INNOVATIONS IN TECHNOLOGY AND SCIENCE EDUCATION
ISSN 2181-371X
https://science-research.org.uz/index.php/ITSE

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И КОАГУЛЯЦИОННЫХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛАКУНАРНЫХ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

Бахадирова М.А.,Назарова Ж.А.,Мухамедкаримова С.Р.
Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников МЗ РУз

Аннотация: инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, сопровождается не только поражением дыхательной системы, но и выраженными сосудистыми нарушениями - активацией воспалительных реакций, эндотелиальной дисфункцией и повышенной коагуляционной активностью. На фоне этих изменений возрастает риск цереброваскулярных осложнений, включая лакунарные инсульты, обусловленные поражением мелких сосудов головного мозга. У пациентов, перенёсших COVID-19, отмечаются повышенные уровни воспалительных и коагуляционных маркеров (CRP, IL-6, TNF-α, D-димер, фибриноген, vWF), что отражает стойкое воспалительно-тромботическое состояние и сохраняющуюся эндотелиальную активацию. Данные изменения могут играть ключевую роль в патогенезе лакунарных инсультов, усиливая повреждение мелких артерий и нарушая микроциркуляцию. Изучение взаимосвязи между воспалительными и коагуляционными показателями у пациентов, перенёсших COVID-19, представляет значительный интерес для уточнения патогенеза, выявления предикторов инсульта и оптимизации профилактических и лечебных подходов. Определение специфических лабораторных биомаркеров, отражающих перекрёст воспаления и тромбообразования, позволит улучшить прогнозирование и индивидуализировать ведение пациентов с постковидными цереброваскулярными нарушениями.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; лакунарный инсульт; воспалительные маркеры; коагуляционные маркеры; эндотелиальная дисфункция; D-димер; CRP; фибриноген; цереброваскулярные осложнения.

Аннотация: SARS-CoV-2 вируси келтириб чиқарадиган COVID-19 инфекцияси нафақат нафас олиш тизимининг шикастланиши, балки қон томир касалликлари - яллиғланиш реакцияларининг фаоллашиши, эндотелиал дисфункция ва коагуляция фаоллигининг ошиши билан бирга келади. Ушбу ўзгаришлар фонида цереброваскуляр асоратлар хавфи ортади, шу жумладан кичик мия томирларининг шикастланишидан келиб чиққан лакунар инсультдир. COVID-19 билан касалланган беморларда яллиғланиш ва коагуляцион маркерлар (CRP, IL-6, TNF-α, D-димер, фибриноген, vWF) юқори даражада бўлиб, улар доимий яллиғланиш-тромботик ҳолатни ва доимий эндотелиал фаоллашувни акс эттиради. Бу ўзгаришлар лакунар инсультларнинг патогенезида, кичик артерияларнинг шикастланишини оширишда ва микроциркуляцияни бузишда асосий рол ўйнаши мумкин. COVID-19 билан оғриган беморларда яллиғланиш ва коагуляция параметрлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш, патогенезни аниқлаштириш, инсультни прогнозини аниқлаш, профилактика ва терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш учун катта қизиқиш уйғотади. Яллиғланиш ва тромбознинг кесишишини акс эттирувчи махсус лаборатор биомаркерларини аниқлаш прогнозни яхшилайди ва постковид цереброваскуляр касалликлари бўлган беморларни бошқаришни индивидуаллаштиради.

Калит сўзлар: COVID-19; SARS-CoV-2; лакунар инсульт; яллиғланиш белгилари; коагуляцион маркерлар; эндотелиал дисфункция; D-димер; CRP; фибриноген; цереброваскуляр асоратлар.

