ИАП-1 в группе ОНМК обусловлены активацией процессов фибринолиза, которые запускаются после тромботического сосудистого события, и подавлением антифибринолитической активности крови.

По уровню $\alpha 2$ -антиплазмина, ICAM-1 и фактора Виллебранда статистически значимых различий между группами выявлено не было. При этом обращает на себя внимание тенденция к более высокому уровню эндотелиальной молекулы ICAM-1 у пациентов с ОНМК, что может быть вызвано повреждением гематоэнцефалического барьера вследствие инсульта.

Неожиданными оказались результаты измерения гомоцистеина в исследуемых группах. Так как для определения концентрации гомоцистеина использовались единицы измерения из инструкции к набору — нг/мл, а сам набор был предназначен строго для научного использования, мы не стали сравнивать уровень гомоцистеина в исследуемых группах с общепринятым пороговым уровнем² 11,4 мкмоль/л, расчет же собственного референтного интервала не входил в задачи нашего исследования. Статистически значимые различия были выявлены между группой с ОНМК и группой сравнения ($p < 0,001$), группой с ИИ и группой сравнения ($p < 0,001$), а также между группой с ГИ и группой сравнения ($p < 0,05$), причем концентрация в группе сравнения была в 1,8 раза выше, чем в группе с ОНМК, несмотря

Таблица. Измерения лабораторных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения

Лабораторный показатель	Пациенты с ОНМК			Группа сравнения n = 40
	Суммарно пациенты группы ОНМК (ИИ + ГИ) n = 38	Пациенты с ИИ n = 34	Пациенты ГИ n = 4	
Антитела к бета-2 гликопротеину, ОЕ/мл	5,0 [0,0–11,0]	6,8 [0,0–11,5]	0,0 [0,0–9,0]	7,2 [0,0–14,5]
Антитела к кардиолипину, МЕ/мл	0,0 [0,0–0,0]	0,0 [0,0–0,0]	0,0 [0,0–0,0]	0,0 [0,0–0,0]
ИАП-1, пг/мл	332* [157–456]	318* [152–456]	362 [321–528]	543 [354–773]
$\alpha 2$ -антиплазмин, пг/мл	43 [19–90]	49 [19–90]	26 [21–44]	40 [27–81]
ICAM-1, пг/мл	45 [9–45]	37 [9–45]	45 [15–45]	15 [5–45]
Фактор Виллебранда, нг/мл	91 [110–138]	114 [91–140]	95 [87–122]	116 [77–131]
Гомоцистеин, нг/мл	22* [16–31]	22* [16–32]	24* [16–31]	39 [33–45]

Таблица подготовлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде медианы (Ме) значений нижнего и верхнего квартилей [25–75%]; статистическая значимость различий с группой сравнения: * $p < 0,001$; * $p < 0,05$.

¹ Кудря АА. Определение антител к кардиолипину и $\beta 2$ -гликопротеину-I. Гомель: ГУ РНПЦ РМиЭЧ; 2020.

² Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. М.: Лабора; 2013.

на то что концентрация гомоцистеина имеет тенденцию к повышению с возрастом из-за снижения экскреторной функции почек, а возраст пациентов с ОНМК был выше, чем в группе сравнения. Мы ожидали получить противоположные результаты, с учетом повреждающего воздействия гомоцистеина на эндотелиальные клетки, его подавляющего действия на естественный антикоагулянт антитромбин III, прямого нейротоксического действия на нейроны головного мозга [23] и, следовательно, создания предпосылок для развития сосудистых событий. Однако полученные результаты заставляют по-новому взглянуть на патогенез ОНМК при коронавирусной инфекции.

Таким образом, полученные результаты подтверждают данные о том, что коронавирус может индуцировать образование антифосфолипидных аутоантител, которые были обнаружены более чем у половины исследованных пациентов. Такие пациенты подлежат дальнейшему наблюдению и обследованию на предмет исключения развития антифосфолипидного синдрома и тромботических осложнений. Подавление антифибринолитического звена у пациентов с ОНМК, проявляющееся снижением концентрации ИАП-1, может быть следствием компенсаторного усиления фибринолиза в ответ на тромботическое

событие, приведшее к инсульту. Более высокие уровни гомоцистеина у пациентов с коронавирусной инфекцией без ОНМК, вероятно, говорят об исходно более высоком протекторном потенциале эндотелиальной стенки и системы гемостаза, что снижает у таких пациентов риск развития ОНМК, однако данное предположение требует проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ОНМК у пациентов с более низкими концентрациями гомоцистеина и ИАП-1, вероятно, можно объяснить более слабыми компенсаторными механизмами, направленными на репарацию сосудистой стенки и гармонизацию взаимодействия звеньев системы гемостаза, что в конечном счете приводит к повреждению сосудистой стенки. Более точное понимание молекулярных механизмов возникновения инсульта при коронавирусной инфекции будет возможно при расширении панели лабораторных биомаркеров и увеличении выборки пациентов. Изучение механизма образования антифосфолипидных антител на фоне коронавирусной инфекции также, несомненно, является актуальной задачей в свете предотвращения тромботических осложнений.

