



Сидорович Э.К.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Общие патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и COVID-19: роль фокального и системного воспаления

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 01.03.2022

Принята: 21.03.2022

Контакты: emili_sidor@tut.by

Резюме

В результате аналитического обзора многих клинических и экспериментальных исследований установлены общие патогенетические механизмы развития ишемического инсульта (инфаркта мозга) и COVID-19. Они включают системное и фокальное иммунное гипервоспаление, нейроваскулярную эндотелиальную дисфункцию, эндотелиит, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс, чрезмерную агрегацию тромбоцитов, гиперкоагуляцию, которые могут значительно влиять на исходы инфаркта мозга при COVID-19. Выявлена двунаправленная взаимоотношающаяся связь между COVID-19 и инфарктом мозга. Коронавирусная инфекция COVID-19 может выступать как триггер, фактор риска и этиопатогенеза, а также фактор, усугубляющий ишемическое поражение головного мозга, способствующий долговременной отсроченной воспалительной реакции с хронизацией ишемии, развитием когнитивного расстройства. Вероятность развития инфаркта мозга при COVID-19 следует учитывать всегда, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания, что требует динамического неврологического наблюдения за пациентами, проведения соответствующих диагностических процедур. Требуется разработка и применение стратегий, направленных на коррекцию иммунного гипервоспаления у пациентов с ИМ при COVID-19.

Ключевые слова: инфаркт мозга, коронавирусная инфекция, COVID-19, патогенетические механизмы, системное и фокальное иммунное гипервоспаление, эндотелиальная дисфункция, ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Sidorovich E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Common Pathogenetic Mechanisms of Ischemic Stroke and COVID-19: the Role of Focal and Systemic Inflammation

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 01.03.2022

Accepted: 21.03.2022

Contacts: emili_sidor@tut.by

Abstract

As a result of an analytical review of many clinical and experimental studies, common pathogenetic mechanisms for the development of ischemic stroke and COVID-19 have been established. They include systemic and focal immune hyperinflammation, neurovascular endothelial dysfunction, endothelitis, dysregulation of the central nervous system renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress, excessive platelet aggregation, and hypercoagulability, which can significantly influence the outcome of ischemic stroke in COVID-19. A bidirectional mutually aggravating relationship between COVID-19 and ischemic stroke was revealed. COVID-19 can act as a trigger, risk factor and etiological factor, as well as a factor that aggravates the cerebral ischemic damage, contributing to a long-term delayed inflammatory response with chronic brain ischemia and cognitive impairment. The likelihood of having ischemic stroke in the patients with COVID-19 should always be considered, especially in cases with a severe course of the disease; this requires dynamic neurological monitoring and appropriate diagnostic procedures. The development and application of strategies aimed to correct immune hyperinflammation in the patients with ischemic stroke and COVID-19 is required.

Keywords: cerebral infarction, coronavirus infection, COVID-19, pathogenetic mechanisms, systemic and focal immune hyperinflammation, endothelial dysfunction, renin-angiotensin-aldosterone system

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (ИМ) И COVID-19

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость проблемы острых и хронических цереброваскулярных заболеваний определяется существенным влиянием на такие важные демографические показатели, как заболеваемость и смертность населения. Инсульт остается второй ведущей причиной смерти (11,6% [10,8–12,2] от общего числа смертей), третьей причиной смерти и инвалидности (общий показатель). В общей популяции сохраняется рост заболеваемости и смертности от инсульта [1], причем происходит это преимущественно за счет увеличения числа случаев в наиболее молодых возрастных группах [2].

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) – инфекционно-опосредованного заболевания, вызванного коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом SARS-CoV-2, является одной из наиболее актуальных и социально

значимых проблем последних двух с половиной лет. После выявления первых случаев в Китае в декабре 2019 г. по состоянию на 22 февраля 2022 г. во всем мире было зарегистрировано более 426 миллионов случаев, включая более 5,8 миллиона смертей [3]. Хотя COVID-19 является в первую очередь легочным заболеванием, он также приводит к сердечным [4], дерматологическим [5], гематологическим [6], печеночным [7], почечным [8], неврологическим [9] осложнениям.

Острые цереброваскулярные симптомы остаются одними из наиболее серьезных неврологических осложнений, наблюдаемых у пациентов с COVID-19, и чаще встречаются у лиц с тяжелым течением, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, чем у нетяжелых или негоспитализированных пациентов [10]. Инсульты являются одним из наиболее часто регистрируемых случаев с частотой от 1–2,5% до 6% [11, 12]; они включают ишемический инсульт / инфаркт мозга (ИМ), внутримозговое кровоизлияние и церебральный венозный тромбоз, причем подавляющее большинство составляет ИМ, определяющий госпитализацию в отделение интенсивной терапии [13], повышающий риск летального исхода [14]. ИМ увеличивает тяжесть COVID-19 в 2,5 раза [15, 16].

Предполагаются общие патогенетические механизмы, которые могут обуславливать взаимное отягощение этих двух заболеваний, но они многофакторны и мало изучены. Понимание механизмов повреждения головного мозга (ГМ) при ИМ у пациентов с COVID-19 имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, так как может быть основой для разработки новых стратегий патогенетического лечения ИМ, профилактики постинсультного когнитивного расстройства, ассоциированного с COVID-19.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ проблемы ИМ и COVID-19 с выделением общих патогенетических механизмов этих заболеваний с акцентом на процессах фокального и системного воспаления, которые могли бы в перспективе стать потенциальными мишенями терапевтического воздействия для снижения риска и тяжести ИМ при COVID-19, снижения частоты и выраженности отсроченных проявлений ишемического и дегенеративного поражения головного мозга после ИМ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников (научных статей, клинических рекомендаций, включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, Scopus, РИНЦ). Проведен анализ 250 статей, посвященных проблемам патогенеза ИМ у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, 219 из них включены в данный обзор.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные патогенетические механизмы развития ИМ; роль фокального воспаления

Значимый вклад в решение проблемы повышения эффективности лечения ИМ внесло установление того, что понятие «церебральная ишемия» подразумевает динамический процесс с формированием ядра ИМ с некрозом клеток нервной ткани



и зоны, окружающей ядро (ишемической полутени / пенумбры), раннее восстановление кровотока в которой с помощью методов системного тромболизиса и тромб-экстракции способно прервать ишемический каскад последовательных событий, приводящих в течение 24 часов к апоптозу и некрозу клеток ГМ, расширению зоны ИМ [17, 18].

В последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях установлено дальнейшее увеличение размера ИМ спустя 24 часа – 7 суток от начала ишемического поражения ГМ независимо от восстановления проходимости кровоснабжающего сосуда [19–21]. Основным объяснением этому является иммунное воспаление в зоне, окружающей очаг ИМ, в которой в отсроченном периоде ИМ (спустя 24 часа и более) проявляют свои цитотоксические эффекты лейкоциты крови, рекрутируемые в мозг из ПК [22, 23]. В результате формируется дополнительная зона воспаления, которую назвали зоной «воспалительной полутени» («inflammatory penumbra»), сохранение жизнеспособности которой связывают со стратегией иммунной/противовоспалительной терапии ИМ [19, 24–26].

При ишемическом повреждении клеток ГМ высвобождаются молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns – DAMPs), под действием которых на клетках микроглии, эндотелиоцитах, макрофагах экспрессируются рецепторы неспецифического иммунного ответа (паттерн-распознающие рецепторы), такие как toll-like рецепторы «колокольного звона» (TLR-2 и TLR-4), NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors). Распознавая вещества, выделяемые при повреждении клеток мозга, эти рецепторы способствуют формированию в клетках провоспалительных инфламасом, таких как NLRP3 (NOD-подобные рецепторы, содержащие пириновый домен 3), – полипротеиновых комплексов, вовлеченных в активацию каспаз 1 и 5, что приводит к внутриклеточному процессингу и образованию зрелой активной формы интерлейкинов (ИЛ) 1 β и ИЛ-18 [27, 28]. Экспрессия toll- и NOD-подобных рецепторов приводит к активации сигнальных путей ядерных факторов NF- κ B, MAPK (mitogen-activated protein kinase), гипоксией-индуцированного фактора Hif-1, запускающих экспрессию генов и синтез провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли ФНО- α , хемокинов и их рецепторов клеток, молекул клеточной адгезии (vascular adhesion molecule-1 / VCAM-1) и межклеточной адгезии (intracellular adhesion molecule-1 / ICAM-1), P-selectin and E-selectin [29, 30]. Последние обеспечивают привлечение к очагу ишемии лейкоцитов из периферической крови (ПК).