Abstract: COVID-19 infection caused by the SARS-CoV-2 virus affects not only the respiratory system but is also characterized by significant vascular disturbances, including activation of inflammation, endothelial dysfunction, and increased blood coagulation activity. Against this background, the risk of cerebrovascular complications, including lacunar strokes caused by small vessel disease, increases. In patients who have recovered from COVID-19, elevated levels of inflammatory and coagulation markers (CRP, IL-6, TNF-α, D-dimer, fibrinogen, vWF) have been observed, reflecting a persistent thrombo-inflammatory state and sustained endothelial activation. These alterations may play a key role in the pathogenesis of lacunar strokes by enhancing small artery damage and impairing microcirculation. Studying the relationship between inflammatory and coagulation parameters in post-COVID-19 patients is of great interest for clarifying pathogenic mechanisms, identifying stroke predictors, and optimizing preventive and therapeutic strategies. The identification of specific laboratory biomarkers that reflect the interplay between inflammation and thrombosis may improve prognosis and enable personalized management of patients with post-COVID cerebrovascular disorders.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; lacunar stroke; inflammatory markers; coagulation markers; endothelial dysfunction; D-dimer; CRP; fibrinogen; cerebrovascular complications.

Введение. Инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, не только поражает дыхательные пути, но характеризуется значительными нарушениями со стороны сосудистой системы: активацией воспаления, повреждением эндотелия и усиленной свертываемостью крови. В свете пандемии COVID-19 и её отдалённых последствий особое внимание заслуживает развитие цереброваскулярных осложнений у перенёсших инфекцию. Хотя связь между COVID-19 и острыми инсультами уже документирована, роль воспалительных и коагуляционных маркеров в патогенезе лакунарных инсультов (обусловленных патологией малых сосудов) остаётся мало исследованной. Между тем, у пациентов после COVID-19 фиксируется устойчивое активирование эндотелиальной системы, повышенные уровни D-димеров, vWF, интерлейкинов и других тромбо-инфламматорных маркеров; вне COVID-19 такие маркеры уже ассоциированы с лакунарными инфарктами и мелкими сосудистыми повреждениями мозга. Поэтому изучение данных маркеров может позволить выявить предикторы лакунарных инсультов у данной группы пациентов, скорректировать профилактику и улучшить исходы.

Таким образом, поиск путей решения данной проблемы имеет высокую теоретическую и клиническую значимость, тема является актуальной с точки зрения эпидемиологии, патогенеза и практического управления больными.

Так, большое количество исследований показали, что у пациентов с COVID-19 отмечается значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов - таких как IL-6 и TNF-α, а также уровень острого-фазового белка CRP. Параллельно регистрируются признаки коагулопатии: повышенные уровни D-димера и фибриногена, что отражает сочетание выраженной воспалительной и протромботической активности [6].

При этом механизм «тромбо-инфламмации» - когда воспаление стимулирует свертывание, а свертывание усиливает воспаление - рассматривается как ключевое звено патогенеза сосудистых осложнений COVID-19 [1; 11; 12; 16].

Инсульты, в том числе ишемические, стали значимой неврологической проблемой у больных после COVID-19: было показано, что риск цереброваскулярных событий повышен по сравнению с пациентами без данной инфекции [3]. Особое внимание заслуживают инсульты лакунарного типа, обусловленные окклюзией мелких перфорирующих артерий и часто развивающиеся на фоне хронической микроангиопатии. В условиях перенесённой COVID-19,

когда сохраняется эндотелиальная дисфункция, а микроциркуляторные нарушения усиливаются, патологические изменения в системе малых сосудов мозга могут приобретать более выраженный характер. Эти изменения, в свою очередь, способны влиять на биохимические параметры - маркеры воспаления и коагуляции, а также на клинические проявления заболевания.

В связи со сложностью патофизиологии COVID-19 и сохраняющейся неопределенностью, связанной с этим заболеванием, выявление надежных клинических биомаркеров стало приоритетным для правильного и быстрого выявления пациентов, более склонных к неблагоприятным исходам и с более высокими показателями смертности. Ранее собранные данные указывают на высокий уровень D -димера в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 и связывают вызванное COVID-19 провоспалительное состояние и гипоксию с нерегулируемой активацией каскада коагуляции и сигнального пути, зависящего от индуцируемого гипоксией фактора транскрипции [4; 16]. Эти данные побудили к проведению все большего числа разнородных исследований с неоднозначными результатами относительно способности уровня D-димера в сыворотке крови предсказывать неблагоприятный прогноз и смертность у пациентов с COVID-19 [2; 13].