Литература / References

1. Dinkin M, Gao V, Kahan J et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020;95(5):221–3. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009700>
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
3. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1580. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80010-z>
4. Pavoni V, Ganesello L, Horton A. Antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients with thromboembolism: cause of disease or epiphenomenon? *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(2):542–52. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02470-y>
5. Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
6. Голубева МГ. Роль Р-селектина в развитии нарушений гемостаза при COVID-19. *Успехи современной биологии*. 2022;142(2):175–83. Golubeva MG. Role of P-Selectin in the Development of Hemostasis Disorders in COVID-19. *Biology Bulletin Reviews*. 2022;142(2):175–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S004213242202003X>
7. Щербак СГ, Голота АС, Камилова ТА и др. Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(3):154–80. Scherbak SG, Golota AS, Kamilova TA et al. Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2022;4(3):154–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.36425/rehab109952>
8. Лукьянов ММ, Андреев ЕЮ, Марцевич СЮ и др. Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3757. Lukyanov MM, Andreenko EYu, Martsevich SYu et al. Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3757 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3757>
9. Wong-Chew RM, Rodríguez Cabrera EX, Rodríguez Valdez CA et al. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the temporary COVID-19 Hospital in Mexico City. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361211069264. <https://doi.org/10.1177/20499361211069264>
10. Комарова АГ, Плоскирева АА, Литвиненко АС и др. Динамика структуры острых нарушений мозгового кровообращения в период пандемии COVID-19. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(5):74–8. Komarova AG, Ploskireva AA, Litvinenko AS et al. Evolution of the structure of cerebrovascular accidents with COVID-19. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(5):74–8 (In Russ.). https://doi.org/10.46393/27132129_2022_5_74
11. Fang C, Lou B, Zhou J, et al. Blood biomarkers in ischemic stroke: Role of biomarkers in differentiation of clinical phenotype. *European Journal of Inflammation*. 2018;16:1–10. <https://doi.org/10.1177/2058739218780058>
12. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018;16:12. <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0166-4>
13. Reed GL, Hounq AK, Singh S, Wang D. α 2-Antiplasmin: New Insights and Opportunities for Ischemic Stroke. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(2):191–9. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585077>
14. Buchtele N, Schwameis M, Gilbert JC, et al. Targeting von Willebrand Factor in Ischaemic Stroke: Focus on Clinical Evidence. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):959–78. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1648251>
15. Kawano T, Gon Y, Sakaguchi M, et al. Von Willebrand Factor Antigen Levels Predict Poor Outcomes in Patients With Stroke and Cancer: Findings From the Multicenter, Prospective, Observational SCAN Study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(3):e032284. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032284>
16. Lu SS, Xie J, Su CQ, et al. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2018;18(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1203-4>

17. Fan YL, Zhan R, Dong YF, et al. Significant interaction of hypertension and homocysteine on neurological severity in first-ever ischemic stroke patients. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(7):534–41. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.03.011>
18. Markišić M, Pavlović AM, Pavlović DM. The Impact of Homocysteine, Vitamin B12, and Vitamin D Levels on Functional Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5489057. <https://doi.org/10.1155/2017/5489057>
19. Биденко МА, Калягин АН, Новохатко ОИ. Антифосфолипидный синдром как причина возникновения инсульта. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;6:87–90. Bidenko MA, Kaljagin AN, Novohatko OI. Antiphospholipid syndrome as a cause of stroke. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2007;6:87–90 (In Russ.).
20. Cojocaru IM, Cojocaru M, Muşuroi C, Botezat M. Study of anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with ischemic stroke. *Rom J Intern Med*. 2003;41(2):189–204. PMID: 15526503
21. Dong S, Pei B, Xie W, et al. Anticardiolipin antibody and anti-β2 glycoprotein I antibody are potential risk markers of ischaemic stroke in Chinese adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1834–41. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez551>
22. Полушин ЮС, Гаврилова ЕГ, Шлык ИВ и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(1):17–26. Polushin YuS, Gavrilova EG, Shlyk IV, Lapin SV, Tkachenko OYu. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2021;18(1):17–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26>
23. Зобова ДА, Козлов СА. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. *Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2016;3(39):132–44. Zobova DA, Kozlov SA. The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases. *Izvestiya vuzov. Povolzhskij region. Medical Sciences*. 2016;3(39):132–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2016-3-15>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.В. Лянг — проведение лабораторных исследований, подготовка обзора литературы, написание текста статьи; М.А. Солдатов — ведение базы данных по пациентам, сбор биоматериала, описание клинической характеристики пациентов; Л.В. Климов — ведение базы данных по пациентам, написание текста статьи; Т.В. Киселева — статистическая обработка результатов, написание текста статьи; Н.А. Марская — ведение базы данных по пациентам, написание текста статьи; Н.А. Шамалов — идея и план исследования, редактирование и подготовка итоговой версии статьи.

ОБ АВТОРАХ

Лянг Ольга Викторовна, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-1023-5490>
lyang@fccps.ru

Солдатов Михаил Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0002-5294-5706>
soldatov1477@gmail.com

Климов Леонид Владимирович, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1314-3388>
dr.klimov@mail.ru

Киселева Татьяна Владимировна
<https://orcid.org/0000-0003-4913-351X>
tatiana-kis17@yandex.ru

Марская Наталия Андреевна
<https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>
marskaya@fccps.ru

Шамалов Николай Анатольевич, д-р. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>
shamalov@fccps.ru