Вышеперечисленные события происходят во всех составляющих нейроваскулярной единицы – клетках нервной ткани (микроглии, астроциты, нейроны) и эндотелии сосудов [31–33]. Основным фактором, индуцирующим и поддерживающим воспаление в ГМ при ИМ, считают активацию микроглии, которая в условиях гипоксии начинает продуцировать повышенное количество таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и другие хемокины, а также потенциально токсичные молекулы, включая активные формы кислорода (АФК) и простаноиды. Астроциты участвуют в иммунном ответе на ишемию, активируя провоспалительные гены и способствуя рекрутированию нейтрофилов посредством продукции хемокинов класса C-X-C [34, 35].

Вследствие выработки молекулярных факторов воспаления, в том числе металлопротеиназ (ММП), отмечается снижение экспрессии и стабильности протеинов

плотного соединения (tight junction proteins) между эндотелиоцитами, что обеспечивает повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усиление проникновения через ГЭБ клеток ПК (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов) в зону ишемии ГМ, а также усиление отека ГМ с нарастанием перфузионных нарушений в очаге ишемии [36, 37].

Привлечение лейкоцитов в область ишемического повреждения ГМ призвано обеспечить выведение клеточного детрита и восстановительные процессы в зоне ИМ [37], однако способно стимулировать дальнейшую гибель клеток нервной ткани, усугубляя ишемическое повреждение. Нейтрофилы являются одними из первых иммунных клеток, рекрутируемых в ишемизированный мозг. Нейтрофилы способствуют ишемическому повреждению, высвобождая протеазы, включая эластазу, металлопротеиназы (MMP9), катепсин G, активные формы кислорода и азота и воспалительный ИЛ-1 β , а также путем формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек, состоящих из нитей ядерной или митохондриальной ДНК, протеаз и цитотоксических гистонов [38–41].

Установлено, что ключевую роль в поддержании отсроченного воспаления играют лимфоциты крови, накапливаясь в центре и в краевых зонах ишемического очага уже в первые несколько часов после острой ишемии [42, 43]. Повреждающее действие Т-лимфоцитов в мозге обусловлено высвобождением провоспалительных медиаторов/цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа – ФНО- α , интерферона-гамма – ИФН- γ), а также цитотоксинов (перфоринов, гранзимов), которые не только непосредственно вызывают некроз, но способствуют распространенному апоптозу клеток мозга [44–47]. Была также выявлена роль субпопуляции TcR $\delta\gamma$ -клеток, продуцирующих провоспалительный ИЛ-17, в отсроченном повреждении мозга при ишемии, уровень этих клеток повышался в мозге экспериментальных животных к 3-му дню после острой ишемии, дефицит TcR $\delta\gamma$ -клеток приводил к значимому уменьшению размера ИМ [48]. Повреждающее действие Т-лимфоцитов при ИМ опосредуется также их вкладом в развитие оксидантного стресса, возможно, посредством высвобождения NADPH-oxidase типа 2 (NOx₂-derived superoxide) [49, 50].

Число проникших в мозг лимфоцитов достигает своего пика к 3-му дню от начала заболевания [51–53]. Однако примерно у половины пациентов спустя десятилетия после инсульта присутствуют активированные микроглия и астроциты, пенистые клетки и лимфоциты [54, 55]. Инсульт удваивает риск деменции [56], причем как факторы риска инсульта, так и повторный инсульт могут способствовать повышению риска деменции [57].

Передача сигналов TLR4 способствует aberrантному нейрогенезу, который вызывает снижение когнитивных функций после инсульта [58, 59], а провоспалительное состояние в крови через 2 дня после инсульта связано с последующим снижением когнитивных функций [60].

Современные представления о системном воспалении при ИМ

ИМ с локальным воспалением вызывает системный воспалительный ответ как типовой патологический процесс, характеризующийся воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, молекулярных и клеточных факторов крови с повышением температуры тела, уровней лейкоцитов, провоспалительных цитокинов в ПК, выработкой в печени белков острой фазы [61–64].



В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что инсульт-индуцированный системный воспалительный ответ при ИМ происходит с участием гуморальных факторов (провоспалительных цитокинов, белков острой фазы) и вегетативной нервной системы. Генерируемые мозгом DAMP и цитокины, продуцируемые на ранней стадии ишемического повреждения, попадают в большой круг кровообращения через нарушенные пути оттока: ГЭБ или ЦСЖ [65]. Экспрессия провоспалительных цитокинов происходит сразу после ИМ не только в ГМ, но и «системно» / на периферии. Так, в клинических исследованиях повышение уровней ряда провоспалительных цитокинов было выявлено в ПК, а при проведении экспериментальных исследований – в ПК, лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах), костном мозге, печени, легких [66, 67].

При экспериментальном инсульте этот иммунный ответ характеризовался повышением уровня цитокинов в сыворотке (ИЛ-6, ИФН- γ , CXCL1) и повышенной продукцией медиаторов воспаления в циркулирующих и селезеночных иммунных клетках (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2, CCL2 и CXCL2) в течение нескольких часов после ишемии [67, 68]. В первые 4–6 часов после экспериментального ИМ у мышей активированные клетки селезенки секретировали повышенное количество провоспалительных факторов – цитокинов и хемокинов. Позже – через 22 часа после ИМ – повышенное количество провоспалительных цитокинов секретировали Т-лимфоциты лимфатических узлов и ПК [67, 68].

Сопоставимые изменения можно наблюдать у пациентов, перенесших инсульт. ФНО- α и ИЛ-6 повышаются в ПК в начале инсульта (<24 часов) [69], а уровни ИЛ-6 в сыворотке коррелируют с тяжестью инсульта и неблагоприятным исходом [70].

Маркеры системного воспаления при ИНМК

Повышение уровней многих маркеров системного воспаления было связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний, развитием острого ИМ, тяжестью его клинических проявлений и исходов, хотя отмечалась противоречивость результатов различных исследований. Среди клеточных маркеров системного воспаления – число лейкоцитов ПК, которое повышалось у пациентов с атеросклерозом (АС) внутренней сонной артерии, дуги аорты, отражало нестабильность атеросклеротических бляшек (АСБ), указывало на риск инфаркта миокарда и ИМ [71], коррелировало с тяжестью течения и риском летального исхода [72].

У пациентов с ИМ отмечено повышение уровней ряда молекулярных маркеров – провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , sICAM-1, VCAM-1, E-селектина) [73, 74], которые коррелировали с тяжестью и размером ИМ, выраженностью неврологических нарушений [75]. Среди белковых маркеров наиболее хорошо изучена связь ИМ, тяжести течения и летальности с такими белками системного острофазового ответа, как фибриноген, сывороточный ферритин, альбумин, высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), прокальцитонин [74, 76, 77]. Повышение уровня hsCRP в сыворотке крови является независимым предиктором сосудистых событий при АС, в частности первого и повторного инсульта [78, 79]. В большинстве исследований установлена связь повышения уровня hsCRP с более тяжелым течением ИМ, летальностью, выраженностью функциональных нарушений через 3 месяца после ИМ [80–82].

■ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 К БОЛЕЕ ВЫСОКОМУ РИСКУ НЕЙРОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ

Особенности ИМ у пациентов с COVID-19; основные патогенетические механизмы поражения нервной системы

До 36,4% пациентов с COVID-19 имеют те или иные неврологические проявления, включая головную боль, энцефалопатию, энцефалит, спутанность сознания, головокружение, эпилептические приступы, атаксию, миопатию, особенно у пациентов, перенесших критическое состояние в отделении интенсивной терапии [83–86]. Встречаются также неврологические двигательные синдромы, такие как синдром Гийена – Барре [87], сенсорные нарушения, аносмия и гипогевзии (до 50% пациентов с COVID-19) [88], вестибуло-кохлеарные расстройства [89], когнитивное расстройство [90, 91]. Острые цереброваскулярные симптомы остаются одним из наиболее серьезных неврологических осложнений, наблюдаемых у пациентов с COVID-19 [92].

