

УДК 616.831-08-036.82

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218243>

Тріщинська М.А., Кононов О.Є., Бельська І.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Патогенетично обґрунтована профілактика цереброваскулярних захворювань у хворих із коронавірусною інфекцією

Резюме. У статті висвітлені основні патогенетичні механізми розвитку тромбозів, як артеріальних, так і венозних, у пацієнтів з COVID-19. Ускладнення, що розвиваються у таких пацієнтів, мають вкрай важливе значення у випадку наявності судинних факторів ризику, що значуще підвищує ризик розвитку таких судинних подій, як гострий ішемічний інсульт. Механізм тромбофілії у хворих на COVID-19 включає пряму активацію факторів згортання крові, тому антитромбоцитарні препарати не в змозі запобігти розвитку тромбозів, тоді як судинні фактори ризику та виражена запальна реакція викликають розвиток судинних подій. Актуальною є оптимізація антитромботичної терапії у пацієнтів з COVID-19 із судинними факторами ризику. Трифлузал — антитромбоцитарний препарат, що має найкращі характеристики для таких пацієнтів.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; COVID-19; SARS-CoV-2; гострий інсульт; Дісґрен

Рік 2019-й нам запам'ятається появою відносно нового захворювання — коронавірусної інфекції (coronavirus disease 2019 (COVID-19)). Епідемія, а згодом і пандемія COVID-19 спонукала населення всього світу змінити свої звички та спосіб життя заради зменшення захворюваності та смертності, а лікарів — змінити тактику ведення хворих з іншою патологією залежно від наявності у пацієнта тяжкого гострого респіраторного синдрому внаслідок коронавірусної інфекції (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)). Узагалі COVID-19 може проявлятися помірно вираженою інфекцією верхніх дихальних шляхів (лихоманка, сухий кашель, слабкість) з подальшим повним одужанням, але в деяких пацієнтів розвиваються пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність, що призводять до смерті [40].

Отже, дуже важливим питанням стає патогенез тяжкого COVID-19. Вважається, що основними чинниками патогенезу є системне запалення та тромбофілія. Деякі дослідники вважають COVID-19 мікро-васкулярним захворюванням, оскільки коронавірусна інфекція активує ендотеліальні клітини, утворення

та вивільнення цитокінів та швидку судинну відповідь дрібних судин у вигляді запалення та тромбозу капілярів [40]. Як артеріальні, так і венозні тромбози зустрічаються у пацієнтів із тяжким COVID-19. Так, поширеність венозного тромбозу серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії досягає 20–35 %, тоді як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок був виявлений у 70–100 % хворих, які померли від COVID-19 [33]. Натомість артеріальні тромбози призводять до інсультів, інфарктів міокарда та спостерігаються в середньому у 4 % пацієнтів із COVID-19. Взагалі пацієнти з тяжким COVID-19 мають лабораторні ознаки гіперкоагуляційного стану у вигляді поширеного тромбозу та фібринолізу, а також підвищеного рівня D-димеру, фактора von Willebrand (VWF) та активованого VIII фактора. Водночас у хворих на COVID-19 спостерігається стан гіперзапалення, або цитокіновий шторм (cytokine storm), який характеризується підвищеним рівнем запальних маркерів, таких як С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6), які асоціюються з тяжкою пневмонією та значною смертністю [40].

Прозапальні цитокіни — фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-6 викликають запальні реакції у стінці судини [25, 63]. Вони можуть спричинити тяжку дисфункцію ендотелію шляхом індукції рецептора 2 ангіотензину II та С-реактивного протеїну, а також шляхом прямого пригнічення ендотеліальної NO-синтази [25]. Відомо, що рівні TNF- α та IL-6 у плазмі крові значно підвищені у пацієнтів з тяжкою формою ішемічної хвороби серця, а також із серцевою недостатністю через інші причини [65]. Як TNF- α , так і IL-6 відомі тим, що індуюють експресію прокоагулянтних білків, таких як тканинний фактор (tissue factor (TF)), у клітинах серцево-судинної системи [31, 55, 59]. Серед них ендотеліальні клітини, які, як відомо, експресують повномірну молекулу TF [30, 42] — ініціатор зовнішнього шляху згортання [47, 48], але вивільняють його інгібітор та інгібітор шляху тканинного фактора [7] у відповідь на TNF- α . Підвищений рівень TNF- α та IL-6 у плазмі асоціюється із збільшенням рівня білка TF у крові [15]. Припускають, що розчинна ізоформа TF може впливати на тромбогенність позаклітинних рідин [6, 63].