Как известно, СРБ (С-реактивный белок) - маркер системного воспаления. В контексте COVID-19 и инсульта обнаружены повышенные уровни как у больных с инсультом после COVID-19, так и в тромбах этих пациентов, что указывает на значительную воспалительную составляющую и связь с повреждением сосудистой стенки. D-димер - продукт распада фибрина, отражает активацию свертывания и фибринолиза. В ряде исследований у пациентов с COVID-19 и инсультом выявлены существенно повышенные уровни, ассоциированные с худшим исходом. Фибриноген - один из ключевых белков системы свертывания крови. Его повышение при COVID-19 может указывать на протромботическое состояние. Вне COVID-19, при лакунарных инсультах, мета-анализ показывает, что фибриноген может быть ниже, чем при других типах инсультов [5; 15].

IL-6/TNF-α и другие провоспалительные цитокины - классически связаны с «цитокиновым штормом» и повреждением сосудов при COVID-19. Тем не менее, по данным генетического анализа, снижение IL-6 сигналинга не связано с повышением риска лакунарного инсульта или других проявлений хронической микроангиопатии [8; 14].

Исследования также показывают, что при COVID-19 происходит повреждение мелких сосудов мозга (утечка фибриногена, микротромбы, микроциркуляторные нарушения) даже без непосредственной вирусной инфекции мозга, это важный механизм возможной связи между COVID-19 и лакунарами [9].

Таким образом, исследование роли воспалительных и коагуляционных маркеров в патогенезе лакунарных инсультов у пациентов, перенёсших COVID-19, приобретает высокую актуальность. Оно открывает возможности не только для лучшего понимания патогенеза, но и для выявления групп риска, разработки профилактических стратегий и оптимизации терапии пациентов с микроангиопатией головного мозга на фоне постковидного состояния [7; 10].

Выявление специфических лабораторных маркеров, отражающих взаимодействие воспалительных и коагуляционных процессов при лакунарных инсультах у пациентов, перенёсших COVID-19, имеет высокую диагностическую и прогностическую значимость. Это позволит уточнить патогенетические механизмы, определить группы риска и разработать направления для индивидуализированной профилактики и терапии постковидных цереброваскулярных осложнений.

Цель исследования. Изучить особенности изменений воспалительных, эндотелиальных и коагуляционных маркеров у пациентов с лакунарным инсультом, перенёсших коронавирусную инфекцию COVID-19, и определить их патогенетическую роль в формировании микроангиопатических поражений головного мозга.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе неврологических отделений Городской клинической больницы № 1 г. Ташкента в 2022–2024 гг. В исследование были включены 143 пациента с лакунарным инсультом (ЛИ), из которых у 54 - верифицирован COVID-19 (основная группа - ОГ), 69 - без инфицирования коронавирусной инфекцией (группа сравнения - ГС), и 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола, составивших контрольную группу (КГ). Средний возраст обследованных составил - 65,3±7,8 лет, из них, мужчин - 48%, женщин - 52%.

Критерии включения:

- наличие подтверждённого лакунарного ишемического инсульта (ЛИИ) по клиническим и нейровизуализационным признакам;
- подтверждённая в анамнезе коронавирусная инфекция (ПЦР-положительный результат или серологическое выявление антител IgM/IgG);
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- кардиоэмболический и атеротромботический инсульт крупных сосудов;
- онкологические и тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- геморрагический инсульт и другие острые неврологические состояния;
- когнитивные нарушения тяжёлой степени, препятствующие обследованию.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза, оценку факторов риска, коморбидного состояния (по индексу Charlson - CCI), а также оценку выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS.

Лабораторное обследование проводилось с целью оценки состояния воспаления, гемостаза и эндотелиальной функции. Определялись следующие показатели: воспалительные маркеры: С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-α (TNF-α); показатели гемостаза: протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена и D-димера; маркеры эндотелиальной дисфункции: уровень ACE2-повреждения. Забор венозной крови проводился натощак в утренние часы, с последующим центрифугированием и анализом на автоматических биохимических анализаторах.