Обращают на себя внимание следующие эпидемиологические и клинические особенности ИМ у пациентов с COVID-19:

1. Риск инсульта был более чем в два раза выше у пациентов с COVID-19 по сравнению с людьми того же возраста, пола и этнической принадлежности: 82,6 случая на 100 000 человек по сравнению с 38,2 случая на 100 000 человек для тех, у кого нет диагноза COVID-19 [93].
2. В течение недели после диагностики COVID-19 в общей группе пациентов риск инсульта был в 3–6 раз выше, чем у пациентов без COVID-19; эти риски оставались высокими в течение как минимум месяца от начала инфекции [94].
3. У пациентов в возрасте 65 лет и старше наибольший риск инсульта отмечен в первые трое суток после постановки диагноза COVID-19 (он был в 10 раз выше, чем в контрольный период – за 7 дней и спустя 28 дней от установления диагноза). Наименьший риск инсульта имел место через 15–28 дней, когда он был на 9% выше, чем в контрольный период [95]. Временное увеличение риска инсульта сразу после инфекции не является чем-то абсолютно новым и наблюдается при гриппе, других респираторных инфекциях, опоясывающем лишае. Однако частота инсульта при COVID-19 значительно превышает таковую, например, при гриппе – в 7,6 раза [96].
4. Отмечена более высокая частота инсульта у молодых, ранее не переносивших инсульт лиц. Средний возраст участников составил в разных исследованиях 48 лет [94], 59 лет (SD 13) у пациентов с ИМ и COVID-19 в сравнении с 74 годами (SD 17) без инфекции [97]; 27% пациентов были моложе 50 лет [98].
5. Преобладал инсульт вследствие тромбоза крупных артерий. В исследовании Belani P. с соавт. (2020) количество пациентов, поступивших в больницу с инсультом вследствие тромбоза крупных артерий и COVID-19, было в 7 раз выше по сравнению с предыдущим годом [99, 100].
6. Отмечена повышенная частота криптогенного инсульта, который был связан со значительным риском ранней смертности [101].
7. У пациентов моложе 50 лет и без определенных ФР, а также у пациентов с криптогенным ИМ при COVID-19 клинические исходы были хуже, чем у пациентов с инсультом без инфекции [102].



В последнее время все чаще распознаются отсроченные или долгосрочные осложнения COVID-19. Их называют постковидным синдромом (post-COVID-19 syndrome) или персистирующим постковидным синдромом (persistent post-COVID syndrome – PPCS), в просторечии – «long COVID» («длительный COVID»). Несмотря на некоторые противоречия в подходах к диагностике, в последнее время пришли к мнению о том, чтобы определять постковидный синдром как состояния/последствия, которые продолжаются более 4 недель после первоначальной диагностики COVID-19 [103, 104]. Частота данного синдрома сильно различается: от примерно 10% в некоторых отчетах до одного когортного исследования, в котором 87% пациентов сообщили по крайней мере об одном стойком симптоме [105]. Основные проявления постковидного синдрома включают усталость, боли в суставах, в груди, сердцебиение, одышку, когнитивные нарушения и ухудшение качества жизни [106, 107].

Известно, что SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, первоначально связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который является для них рецептором и транспортером вируса в клетку-хозяина [108, 109]. Клетки многих органов и систем экспрессируют АПФ2, и, соответственно, многостороннее влияние коронавируса в большой мере связывают с ингибированием функции данного фермента. АПФ2 обнаружен в артериальных и венозных эндотелиальных, гладкомышечных клетках артерий, клетках большинства органов, включая головной мозг [110–112]. Экспрессия АПФ2 выявлена в эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей, в легких – преимущественно в альвеолярном эпителии 2-го типа [110, 113–116]. Считается, что более высокая экспрессия АПФ2 позволяет вирусу активнее внедряться в клетки и вызывать более глубокое и тяжелое повреждение органов-мишеней, как, например, ткани легких, где этот рецептор находится в больших количествах [117].

Неясно, какой вклад в развитие неврологических нарушений вносит прямое вторжение вируса в ЦНС (нейроинвазия); какие нарушения обусловлены косвенными эффектами, связанными с системными воспалительными реакциями, или сочетаниями этих механизмов [84].

Среди возможных механизмов прямого вторжения вируса в ЦНС (нейроинвазии) обсуждаются распространение по нервам к соответствующим ядрам и ЦНС, гематогенный путь с преодолением ГЭБ и другие. Было высказано предположение о том, что инвазия SARS-CoV-2 в ЦНС происходит вследствие ретроградной транспортировки по следующим нервам в ЦНС:

- обонятельным нервам, обонятельным луковицам (дизосмия считается предвестником COVID-19) [118];
- блуждающим нервам, которые иннервируют дыхательные пути, легкие, кишечник, к стволу ядру одиночного тракта [119, 120]. Отдельно обсуждается нейроинвазия через ось «кишечник – мозг». Эта связь частично осуществляется по энтеральной нейрональной сети, регулируемой блуждающим и симпатическим нервами. При этом учитывается значительное присутствие рецепторов АПФ2 в энтероцитах тонкой и толстой кишки [121];
- тройничным нервам, иннервирующим ротовую полость, к его ганглиям [122].

Кроме того, так называемая лимфатическая система, обеспечивающая функциональный лимфатический дренаж в ГМ, содержит обонятельные и шейные лимфатические сосуды, что может обеспечить прямой путь проникновения SARS-CoV-2 в ГМ [123]. Вирус в ЦНС может попадать гематогенным путем во время виремии

при пересечении ГЭБ или гемато-спинномозгового барьера в сосудистых сплетениях желудочков ГМ [124]. При этом SARS-CoV-2 может использовать клетки иммунной системы (макрофаги) для распространения по телу и проникновения через ГЭБ, т. е. так называемый механизм «троянского коня» [125]. В поддержку механизма нейровинвазии были опубликованы данные о выявлении у умерших пациентов с COVID-19 дегенерации аксонов и клеток ганглиев тройничного нерва, а также частиц SARS-CoV-2 при использовании комбинации анатомо-патологических исследований и метода ПЦР [122]. Попав в ГМ, SARS-CoV-2 через рецептор АПФ2 может связываться с клетками ГМ, инфицировать и разрушать как нейрональные, так и ненейрональные клетки [126, 127]. Активация микроглии может усиливать ее фагоцитарную активность в отношении синаптических структур и приводить к элиминации синапсов и последующей потере когнитивных функций [128].

С другой стороны, астроциты и микроглия высокочувствительны к системным провоспалительным стимулам, получая провоспалительные сигналы «с периферии», они продолжают индуцировать экспрессию провоспалительных генов, тем самым способствуя нейровоспалению и нейродегенерации [129, 130]. В некоторых исследованиях не удалось обнаружить SARS-CoV-2 в каких-либо образцах спинномозговой жидкости, что указывает на то, что нервная система может быть вовлечена через иммунные механизмы, а не через прямую вирусную инфекцию [127].

Развитие ИМ у пациентов с COVID-19 в первую очередь связывают с тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями COVID-19 [131]. Однако информация о механизмах взаимовлияния COVID-19 и ИМ ограничена; изучается ряд механизмов, которые включают системное и фокальное иммунное гипервоспаление, нейроваскулярную эндотелиальную дисфункцию, эндотелиит, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительный стресс, чрезмерную агрегацию тромбоцитов, гиперкоагуляцию [130, 132, 133].

Фокальное и системное воспаление при COVID-19

Усиленный иммунный ответ на инфекцию и воспаление считают ключевым фактором в патогенезе тяжелого течения COVID-19 и связанных с ним цереброваскулярных осложнений [133–136]. Основные представления об этом патогенетическом механизме заключаются в следующем. Первоначальное распознавание вируса происходит через эпителиальные клетки обонятельных и дыхательных путей инфицированного человека [136, 137]. Впоследствии в результате взаимодействия молекулярных паттернов, связанных с вирусным патогеном (PAMP) и повреждением клеток (DAMP), с мембранными и цитоплазматическими рецепторами их распознавания (TLR, NOD-подобными рецепторами NLR, лектиноподобным рецептором С-типа (CLR), цитоплазматическим ДНК-рецептором CDR) происходит активация провоспалительных сигнальных путей, выработка и высвобождение многих провоспалительных факторов и миграция иммунцитов [138, 139].

Это призвано ограничить распространение вируса с помощью рекрутированных нейтрофилов, макрофагов, естественных клеток-киллеров, Т/В-лимфоцитов и иммунных молекул [140]. Однако чрезмерная стимуляция выжившим коронавирусом иммунных клеток вызывает гиперактивацию воспалительных каскадов [141].