Ушкодження ендотеліальних клітин — базовий механізм, який пов'язує запалення та тромбоз при тяжкому перебігу COVID-19. Патоморфологічні дослідження показали наявність як ендотеліального запалення, так і мікровазкулярного тромбозу у таких хворих. Вважається, що прозапальні клітини атакують ендотелій легень, нирок, серця та печінки [67]. Більше того, фактор VWF, який виділяється з ендотелію після судинного запалення, та P-селектин, який виділяється з активованих ендотеліальних клітин, значно підвищені у пацієнтів з тяжким COVID-19 [14, 19]. Комбінація високого рівня VWF, P-селектину, мікровазкулярного тромбозу та запалення у дрібних судинах свідчить про те, що мікровазкулярне ураження може бути тригером як запальних, так і тромботичних ускладнень тяжкого COVID-19 [49].

Саме SARS-CoV-2 обумовлений унікальною відповіддю ендотелію — ендотеліальним екзоцитозом, який активує два паралельних шляхи — мікровазкулярне запалення та тромбоз, що призводять до гіперзапалення й дифузного тромбозу, які характеризують тяжкий перебіг COVID-19. Екзоцитоз — це швидка секреторна відповідь на ураження, що спостерігається внаслідок активації відповідних рецепторів на поверхні клітин, які сприяють дегрануляції у місцевій та системній кровотік [40]. Ендотеліальні гранули містять VWF, P-селектин та інші прозапальні цитокіни. У результаті екзоцитозу вивільняється VWF, який обумовлює агрегацію та адгезію тромбоцитів. P-селектин є медіатором лейкоцитарної адгезії до судинної стінки. P-селектин та VWF не тільки зберігаються в одних гранулах, але і взаємодіють у процесі тромбоутворення. Після екзоцитозу P-селектин розташовується на зовнішній мембрані ендотеліальних клітин, де він взаємодіє з ультрадовгими мультимерами VWF, якорить один кінець мультимера фактора VWF до поверхні ендотеліальної клітини. Довгі міс-

точки VWF розтягуються від ендотеліальних клітин до тромбоцитів. Синергетичний взаємозв'язок між P-селектином та VWF може призвести до паралельної активації запальних та протромботичних шляхів, характерних для тяжкого COVID-19 [40]. Розглядають декілька механізмів, через які SARS-CoV-2 може активувати екзоцитоз. По-перше, SARS-CoV-2 безпосередньо активує екзоцитоз шляхом зв'язування на поверхні ендотеліальних клітин з рецепторами, такими як рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2). Другий шлях — непрямий, активація системної запальної відповіді, а потім вже екзоцитозу. Третя можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 безпосередньо інфікує ендотеліальні клітини, а вірусні поліпептиди активують екзоцитозний механізм [40].

Цитокіновий шторм при тяжкому COVID-19 з більшою ймовірністю спричинений автоампліфікаційною петлею, зосередженою на пошкоджених ендотеліальних клітинах. Ендотеліальний екзоцитоз ініціює приліпання лейкоцитів і тромбоцитів до капілярів, що призводить до обструкції мікросудин, мікротромбозу та запалення судин. Поширене запалення судин може уражати тканини, які виділяють цитокіни, такі як інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β та фактор некрозу пухлини α , що, у свою чергу, може спровокувати екзоцитоз ендотелію. У цій схемі коронавірус служить ініціатором судинного ураження з подальшим ендотеліальним екзоцитозом, який продовжує цикл пошкодження судин та запалення тканин, що викликає тривалий гіперзапальний стан при тяжкому COVID-19 [40]. Слід звернути увагу, що при тяжкому COVID-19 вивільнення прозапальних цитокінів індуює експресію тканинного фактора TF ендотелієм та мононуклеарами, що призводить до активації коагуляції та утворення тромбіну [5, 45]. Як уже зазначалося, тромбофілія стосується як артеріального, так і венозного тромбоемболізму. Ретроспективний аналіз, проведений у місті Вухані, засвідчив, що патологічні показники коагуляції, особливо значно підвищений рівень D-димеру та продуктів деградації фібрину, асоціюються з поганим прогнозом у пацієнтів з COVID-19 ($P < 0,05$) [64]. D-димер — продукт деградації фібрину, часто використовується як маркер гіперкоагуляції та епізодів тромбозу [62, 71]. Багатоцентрове дослідження [32, 71] з вивчення результатів після ускладнень у вигляді венозних та артеріальних тромбозів (включаючи симптомну гостру легенеvu емболію, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда або системний емболізм) у 184 пацієнтів із COVID-19, що надійшли у відділення інтенсивної терапії, показало, що сукупна частота загальної кінцевої точки становила 31 %, при цьому венозна тромбоемболія становила 27 %, а артеріальні тромботичні події (усі ішемічні інсульти) — 3,7 % [32]. Ще одне подібне дослідження в Італії також аналізувало венозні та артеріальні тромбоемболічні ускладнення у 388 пацієнтів з COVID-19 [39]. Результати показали, що, незважаю-