Статистическая обработка данных. Анализ данных выполнялся с использованием пакета SPSS 26.0. Показатели представлены как M (среднее) ± стандартное отклонение (M ± σ). Для оценки различий между группами применялись критерий Стьюдента (t) и U-критерий Манна-Уитни. Корреляционные взаимосвязи между показателями определялись с помощью коэффициента Пирсона (r). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования.

Полученные результаты изучения активности маркеров представлены в рисунке 1. Проведено сравнительное исследование параметров системы гемостаза у пациентов в трёх исследуемых группах, распределение которых описано выше. Анализ полученных данных выявил достоверные различия между показателями, отражающими состояние внешнего и внутреннего путей свертывания крови, а также активность фибринолитического звена.

Протромбиновое время (ПТВ) характеризует функциональную активность факторов внешнего пути свертывания, прежде всего VII и X факторов, а также протромбина (II фактор) и фибриногена. Минимальные значения ПТВ зафиксированы у пациентов основной группы (7,8±1,2с), что указывает на ускорение процесса образования протромбиназы и, соответственно, на усиление свертывающего потенциала плазмы. В группе сравнения данный показатель был статистически выше (9,4±1,1с; $p<0,05$ по отношению к основной группе), а в контрольной группе отмечпределялись максимальные значения (11,7±1,1с; $p<0,001$), соответствующие физиологической норме. Таким образом, сокращение протромбинового времени в основной группе отражает выраженную гиперкоагуляцию, что может быть следствием активации

внешнего пути гемостаза на фоне поствоспалительных и эндотелиальных изменений, характерных для пациентов с постковидными нарушениями.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)** отражает состояние внутреннего пути свертывания, зависящего от активности факторов VIII, IX, XI и XII. У обследованных основной группы данный показатель был достоверно укорочен (12,2±2,5с) по сравнению с группой сравнения (19,8±2,4с; p<0,001) и контрольной группой (26,7±2,3с; p<0,001). Такое снижение АЧТВ свидетельствует о повышенной активации внутреннего каскада свертывания крови, что характерно для гиперкоагуляционного состояни, что может быть связано с эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением и повышенной экспрессией тканевого фактора, наблюдаемыми после перенесённой вирусной инфекции. В совокупности эти процессы приводят к формированию прокоагулянтного статуса и повышенному риску тромбообразования.

Фибриноген, являясь основным белком фазы свертывания и острофазовым показателем, продемонстрировал выраженные различия между группами. В основной группе концентрация фибриногена была значительно повышена (5,5±0,8 г/л) по сравнению с группой сравнения (3,3±0,7г/л; p<0,001) и контрольной группой (2,8±0,7г/л; p<0,001). Повышение уровня фибриногена отражает активацию воспалительного процесса и усиление свертывающей активности плазмы, что является компенсаторной реакцией организма на системное повреждение сосудистого эндотелия и воспалительный стресс. Избыточное накопление фибриногена приводит к увеличению вязкости крови, ускоряет формирование фибринового сгустка и создаёт предпосылки для развития тромботических осложнений.