Предполагается, что клетки респираторного эпителия высвобождают первый набор цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [142], которые затем активируют дальнейшее накопление провоспалительных



макрофагов и моноцитов в альвеолах. Привлеченные моноциты и макрофаги являются еще одним источником цитокинов и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 с дополнительным рекрутированием иммунных клеток [142]. Острая тяжелая воспалительная реакция на респираторный дистресс, вызванный COVID, приводит к снижению уровня циркулирующих лимфоцитов, вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ) – гиперовоспалительному синдрому, который характеризуется гиперцитокинемией [143–146], смещает иммунную защиту в сторону естественных киллеров (NK) и циркулирующих макрофагов (синдром активации макрофагов), а также повышения нейтрофилов. В результате дисбаланса провоспалительных иммунных реакций со стимуляцией системного воспалительного ответа происходит увеличение числа нейтрофилов и лейкоцитов, воспалительных цитокинов, таких как TNF, интерферон- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18 и ИЛ-33, хемокинов (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3 и CCL5), так называемый цитокиновый шторм, который приводит к полиорганной дисфункции у пациентов в критическом состоянии [142].

Важную роль в развитии воспалительной реакции, как и при ИМ, играет семейство NOD-подобных рецепторов, в частности инфламмасомы, содержащие пириновый домен 3 (NLRP3), которые непосредственно активируются самим вирусом через небольшой вирусный белок [147]. Считается, что именно ИЛ-6 и инфламмасома NLRP3 являются основными иммунными компонентами, которые опосредуют воспалительный цитокиновый шторм во время инфекции COVID-19 [148–150]. Вирус SARS-CoV и его белковые компоненты могут пересекать ГЭБ и проникать в ЦНС, вызывая нейровоспаление [151]. Тяжесть симптомов, смертность от COVID-19 была связана с воспалительным изменением профиля цитокинов [152, 153] и других маркеров системного воспаления.

Маркеры системного воспаления при COVID-19

Патогномоничные признаки индуцированного воспаления у пациентов с COVID-19 проявляются периферическим нейтрофилезом в сочетании с выраженной лимфопенией [154]. У пациентов с COVID-19, с ИМ, а также при сочетании ИМ с COVID-19 отмечено увеличение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) [155–161]. Уровень hsCRP в сыворотке крови является еще одним надежным биомаркером системного воспаления; в когортном исследовании с участием 32 пациентов с ИМ и COVID-19 повышенный уровень CRP наблюдался более чем у 90% пациентов [162, 163]. Повышение уровней hsCRP, ИЛ-6, NLR было связано с неблагоприятным течением заболевания, необходимостью применения искусственной вентиляции легких, иммунной терапии и увеличением смертности у пациентов с COVID-19 [164–168].

Имеются данные о повышении уровня сывороточного ферритина, реагента острой фазы и биомаркера воспаления, у пациентов с COVID-19 и ИМ. Помимо своей роли в системном воспалении, сывороточный ферритин также является предиктором степени повреждения ЦНС у пациентов, что характеризуется его корреляцией с маркерами повреждения ГЭБ, такими как глутамат, ИЛ-6, MMP9 и клеточный фибронектин [169, 170].

Роль эндотелия в развитии неврологических осложнений COVID-19

В результате посмертных гистологических исследований установлено, что SARS-CoV-2 может инфицировать эндотелиальные клетки и вызывать эндотелиальную

дисфункцию и лимфоцитарный эндотелит в сердце, почках, легких, печени и подслизистых сосудах тонкой кишки [171], а также в ЦНС [172]. Имеются доказательства прямого влияния SARS-CoV-2 на развитие воспаления эндотелия как зависимым от АПФ2, так и независимым от АПФ2 образом. Было показано, что вирус способен к проникновению в эндотелиальные клетки сосудов путем прикрепления к белку АПФ2, что облегчает последующую инвазию [173, 174]. Вирус также может индуцировать активацию эндотелия за счет увеличения адгезии моноцитов, продукции оксида азота NO и усиленного фосфорилирования митоген-ассоциированной протеинкиназы p38 (MAPK), NF-κB и eNOS вследствие активации рецепторов TLR4. Полногеномный анализ подтверждает активацию оси TLR4/MAPK14/RELA/IL-1β в циркулирующих эндотелиальных клетках у пациентов с COVID-19 легкой и тяжелой степени [175]. Воспаление сосудов головного мозга может привести к remodelированию артерий со стенозированием/окклюзией или расширением мелких сосудов с последующим ишемическим или геморрагическим инсультом соответственно [176].

Эндотелий-управляемая активация системы коагуляции

COVID-19 способствует дисбалансу между рецепторами АПФ2 и ангиотензина II (AT-II), что вероятно приводит к усилению регуляции последних и выработке тромбоцитарного тканевого фактора (ТФ) в тромбоцитах и макрофагах и дальнейшему взаимодействию с фактором VII для активации внешней системы свертывания крови [177, 178]. Ранее также было отмечено, что повышенная экспрессия ТФ связана с образованием тромбов у пациентов с ишемическим инсультом [179, 180]. Исследование EPICOR, проведенное в 2015 г., показало, что у пациентов с повышенным ТФ удваивался риск инсульта [179]. Вопрос о том, влияет ли индуцированное воспалением образование ТФ на развитие внутричерепного тромбоза у пациентов с COVID, остается спорным.

Дефицит оксида азота

Оксид азота NO, высвобождаемый эндотелиоцитами, влияет на мозговое кровообращение за счет своего сосудорасширяющего действия и предотвращения адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к стенке сосуда, оба из которых играют облигатную роль в патогенезе инсульта [181]. Эндотелиопатия, связанная с SARS-CoV, приводит к подавлению синтазы оксида азота (NOS), что вызывает дефицит оксида азота [182]. На сегодняшний день существует мало исследований потенциальной роли NO в лечении и профилактике инсультов, связанных с COVID-19; однако есть данные, свидетельствующие о том, что NO также может иметь потенциальную пользу при легочных осложнениях COVID-19 [183].

Вирусиндуцированная дисфункция коагуляции у пациентов с COVID-19

Коагулопатия и тромбозы являются важным механизмом системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, различных сосудистых событий, в том числе ИМ [184, 185]. Коагуляция и тромбоз при COVID-19 ассоциированы с воспалением, могут начаться в легких и других инфицированных органах с эндотелиопатии, активации комплемента, прокоагулянтных эффектов ИЛ-6 [186].



Маркеры гиперкоагуляции при COVID-19

Дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом в пользу коагуляции проявлялся при COVID-19 увеличением уровня D-димера в крови [187–189], почти в 50% случаев уровень D-димера был повышен более чем в 5 раз по сравнению с нормальным диапазоном, был связан с тяжелым течением COVID-19 и летальностью [190, 191]. Уровни D-димера были значительно повышены у пациентов с церебральным венозным тромбозом, что было типично для пациентов молодого возраста [192, 193].

Биомаркером снижения фибринолиза является накопление фибриногена и продуктов деградации фибрина. У пациентов с COVID-19 выявлены более высокие уровни фибриногена в сравнении с лицами без COVID-19 [190]. Точно так же у пациентов с инсультом и COVID-19 отмечен повышенный уровень фибриногена в сыворотке крови [161, 194].

Важным является то, что повышенный риск тромбоза имеет место уже на ранних стадиях COVID-19, а нарушения коагуляции с повышением уровней D-димера и фибриногена могут быть обнаружены у пациентов с легким COVID-19. Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) признает этот уникальный феномен COVID-19-индуцированной коагулопатии и предлагает проводить мониторинг уровня тромбоцитов, D-димеров, протромбинового времени и фибриногена у пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации [187]. Есть много сообщений о ранних проявлениях COVID-19 с тромботическими событиями, что, как известно, привело к консенсусу в отношении начала антикоагулянтной терапии на раннем этапе заболевания, что позволяет снизить смертность от тяжелого COVID-19 [195].

Одним из предполагаемых механизмов гиперкоагуляции при COVID-19 является истощение запасов физиологических антикоагулянтов (протеины C, S, антитромбин), повышение уровня факторов свертывания крови и антифосфолипидных антител [184, 196–198].

Прогрессирование и уязвимость АСБ, вызванные воспалением

Помимо склонности к тромбозам, воспаление при COVID-19 приводит к активации АСБ. У пациентов с коронарной болезнью и COVID-19 в АСБ обнаружены воспалительные инфильтраты, Т-клетки, макрофаги и нейтрофилы, что приводит к истончению фиброзной капсулы, внутрибляшечным кровоизлияниям, нестабильности и уязвимости к разрыву АСБ [199, 200]. Как известно, протеолитические ферменты, такие как металлопротеиназы (ММП) и катепсин-цистеинпротеазы (КЦП), которые секретируются активированными при воспалении макрофагами, способствуют деградации внеклеточного матрикса, «ломкости» АСБ и потенциально могут привести к тромбоэмболии, определяющей развитие ИМ [201].

Описаны случаи ИМ у пациентов с COVID-19 с внутрисосудистым тромбом экстракраниального и интракраниального отделов внутренней сонной артерии с разрывом АСБ, связанным с воспалением, что подтверждалось повышенными уровнями воспалительных биомаркеров, таких как лактатдегидрогеназа, hsCRP, сывороточный ферритин, D-димеры и провоспалительные интерлейкины [202]. Хотя эти биомаркеры не являются специфическими для разрыва АСБ, есть данные, свидетельствующие о том, что металлопротеиназы (ММП), специфичные для разрыва АСБ, связаны с возникновением острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [203].

Другим предполагаемым механизмом, который может привести к прогрессированию АСБ у пациентов с инфекцией COVID-19, является нарушение опосредованного рецепторами захвата окисленных липопротеинов низкой плотности (оксЛПНП) макрофагами при воздействии провоспалительных стимулов и увеличении количества активных форм кислорода [204] вследствие гипоксии при COVID-19.

Гипоксия головного мозга

Возникающее при гипоксии ГМ усиление анаэробного метаболизма в митохондриях клеток может привести к церебральной вазодилатации, отеку, ишемии ГМ, что может необратимо повлиять на ГМ и когнитивные функции. Гипоксемия и системная гипотензия, вызванные в первую очередь критическим состоянием, опосредованным иммунным воспалительным ответом, могут вызывать гипоксическую/ишемическую энцефалопатию и вносить свой вклад в развитие ИМ, в основном на территориях водоразделов или проявляясь в виде кортикального ламинарного некроза [205]. Кроме того, длительная гипоксемия и дыхательная недостаточность были связаны с церебральными микрокровоизлияниями и/или лейкоэнцефалопатией [206].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дефицита АПФ2 в ЦНС при COVID-19 и ИМ

Как известно, АПФ осуществляет конверсию ангиотензина I (AT-I) в биологически активный октапептид – AT-II, модулирующий множественные патологические эффекты на сердечно-сосудистую систему и другие органы и ткани посредством взаимодействия с рецептором AT-I. В свою очередь АПФ2 играет ключевую роль в нивелировании негативных эффектов, обусловленных повышением активности АПФ и избыточной продукцией AT-II. Функции АПФ2 заключаются в деградации AT-II с образованием ангиотензина 1-7 (AT 1-7). Именно AT 1-7 является основным контрагентом AT-II, реализуя противоположные его действию протективные эффекты посредством взаимодействия с Mas-рецепторами органов и тканей (вазодилатирующий, противовоспалительный и антиатерогенный) [207].

Рецепторы Mas распределены по всему мозгу, включая продолговатый и передний мозг, которые связаны с регуляцией сердечно-сосудистой системы, а также гиппокамп, миндалину, антеродорсальное таламическое ядро, кору и подъязычное ядро [208]. Стимуляция и продукция Ang II в ГМ активирует провоспалительный путь NF-κB и выработку супероксида путем активации NADPH-оксидазы [209]. При COVID-19 и ИМ эндоцитоз частиц SARS-CoV-2 подавляет активный АПФ2, снижает образование AT 1-7 и увеличивает уровень Ang II, что может вносить вклад в усиление каскада постишемического воспаления, клеточный апоптоз и некроз, что приводит к дисфункции эндотелия, отеку мозга и повреждению нейронов, к развитию ИМ большого объема. Повышенная выработка активных форм кислорода также способствует повреждению ткани мозга, которая насыщена полиненасыщенными жирными кислотами [210]. Повышение активности классического пути РААС в ГМ связано с нарушением высших функций мозга, таких как память и познание [211–213]. Кроме того, нарушение оси АПФ – Ang II – AT1R способствует быстрому повышению АД, что увеличивает риск нарушений мозгового кровообращения [214, 215].



■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем обзоре приведен анализ литературных данных, касающихся развития ИМ у пациентов с COVID-19, с акцентом на общности основных патогенетических механизмов, важности процессов фокального и системного воспаления. Выявлена двунаправленная взаимоотягощающая связь между COVID-19 и ИМ. Пациенты с COVID-19 имеют более высокий риск ИМ, более тяжелого течения и смертности от ИМ, а ИМ, в свою очередь, утяжеляет течение COVID-19. При этом реакция организма, центральной нервной системы на вирус SARS-CoV-2 в значительной степени совпадает с патофизиологическими процессами, связанными с ИМ.

Коронавирусная инфекция COVID-19 может выступать как триггер развития ИМ (системный воспалительный ответ, активация эндотелия, повышение проницаемости ГЭБ, преактивация нейроглии), фактор риска и этиопатогенеза (коагулопатия, повышенное тромбообразование и тромбоэмболия, повышение активности АСБ, неконтролируемое повышение/снижение АД), а также как фактор, усугубляющий ишемическое поражение ГМ, определяющий расширение очага ИМ, способствующий долговременной отсроченной воспалительной реакции с хронизацией ишемии ГМ, развитием когнитивных и других расстройств.

Ведущим механизмом реализации всех этих патологических процессов с развитием ИМ является иммунное воспаление, которое вероятно достигает наибольшей значимости через 3–7 дней от начала заболевания, что объясняет наиболее высокий риск ИМ у пациентов с COVID-19 именно в эти сроки.

Наиболее значимым этиологическим фактором развития ИМ при COVID-19, по всей видимости, является тромбоз/тромбоэмболия на фоне COVID-19-ассоциированной дисфункции эндотелия / эндотелиита, коагулопатии, гиперкоагуляции. Это определяет частоту ИМ у пациентов с COVID-19 молодого возраста, без предшествующих сосудистых факторов риска, с преобладанием тромбозов крупных артерий (например, экстра- и интракраниальных отделов ВСА), а также криптогенных ИМ, которые с учетом их тяжести и высокой летальности, скорее всего, являются следствием так называемой криптогенной эмболии (кардиальной или артерио-артериальной).

Воспаление как один из основных патогенетических механизмов развития патологического процесса при COVID-19 может усиливать фокальное воспаление при ИМ, которое является важным звеном ишемического каскада, тем самым усугубляя состояние очага ИМ. Дисфункция эндотелия / эндотелиит, нарушение проницаемости ГЭБ с усиленным рекрутированием молекулярных (цитокины) и клеточных (нейтрофилы, лимфоциты) факторов воспаления не могут не ухудшить состояние зоны ИМ, будут способствовать ее расширению, пролонгированию ишемического поражения, развитию постинсультного когнитивного расстройства.

Помимо выраженности системного воспалительного ответа, при развитии неврологических осложнений COVID-19 определенное значение, очевидно, имеет способность SARS-CoV-2 к нейроинвазии. Вирус подавляет активный АПФ2, снижает образование AT 1-7 и увеличивает уровень Ang II в клетках ГМ, что может вносить вклад в усиление клеточного апоптоза и некроза, что приводит к дисфункции эндотелия, отеку мозга, развитию ИМ большего объема. Повышенная выработка активных форм кислорода при этом также способствует повреждению ткани мозга.

Гипоксемия и системная гипотензия, особенно у пациентов в критическом состоянии, могут вызывать гипоксическую/ишемическую энцефалопатию и вносить свой

вклад в развитие ИМ, в основном на территориях водоразделов или проявляясь в виде кортикального ламинарного некроза, церебральных микрокровоизлияний и/или лейкоэнцефалопатии.

Целью нашего исследования не являлся анализ данных патофизиологии персистирующего постковидного синдрома («long COVID»), но следует отметить, что его развитие также связывают с персистирующими аберрантными воспалительными реакциями, задержкой в разрешении воспаления в легких, других органах, в том числе в ГМ, системным воспалением [216].