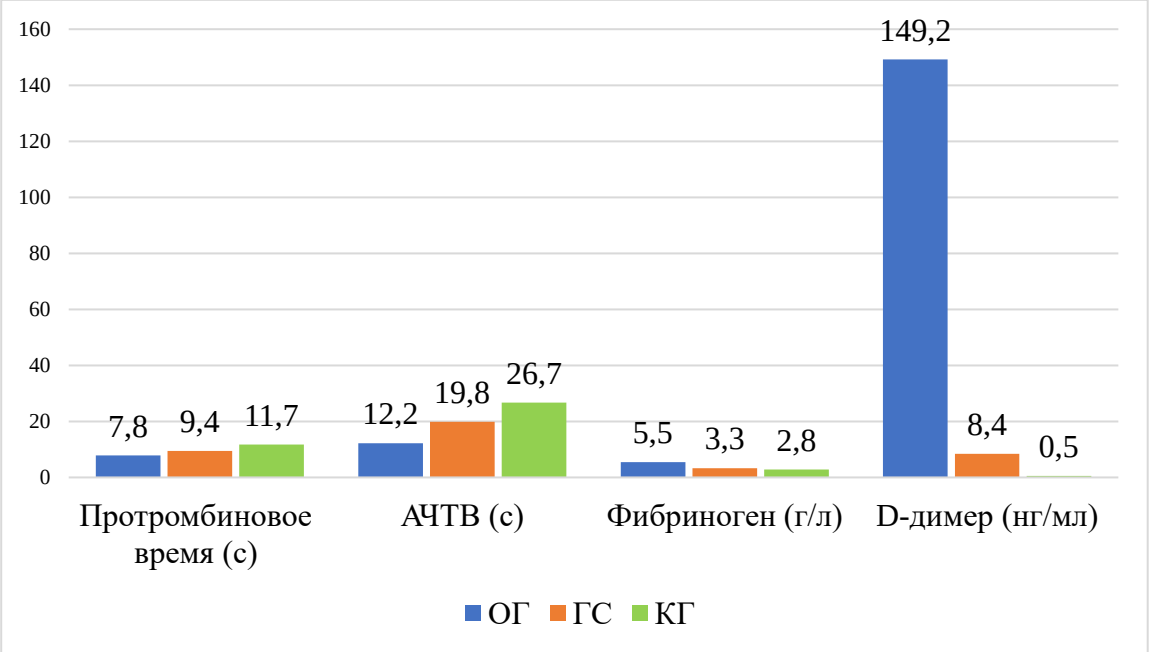


Рисунок 1. Показатели системы гемостаза

Таким образом, совокупность выявленных изменений (укорочение ПТВ и АЧТВ, повышение уровня фибриногена) у пациентов основной группы указывает на формирование гиперкоагуляционного синдрома с выраженным воспалительным компонентом. Эти нарушения могут рассматриваться как патогенетическое звено постковидных тромбофилических состояний, обусловленных эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением и нарушением баланса между коагуляцией и фибринолизом.

У пациентов основной группы выявлено значительное повышение уровня D-димера (149,2±12,5нг/мл), что достоверно превышает показатели группы сравнения (8,4±11,7нг/мл; p<0,001) и контрольной группы (0,5±0,02 нг/мл; p<0,001). D-димер является специфическим

маркером деградации фибрина и отражает активность фибринолиза, возникающего в ответ на предшествующее формирование тромбов. Таким образом, резкое увеличение его концентрации свидетельствует об активации системы свертывания с последующим усилением фибринолиза, что характерно для состояний гиперкоагуляции и тромботических осложнений. Подобные изменения, вероятно, связаны с повреждением эндотелия, системным воспалением и персистирующей активацией цитокин-опосредованных механизмов, наблюдаемых у пациентов после перенесённой коронавирусной инфекции.

Суммарный анализ показателей гемостаза у обследованных пациентов демонстрирует достоверные отличия в основной группе по сравнению с группой сравнения и контролем. Укорочение протромбинового времени и АЧТВ в сочетании с повышением концентрации фибриногена и значительным ростом D-димера указывают на развитие выраженного гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с лёгочным интерстициальным поражением в постковидный период. Такая совокупность изменений отражает патогенетическую роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, приводящих к дисбалансу между коагуляцией и фибринолизом.

Полученные данные подчёркивают необходимость раннего выявления и мониторинга нарушений гемостаза у данной категории больных, поскольку своевременная коррекция коагулопатий и профилактика тромботических осложнений являются важными компонентами реабилитации и вторичной профилактики постковидных сосудистых нарушений.

В рисунке 2, представлены результаты комплексной оценки лабораторных показателей, характеризующих воспалительный ответ, эндотелиальную дисфункцию и нарушения системы гемостаза у пациентов с лакунарным инсультом (ЛИ) в зависимости от наличия перенесённой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сравнительный анализ демонстрирует достоверные различия между основной группой (ОГ; ЛИ + COVID-19), группой сравнения (ГС; ЛИ без COVID-19) и контрольной группой (КГ).