Важная роль патологических проявлений иммунного воспаления определяет необходимость применения терапевтических стратегий, направленных на их коррекцию у пациентов с ИМ при COVID-19. Ранее изучалась эффективность при ИМ таких лекарственных средств с противовоспалительной активностью, как препарат с анти-ICAM1 активностью (энлимомаб), миноциклина, натализумаба [217]. Известны иммуномодулирующие препараты, которые могут оказаться полезными при ИМ у пациентов с COVID-19, например финголимод – модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата, который определяет снижение уровня лимфоцитов, лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, уменьшение выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани, был одобрен FDA для лечения рассеянного склероза [218]. Имеются также многообещающие данные для антагонистов рецепторов ИЛ-1, которые уменьшают размер инсульта [219]. Определенные перспективы в лечении ИМ у пациентов с COVID-19, а также с постковидным синдромом могут иметь методы клеточной терапии с применением биологических клеточных продуктов. В то же время противовоспалительные стратегии в лечении ИМ вообще и при COVID-19 в особенности требуют дальнейшего изучения, анализа имеющихся данных, разработки новых лекарственных средств и технологий, изучения и использования противовоспалительных свойств хорошо известных и применяемых препаратов.

■ ВЫВОДЫ

1. Общие патогенетические механизмы развития ИМ и COVID-19 включают системное и фокальное иммунное гипервоспаление, нейроваскулярную эндотелиальную дисфункцию, эндотелиит, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс, чрезмерную агрегацию тромбоцитов, гиперкоагуляцию, которые могут значительно влиять на исходы ИМ при COVID-19. Выявлена двунаправленная взаимоотношающаяся связь между COVID-19 и ИМ.
2. Коронавирусная инфекция COVID-19 может выступать как триггер, фактор риска и этиопатогенеза, а также фактор, усугубляющий ишемическое поражение ГМ, определяющий расширение очага ИМ, способствующий долговременной отсроченной воспалительной реакции с хронизацией ишемии ГМ, развитием когнитивных и других расстройств.
3. Возможность развития ИМ при COVID-19 следует предполагать всегда, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания, что требует динамического неврологического наблюдения за пациентами, проведения визуализации ГМ (МРТ/КТ), его кровоснабжающих сосудов, электроэнцефалографии для своевременного выявления острого нарушения мозгового кровообращения, эпилептического (бессудорожного) статуса, тромбозов артерий.



4. Требуется коррекция артериальной гипертензии, раннее назначение антикоагулянтной терапии (с учетом действующих клинических протоколов по диагностике и лечению ИМ и COVID-19).
5. С учетом вероятного взаимоотношения ИМ и COVID-19 требуется разработка и применение стратегий, направленных на активную коррекцию патологических иммунных реакций у пациентов с ИМ при COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20:795–820.
2. Merel S. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology.* 2019;92(21):e2444–e2454.
3. Hopkins J. COVID-19 Dashboard by the Center for Science and Engineering. 2021. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. Liu P.P. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020;142(1):68–78.
5. Sachdeva M. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75–81.
6. Henry B.M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–1028.
7. Agarwal A. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):263–265.
8. Su H. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227.
9. Whittaker A., Anson M., Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14–22.
10. Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1549.e3–1549.e7.
11. Ellul M.A. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767–83.
12. Yaghi S. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke.* 2020;51:2002–11.
13. Qin C. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–8.
14. Qureshi A.I. Acute ischemic stroke and COVID-19: an analysis of 27 676 patients. *Stroke.* 2021;52(3):905–912.
15. Markus H.S., Brainin M. COVID-19 and stroke – a global world stroke organization perspective. *Int J Stroke.* 2020;15:361–4. doi: 10.1177/1747493020923472
16. Aggarwal G., Lippi G., Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;15:385–9. doi: 10.1177/1747493020921664
17. Manning N.W. Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion. *Stroke.* 2014;45(2):640–644.
18. Smith W.S. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004;15(1):pt. 2:S3–S12.
19. Liesz A. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain.* 2011;134:704–720.
20. Zhu Z. Combination of the immune modulator fingolimod with alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial. *Circulation.* 2015;132:1104–1112.
21. Fu Y. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:18315–18320.
22. Chamorro A. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:401–410.
23. Brait V.H. Importance of t lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:598–611.
24. Gauberti M., De Lizarrondo S.M., Vivien D. The "inflammatory penumbra" in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence. *European Stroke Journal.* 2016;1(1):20–27.
25. Gauberti M. Ultra-sensitive molecular mri of vascular cell adhesion molecule-1 reveals a dynamic inflammatory penumbra after strokes. *Stroke.* 2013;44:1988–1996.
26. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4):661–670.
27. Denes A. AIM2 and NLRP4 inflammasomes contribute with ASC to acute brain injury independently of NLRP3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;Mar 31;112(13):4050–5.
28. Xu Q. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation.* 2021;18:123.
29. Yilmaz G., Granger D.N. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *Neuromol Med.* 2010;12(2):193–204.
30. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(6):397–411.
31. Thornton P. Interleukin-1-induced neurotoxicity is mediated by glia and requires caspase activation and free radical release. *Journal of Neurochemistry.* 2006;98:258–266.
32. Gabryel B., Trzeciak H.J. Role of astrocytes in pathogenesis of ischemic brain injury. *Neurotoxicity research.* 2001;3:205–221.
33. Denes A. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Immun.* 2010;24:708–723.
34. Gelderblom M. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood.* 2012;120(18):3793–3802.
35. Zamanian J.L. Genomic analysis of reactive astrocytosis. *J Neurosci.* 2012;32(18):6391–6410.
36. Liu W. Normobaric hyperoxia attenuates early blood-brain barrier disruption by inhibiting MMP-9-mediated occludin degradation in focal cerebral ischemia. *J Neurochem.* 2009;108:811–820.
37. Marsh B.J., Williams-Karnesky R.L., Stenzel-Poore M.P. Toll-like receptor signaling in endogenous neuroprotection and stroke. *Neuroscience.* 2009;158:1007–1020.
38. Allen C. Neutrophil cerebrovascular transmigration triggers rapid neurotoxicity through release of proteases associated with decondensed DNA. *J Immunol.* 2012;189(1):381–392.
39. Garcia-Bonilla L. Inducible nitric oxide synthase in neutrophils and endothelium contributes to ischemic brain injury in mice. *J Immunol.* 2014;193(5):2531–2537.

40. Kim S.W. Neutrophil extracellular trap induced by HMGB1 exacerbates damages in the ischemic brain. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):94.
41. Stowe A.M. Neutrophil elastase and neurovascular injury following focal stroke and reperfusion. *Neurobiol Dis.* 2009;35(1):82–90.
42. Jander S. Lymphocytic infiltration and expression of intercellular adhesion molecule-1 in photochemically induced ischemia of the rat cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15:42–51.
43. Brait V.H. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived superoxide. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30:1306–17.
44. Yilmaz G. Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. *Circulation.* 2006;113:2105–2112.
45. Arumugam T.V., Granger D.N., Mattson M.P. Stroke and T-cells. *Neuromolecular Med.* 2005;7:229–42.
46. Harrison D.G. Is hypertension an immunologic disease? *Curr Cardiol Rep.* 2008;10:464–9.
47. Barry M., Bleackley R.C. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:401–9.
48. Shichita T. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med.* 2009;15:946–950.
49. Iadecola C. Delayed reduction of ischemic brain injury and neurological deficits in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene. *J Neurosci.* 1997;17:9157–64.
50. Iadecola C. Increased susceptibility to ischemic brain injury in cyclooxygenase-1-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:1436–41.
51. Gelderblom M. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke.* 2009;40:1849–1857.
52. Shichita T. Post-ischemic inflammation in the brain. *Front Immunol.* 2012;3:132–139.
53. Stevens S.L. The use of flow cytometry to evaluate temporal changes in inflammatory cells following focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res.* 2002;932:110–9.
54. Doyle K.P. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *J Neurosci.* 2015;35(5):2133–2145.
55. Mena H., Cadavid D., Rushing E.J. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta Neuropathol.* 2004;108(6):524–530.
56. Kuźma E. Stroke and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1416–1426.
57. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):248–258.
58. Cuartero M.I. Abolition of aberrant neurogenesis ameliorates cognitive impairment after stroke in mice. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1536–1550.
59. Caso J.R. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *Circulation.* 2007;115(12):1599–1608.
60. Tsai A.S. A year-long immune profile of the systemic response in acute stroke survivors. *Brain.* 2019;142(4):978–991.
61. McCall B.W., Allan S.M., Rothwell N.J. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience.* 2009;158(3):1049–1061.
62. Kazmierski R. Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression. *Wiad Lek.* 2001;54:143–151.
63. Boysen G., Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke.* 2001;32:413–417.
64. Schwab S., Ye L., Cai R., Yang M., Qian J., Hong Z. Reduction of the systemic inflammatory induced by acute cerebral infarction through ultra early thrombolytic therapy. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2015;10:1493–1498.
65. Bower N.L., Hogan B.M. Brain drains: new insights into brain clearance pathways from lymphatic biology. *J Mol Med.* 2018;96(5):383–390.
66. Famakin B.M. The Immune Response to Acute Focal Cerebral Ischemia and Associated Post-stroke Immunodepression: A Focused Review. *Aging and Disease.* 2014;5:307–326.
67. Offner H. Experimental Stroke Induces Massive, Rapid Activation of the Peripheral Immune System. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2006;26:654–665.
68. Chapman K.Z. A rapid and transient peripheral inflammatory response precedes brain inflammation after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(11):1764–1768.
69. Ferrarese C. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19(9):1004–1009.
70. Basic Kes V. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke and their relation to early neurological deficit and stroke outcome. *Clin Biochem.* 2008;41(16–17):1330–1334.
71. Minić G.A. Leucocyte count indicates carotid plaque instability in stroke patients. *Vojnosanit. Pregl.* 2016;73(6):515–525.
72. Boehme A.K. Persistent leukocytosis-is this a persistent problem for patients with acute ischemic stroke? *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014;23(7):1939–1943.
73. Emsley H.C.A. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2003;139(1/2):93–101.
74. Bonaventura A. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(12). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187767/>
75. Rodriguez-Yanez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr. Opin. Neurol.* 2008;21(3):353–357.
76. Danesh J. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005;294(14):1799–1809.
77. del Zoppo G.J. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40(5):1687–1691.
78. Elkind M.S.V. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study. *Stroke.* 2014;45(3):707–716.
79. Kaptoge S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132–140.
80. Van Gilder R.L. C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis. *J. Clin. Neurosci.* 2014;21(4):547–553.
81. Li Y.M., Liu X.Y. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2015;352(1/2):68–73.
82. Ridker P.M.A. Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(6):712–723.
83. Mao L. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN electron.* 2020;77(6):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
84. Sarubbo F. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: a new challenge for neuroscience. *Brain Behav Immun Health.* 2022;19:100399. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100399
85. Liu K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80(6):14–18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005
86. Rossi A.P. Intermuscular adipose tissue as a risk factor for mortality and muscle injury in critically ill patients affected by COVID-19. *Front Physiol.* 2021;May 6;12:651167. doi: 10.3389/fphys.2021.651167



87. Ellul M.A. Neurological associations of COVID-19. *Lancet neurol.* 2020;19(9):767–783. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
88. Butowt R., von Bartheld C.S. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist.* 2021;Dec 27(6):582–603. doi: [10.1177/1073858420956905](https://doi.org/10.1177/1073858420956905)
89. Fancello V. SARS-CoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular Disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211027373. doi: [10.1177/20587384211027373](https://doi.org/10.1177/20587384211027373)
90. Rousseau A. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. *Ann. Intensive Care.* 2021;Jul 29;11(1):118. doi: [10.1186/s13613-021-00910-9](https://doi.org/10.1186/s13613-021-00910-9)
91. Nabavi N. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020;370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>
92. Bridwell R. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1549.e3–1549.e7. doi: [10.1016/j.ajem.2020.05.024](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024)
93. Tian Ming Tu. Acute Ischemic Stroke During the Convalescent Phase of Asymptomatic COVID-2019 Infection in Men. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e217498. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.7498](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7498)
94. Katsoularis I. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* 2021;14–20;398(10300):599–607. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5)
95. Yang Q. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke among Medicare beneficiaries aged 65 years or older: self-controlled case series study. *Neurology.* 2022;98(8). doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013184>
96. Merkler A.E. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020;Jul 2:77(11):1–7. doi: [10.1001/jama.2020.2730](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2730)
97. Majidi S.F.J. Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings. *Stroke.* 2020;51(9):2656–2663. doi: [10.1161/STROKEAHA.120.030397](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030397)
98. Taylor B.E.S. Outcomes and spectrum of major neurovascular events among COVID-19 patients: a 3center experience. *Neurosurg Open.* 2020;1:okaa008. doi: [10.1093/neuopn/okaa008](https://doi.org/10.1093/neuopn/okaa008)
99. Johanna T.F., Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Rapid Review. Lancet Neurol.* 2020;19(9):713–715. doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30272-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30272-6)
100. Belani P. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1361–1364. doi: [10.3174/ajnr.A6650](https://doi.org/10.3174/ajnr.A6650)
101. Ramos-Araque M.E. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurology.* 2021;43. doi: [10.1186/s12883-021-02075-1](https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-1)
102. Siegler J.E. Falling stroke rates during COVID19 pandemic at a Comprehensive Stroke Center: cover title: falling stroke rates during COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104953. doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104953](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104953)
103. Datta S.D. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA.* 2020;324(22):2251–2252. doi: [10.1001/jama.2020.22717](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717)
104. Greenhalgh T. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:3026. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
105. Carfi A. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi: [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603)
106. Halpin S.J. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013–1022. doi: [10.1002/jmv.26368](https://doi.org/10.1002/jmv.26368)
107. Cai X. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(10):1030–1039. doi: [10.1016/j.jagp.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.003)
108. Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454. doi: [10.1038/nature02145](https://doi.org/10.1038/nature02145)
109. Lan J. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581:215–220. doi: [10.1038/s41586-020-2180-5](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5)
110. Hamming I. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–37. doi: [10.1002/path.1570](https://doi.org/10.1002/path.1570)
111. Li F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. *Antiviral Res.* 2013;100:246–54. doi: [10.1016/j.antiviral.2013.08.014](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.014)
112. Hikmet F. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16:e9610. doi: [10.15252/msb.20209610](https://doi.org/10.15252/msb.20209610)
113. Hou Y.J. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell.* 2020;182:429–446.e14. doi: [10.1016/j.cell.2020.05.042](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042)
114. Lee I.T. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs. *Nat Commun.* 2020;11:5453. doi: [10.1038/s41467-020-19145-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19145-6)
115. Chen Y. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;17(525):135–140. doi: [10.1016/j.bbrc.2020.02.071](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071)
116. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280.e8. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
117. Paz Ocaranza M. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:116–129. doi: [10.1038/s41569-019-0244-8](https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8)
118. Mao X.Y., Jin W.L. The COVID-19 pandemic: consideration for brain infection. *Neuroscience.* 2020;437:130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.044>
119. Naeimi R., Ghasemi-Kasman M. Update on cerebrovascular manifestations of COVID-19. *Neural Sci.* 2020;41(12):3423–3435. doi: [10.1007/s10072-020-04837-0](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04837-0)
120. Audrit K.J. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases. *Cell Tissue Res.* 2017;367(3):571–590. doi: [10.1007/s00441-016-2559-7](https://doi.org/10.1007/s00441-016-2559-7)
121. Zhang H. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis.* 2020;96:19–24. doi: [10.1016/j.ijid.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.027)
122. Meinhardt J. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168–175. doi: [10.1038/s41593-020-00758-5](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5)
123. Bostancıklıoğlu M. SARS-CoV-2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020;87:122–123. doi: [10.1016/j.bbi.2020.04.080](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.080)
124. Alam S.B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2348–60. doi: [10.1111/ene.14442](https://doi.org/10.1111/ene.14442)
125. Abassi Z. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe? *Front Immunol.* 2020;5(11):1312. doi: [10.3389/fimmu.2020.01312](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01312)
126. Crunfli F. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *Med Rvix.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464>