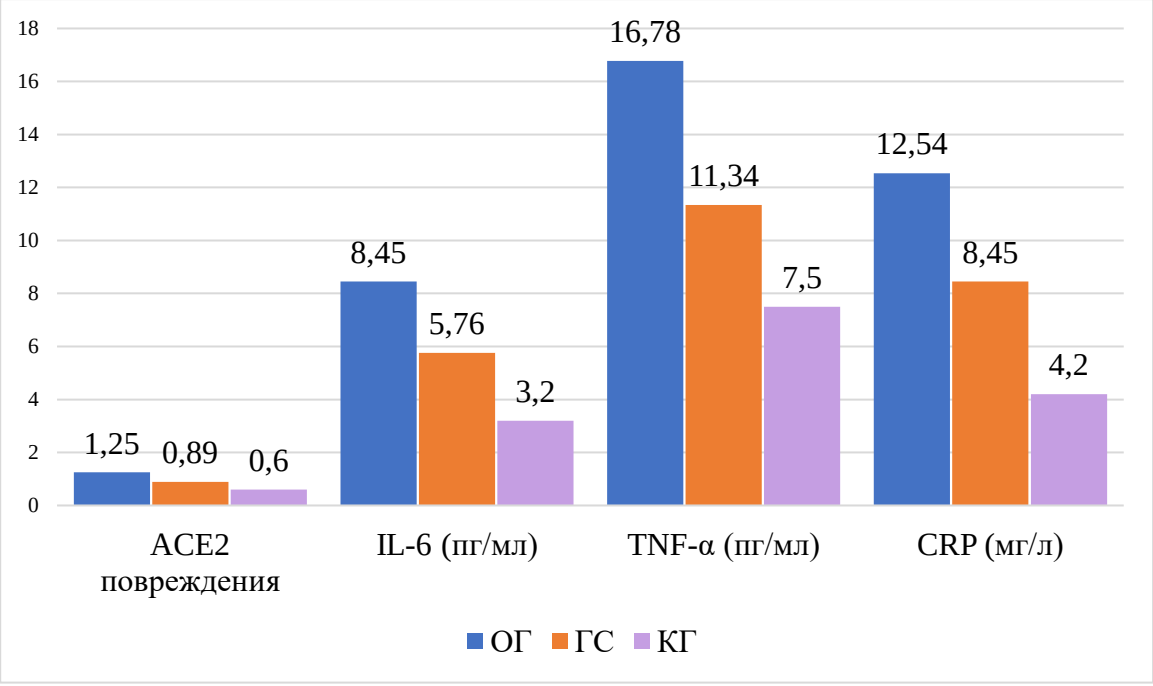


Рисунок 2. Маркеры воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза у пациентов с ЛИ в зависимости от наличия КВИ

Показатель эндотелиальной дисфункции (ACE2 повреждения) в основной группе составил 1,25±0,21, что значительно выше, чем в группе сравнения (0,89±0,18; p=0,002) и в контрольной группе (0,65±0,15; p<0,001). Повышение данного показателя отражает более выраженное повреждение эндотелиального барьера и нарушение регуляции сосудистого тонуса

у пациентов, перенёсших COVID-19. Снижение активности рецептора ACE2 приводит к дисбалансу в системе ренин-ангиотензина, повышению уровня ангиотензина II и, как следствие, к вазоконстрикции, оксидативному стрессу и воспалению сосудистой стенки. Эти процессы играют ключевую роль в формировании эндотелиальной дисфункции и создают предпосылки для тромбообразования.

Провоспалительные цитокины у пациентов с постковидным ЛИ также демонстрируют значительное повышение по сравнению с больными без COVID-19. Уровень интерлейкина-6 (IL-6) в основной группе составил 8,45±1,34 пг/мл против 5,76±1,12 пг/мл в ГС (p=0,001), а содержание фактора некроза опухоли-α (TNF-α) - 16,78±2,45 пг/мл против 11,34±2,18 пг/мл (p=0,003). Повышение этих цитокинов отражает активацию системного воспаления, поддерживающего эндотелиальное повреждение и дисрегуляцию сосудистой проницаемости. IL-6 и TNF-α индуцируют экспрессию тканевого фактора и ингибиторов фибринолиза, что усиливает прокоагуляционные механизмы и способствует формированию микротромбозов.