127. Scheidl E. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: a case report and review of recent literature. *J Perip Nervous Syst.* 2020;25(2):204–7. doi: 10.1111/jns.12382
128. Paolicelli R.C. TDP-43 depletion in microglia promotes amyloid clearance but also induces synapse loss. *Neuron.* 2017;95:297–308. doi: 10.1016/j.neuron.2017.05.037
129. Murta V. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 impact on the central nervous system: are astrocytes and microglia main players or merely bystanders? *ASN Neuro.* 2020;12:1759091420954960. doi: 10.1177/1759091420954960
130. Najjar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0
131. Bikkeli B. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
132. Spence J.D. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–8. doi: 10.1159/000509581
133. Gupta A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
134. Adamczyk-Sowa M. Neurological symptoms as a clinical manifestation of COVID-19: implications for internists. *Pol Arch Intern Med.* 2021;29:131(1):54–62. doi: 10.20452/pamw.155
135. Lindan C.E. COVID-19: a primer for Neuroradiologists. *Neuroradiology.* 2020;62:647–8. doi: 10.1007/s00234-020-02437-5
136. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
137. South K. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke.* 2020;15:722–32. doi: 10.1177/1747493020943815
138. Yazdanpanah F. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sci.* 2020;1(256):117900. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117900
139. Patel S.K. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol.* 2014;24(5):227. doi: 10.3389/fphys.2014.00227
140. Daly J.L. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861–865. doi: 10.1126/science.abd3072
141. Wenzel U. Immune mechanisms in arterial hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):677–686. doi: 10.1681/ASN.2015050562
142. Soy M. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of antiinflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085–94. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
143. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
144. Agbuduwe C., Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: from cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020;105(5):540–6. doi: 10.1111/ejh.13491
145. Bindoli S. The amount of cytokine-release defines different shades of SARS-CoV-2 infection. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(11):970–6. doi: 10.1177/153537022092896
146. Soy M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* 2020;6:1–12. doi: 10.1007/s00296-020-04636-y
147. Chen I-Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol.* 2019;10:50. doi: 10.3389/fmicb.2019.00050
148. Paniri A., Akhavan-Niaki H. Emerging role of IL-6 and NLRP3 inflammasome as potential therapeutic targets to combat COVID-19: role of lncRNAs in cytokine storm modulation. *Life Sci.* 2020;257:118114. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118114
149. Zhou Z. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):883–890. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
150. Qin C. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–8. doi: 10.1093/cid/ciaa248
151. Zubair A.S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
152. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
153. Magro C., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. 2020;220:1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.00
154. Zhao Q. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;96:131–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.086
155. Xia X. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020;40(3):333–6. doi: 10.12122/j.jissn.1673-4254.2020.03.06
156. Zhang Z.L. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(6):441–7. doi: 10.1080/00365513.2020.1768587
157. Zhang J. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine.* 2017;96(45):e8624. doi: 10.1097/MD.00000000000008624
158. Nguyen V.A. Acute routine leukocyte and neutrophil counts are predictive of poststroke recovery at 3 and 12 months poststroke: an exploratory study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(9):844–55. doi: 10.1177/1545968320948607
159. Avula A. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115–9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
160. Tunç A. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J Clin Neurosci.* 2020;77:227–9. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.018
161. Beyrouti R. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:889–91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586
162. Agarwal S. Acute stroke care in a New York City comprehensive stroke center during the COVID-19 pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(9):105068. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105068
163. Yaghi S. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke.* 2020;51(7):2002–11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
164. Liu Y-P. Combined use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CRP to predict 7-day disease severity in 84 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med.* 2020;8(10):635. doi: 10.21037/atm-20-2372
165. Liu Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;18(1):206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0



166. Shang W. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;Jun 2:10.1002/jmv.26031. doi: 10.1002/jmv.26031
167. Herold T. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):128–136. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
168. Toniati P. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
169. Zhang Z.L. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(6):441–447. doi: 10.1080/00365513.2020.1768587
170. Millán M. Biological signatures of brain damage associated with high serum ferritin levels in patients with acute ischemic stroke and thrombolytic treatment. *Dis Markers.* 2008;25:181–8. doi: 10.1155/2008/380356
171. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;2:395(10234):1417–1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
172. Paniz-Mondolfi A. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699–702. doi: 10.1002/jmv.25915
173. Ni W. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0
174. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038–3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623
175. Zhangjing M. A human pluripotent stem cell-based model of SARS-CoV-2 infection reveals an ACE2-independent inflammatory activation of vascular endothelial cells through TLR4. *Stem Cell Reports.* 2022;17(3):538–555. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.01.015
176. Nawabi J. Clinical and imaging characteristics in patients with SARS-CoV-2 infection and acute intracranial hemorrhage. *J Clin Med.* 2020;9(8):2543. doi: 10.3390/jcm9082543
177. Di Nicolantonio J.J., McCarty M. Thrombotic complications of COVID-19 may reflect an upregulation of endothelial tissue factor expression that is contingent on activation of endosomal NADPH oxidase. *Open Heart.* 2020;7(1):e001337. doi: 10.1136/openhrt-2020-001337
178. Bautista-Vargas M., Bonilla-Abadía F., Cañas C.A. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):479–483. doi: 10.1007/s11239-020-02172-x
179. Iacoviello L. Circulating tissue factor levels and risk of stroke. *Stroke.* 2015;46(6):1501–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008678
180. Previtali E. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011;9(2):120–38. doi: 10.2450/2010.0066-10
181. Cosentino F. Endothelial dysfunction and stroke. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38(2):S75–8.
182. Åkerström S. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology.* 2009;395(1):1–9. doi: 10.1016/j.virol.2009.09.007
183. Martel J. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect.* 2020;22:168–71. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.002
184. Zhang Y. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
185. Markus H.S., Brainin M. COVID-19 and stroke—a global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke.* 2020;15(4):361–4. doi: 10.1177/1747493020923472
186. Goshua G. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. 2020;7(8):e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
187. Thachil J. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810
188. Thachil J. All those D-dimers in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):2075–2076. doi: 10.1111/jth.14939
189. Medcalf R.L., Keragala C.B., Myles P.S. Fibrinolysis and COVID-19: a plasmin paradox. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2118–2122. doi: 10.1111/jth.14960
190. Lodigiani C. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
191. Yao Y. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care.* 2020;8:49. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z
192. Cavalcanti D.D. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1370–1376. doi: 10.3174/ajnr.A6644
193. Klein D.E. Cerebral venous thrombosis: a typical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104989. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989
194. Oxley T.J. Large vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
195. Tang N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817
196. Zhang Y. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):580–586. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9
197. Aubignat M., Godefroy O. COVID-19 and ischemic stroke: should we systematically look for lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies? *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):505–506. doi: 10.1016/j.neuro.2020.05.001
198. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2529–2543. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1
199. Pereira M.P., Lima E.G., Serrano Junior C.V. Viral infections and atherothrombosis: another caution in the wake of COVID-19? *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2020;66:366–9.
200. Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* 2015;278(5):483–93. doi: 10.1111/joim.12406
201. Camaré C. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol.* 2017;12:18–34. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.007
202. Mohamud A.Y. Intraluminal carotid artery thrombus in COVID-19: another danger of cytokine storm? *Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):1677–1682. doi: 10.3174/ajnr.A6674
203. Ueland T. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J Infect.* 2020;81(3):e41–e43. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
204. Schonrich G., Raftery M.J., Samstag Y. Devilishly radical NETWORK in COVID-19: oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020;77:100741. doi: 10.1016/j.bjor.2020.100741
205. Fan S. Neurological manifestations in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Front Neurol.* 2020;11:806. doi: 10.3389/fneur.2020.00806

206. Agarwal S. Cerebral microbleeds and leukoencephalopathy in critically ill patients with COVID-19. *Stroke*. 2020;51(9):2649–2655. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030940
207. Tipnis S.R. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43):33238–43. doi: 10.1074/jbc.M002615200
208. Regenhardt R.W. Centrally administered angiotensin-(1-7) increases the survival of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2014;99(2):442–53. doi: 10.1113/expphysiol.2013.075242
209. Peña Silva R.A. Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging. *Stroke*. 2012;43(12):3358–63. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.667063
210. Kaushik P. Cross-talk between key players in patients with COVID-19 and ischemic stroke: a review on neurobiological insight of the pandemic. *Mol Neurobiol*. 2020;57:4921–4928. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02072-4>
211. Gironacci M.M. The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: a translational approach. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132:1021–38. doi: 10.1042/CS20180189
212. Wang H. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10022–10034. doi: 10.18632/aging.103335
213. Peña Silva R.A., Chu Y., Miller J.D. Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging. *Stroke*. 2012;43(12):3358–3363. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.667063
214. Jiang T. ACE2-ang-(1-7)-mas axis in brain: a potential target for prevention and treatment of ischemic stroke. *Curr Neuroparmacol*. 2013;11:209–17. doi: 10.2174/1570159X11311020007
215. Huang S. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res*. 2020;43:824–31. doi: 10.1038/s41440-020-0485-2
216. Saurabh Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature Immunology*. 2022;23:194–202.
217. Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2777–2788.
218. Kappos L. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494
219. Emsley H.C. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1366–1372. doi: 10.1136/jnnp.2004.054882