С-реактивный белок (СРБ) - маркер системной воспалительной реакции также был достоверно повышен у пациентов основной группы (12,54±1,87 мг/л) по сравнению с ГС (8,45±1,45 мг/л; p=0,001) и КГ (4,2±1,0 мг/л; p<0,001). Повышение уровня СРБ подтверждает активное течение воспалительного процесса и является отражением острой фазы воспалительного ответа, индуцируемого цитокинами, прежде всего IL-6.

Совокупность полученных данных указывает на то, что у пациентов с ЛИ после перенесённой COVID-19 наблюдается более выраженная активация воспалительных и эндотелиальных механизмов, чем у пациентов без коронавирусной инфекции. Это подтверждается повышенными уровнями IL-6, TNF-α, CRP и ACE2 повреждений. Одновременно регистрируется активация системы гемостаза (рост D-димера), что свидетельствует о тесной взаимосвязи воспаления и коагуляции в патогенезе постковидных сосудистых осложнений.

Для уточнения этих взаимосвязей был проведён корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона (r). Установлены достоверные положительные корреляции между IL-6 и показателями как воспаления, так и гемостаза. Наиболее выраженная связь выявлена между IL-6 и D-димером (r=0,72; p<0,01), что отражает прямое влияние системного воспаления на активацию фибринолиза и тромбообразования. Умеренные корреляции IL-6 с CRP (r=0,69; p<0,01), фибриногеном (r=0,64; p<0,01) и протромбиновым временем (r=0,58; p<0,05) демонстрируют согласованное усиление цитокинового ответа и коагуляционной активности.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что у пациентов с лакунарными инсультами после COVID-19 формируется системный воспалительно-тромботический фенотип, характеризующийся активацией провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункцией и нарушением баланса между коагуляцией и фибринолизом. Эти изменения могут рассматриваться как ключевые патогенетические звенья постковидных сосудистых расстройств. Использование маркеров IL-6, TNF-α, CRP, D-димера и ACE2 повреждений представляется перспективным для раннего выявления риска повторных ишемических событий и индивидуализации профилактической и терапевтической стратегии у пациентов с ЛИ в постковидный период.

Проведённые исследования по определению и выявлению маркёров ЛИ показали, что эти лабораторные показатели подтверждают наличие системных расстройств у пациентов в группах исследования и подчеркивают важность комплексного обследования с их включением, как биомаркеров воспаления и коагуляции для диагностики и прогнозировании исходов у больных с ЛИ, перенесших коронавирусную инфекцию.

Выводы

1. У пациентов с лакунарным инсультом, перенёсших COVID-19, выявлены выраженные нарушения гемостатического баланса, проявляющиеся укорочением протромбинового времени

и АЧТВ, а также достоверным повышением уровня фибриногена и D-димера (p<0,001). Совокупность этих изменений указывает на формирование гиперкоагуляционного состояния, сочетающегося с активацией фибринолиза. Подобная реакция отражает избыточный тромботический ответ, обусловленный системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией, что повышает риск микро- и макроциркуляторных тромбозов в мозговом кровотоке.

2. У пациентов с лакунарным инсультом, перенёсших коронавирусную инфекцию, отмечено достоверное усиление воспалительного ответа по сравнению с лицами без COVID-19. Повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-6 (8,45±1,34 пг/мл), TNF-α (16,78±2,45 пг/мл) и острого фазового белка СРБ (12,54±1,87 мг/л) (p<0,01-0,001) отражает активацию цитокинового каскада, приводящего к системной воспалительной реакции и запуску механизмов тромбообразования через стимуляцию синтеза тканевого фактора и усиление агрегации тромбоцитов.

3. Выраженность эндотелиальной дисфункции, подтверждённая повышением маркера повреждения ACE2 (1,25±0,21 против 0,89±0,18; p=0,002), свидетельствует о прямом повреждающем действии вируса SARS-CoV-2 и медиаторов воспаления на сосудистый эндотелий. Нарушение регуляции системы ренин-ангиотензин-альдостеронного звена и снижение вазопротективной активности ACE2 ведут к вазоконстрикции, микроваскулярному тромбозу и ишемическому поражению тканей головного мозга.

4. Корреляционный анализ подтвердил тесную взаимосвязь между воспалительными и коагуляционными процессами. Наиболее выраженная положительная корреляция наблюдалась между IL-6 и D-димером (r=0,72; p<0,01), что указывает на участие IL-6 в активации фибринолиза и повышенном образовании продуктов деградации фибрина. Умеренные корреляции IL-6 с CRP (r=0,69; p<0,01), фибриногеном (r=0,64; p<0,01) и протромбиновым временем (r=0,58; p<0,05) подтверждают существование единого патогенетического контура, объединяющего воспалительные и тромботические реакции.

5. Совокупность выявленных изменений позволяет рассматривать воспалительные цитокины, коагуляционные показатели и маркеры эндотелиальной дисфункции как взаимосвязанные звенья патогенеза лакунарных инсультов у пациентов, перенёсших COVID-19. Эти биомаркеры могут служить перспективными прогностическими инструментами для раннего выявления риска повторных ишемических событий, оценки степени сосудистого повреждения и выбора индивидуализированных стратегий терапии, направленных на коррекцию гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Alzoughool F, Alanagreh L, Abumweis S, Atoum M. Cerebrovascular comorbidity, high blood levels of C-reactive protein and D-dimer are associated with disease outcomes in COVID-19 patients. - // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2021;77(3):311-322. doi: 10.3233/CH-201002.
2. Chouksey D., Rathi P., Garg R., Prabhash R. Lacunar stroke in COVID-19. Romanian Journal of Neurology. 2021; 20(1): 121–122.
3. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. The impact of COVID-19 on ischemic stroke. Diagnostic Pathology. 2020.
4. Foyaca-Sibat H., Ibañez-Valdés L. COVID-19 Anosmia and Lacunar Stroke. Clinical Schizophrenia & Related Psychoses. 2021.
5. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020; 26(7): 1017–1032.
6. Harahap A.T., Irawan C., Susilo A., Harimurti K., Gathmyr D., Shatri H., Lubis A. M., Nainggolan L., & Abdullah M. (2022). The role of IL-6, ferritin, and coagulopathy in COVID-19 clinical progression. F1000Research, 11, 1285.
7. He X., Yao F., Chen J. et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. - // Sci. Rep. 2021;11(1):1830

8. Jensen-Kondering U., Maurer C.J., Brudermann H.C.B. et al. Patterns of acute ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with COVID-19. Journal of Neurology. Springer, 2023.
9. Lee M.H., Perl D.P., Nair G., Li W., Maric D., Murray H., Dodd S.J., Koretsky A.P., Watts J.A., Cheung V., Masliah E., Horkayne-Szakaly I, Jones R., Stram M.N., Moncur J., Hefti M., Folkerth R.D., Nath A. Microvascular Injury in the Brains of Patients with COVID-19. // New England Journal of Medicine, December 30, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2033369
10. Naymagon L., Zubizarreta N., Feld J., et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. - // Thromb. Res. 2020;196(196):99-105
11. Patel S.D., Kollar R., Troy P., Song X., Khaled M., Parra A., Pervez M. Malignant Cerebral Ischemia in A COVID-19 Infected Patient: Case Review and Histopathological Findings. - // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2020 Nov;29(11):105231. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105231.
12. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. - // Expert. Rev. Hematol. 2020 Nov;13(11):1265-1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
13. Soni M., Gopalakrishnan R., Vaishya R., Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: analysis of 483 cases. - // Diabetes Metab Syndr. 2020;14(6):2245-2249
14. Tchuisseu-Kwangoua L.A., Omarov M., Shatunov A., Markus H.S., Kamtchum-Tatuene J., Georgakis M.K. Genetic downregulation of interleukin-6 signaling and arteriolosclerotic cerebral small vessel disease: a drug target Mendelian randomization analysis. - // medRxiv 2024.12.13.24318994
15. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F., Webb D.J, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. - Cerebrovasc Dis. 2014;37(1):64-75
16. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. - // Pathobiology. 2021;88(1):15-27. doi: 10.1159/000512007.