чи на застосування антикоагулянтної профілактики, частота венозних та артеріальних тромбоемболічних ускладнень у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 становила ~ 8 % [39]. Крім того, більше половини цих тромбоемболічних подій відбулися протягом перших 24 годин госпіталізації [39]. Ішемічний інсульт було діагностовано у дев'яти (2,5 %) пацієнтів, а у шести пацієнтів інсульт був основною причиною госпіталізації. Було виявлено, що рівень D-димеру швидко зростає під час госпіталізації у пацієнтів, які не вижили [39]. Ці клінічні дослідження свідчать про нагальну необхідність розробки стратегій фармакологічної профілактики тромбозів у тяжких хворих на COVID-19 [71]. Поширене запалення та тромбофілія дрібних судин у пацієнтів з COVID-19 у поєднанні із судинними факторами ризику підвищують шанси на розвиток судинних ускладнень, таких як ішемічний інсульт. Оскільки COVID-19 швидко поширюється по всьому світу, все більше доказів свідчить про те, що SARS-CoV-2 може уражати центральну нервову систему та викликати відповідно неврологічні симптоми [2, 8, 21]. Дослідження, проведені у Вухані, показали, що неврологічні прояви були у 36,4 % із 214 пацієнтів з COVID-19 [41]. Збільшення кількості досліджень показало, що на додаток до типових респіраторних симптомів, таких як лихоманка та сухий кашель, у пацієнтів з COVID-19 можуть розвиватися неврологічні розлади, від легких до тяжких [18, 36, 41, 46, 50, 69]. Інсульт є однією з найпоширеніших причин смерті та інвалідності в усьому світі. Попередні дослідження показали, що цереброваскулярні захворювання є незалежним фактором ризику тяжких випадків зараження COVID-19 [68]. Якщо говорити про ураження ЦНС у пацієнтів із COVID-19, дуже важливо визначити шляхи, через які уражаються дрібні судини головного мозку при SARS-CoV-2. Як і для інших нейротропних респіраторних вірусів, імовірно два основні шляхи — гематогенний та нейрональний ретроградний [3, 10, 11]. Після системного поширення вірусу через кровотік та після зараження легенів вірус може потрапити в мозок шляхом мозкового кровообігу [3]. Згідно з патоморфологічним обстеженням пацієнтів з COVID-19, в ендотелії капілярів головного мозку були виявлені вірусоподібні часточки, які вказують на те, що гематогенний шлях є найбільш імовірним шляхом проникнення вірусу в мозок [51]. Крім того, випадки нюхової дисфункції у пацієнтів із SARS-CoV-2 дозволяють думати про ретроградний аксональний транспорт через нюхову цибулину як ще один можливий шлях входу [4, 36, 43]. Подібно до SARS-CoV, SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 для проникнення в клітину [76]. Попередні дослідження виявили, що рецептори ACE2 експресуються в мозку, що свідчить про можливість інвазії у нервову систему SARS-CoV та SARS-CoV-2 [3, 73, 76]. Як SARS-CoV, так і SARS-CoV-2 були виявлені при патологоанатомічних дослідженнях мозку хворих на COVID-19 [51, 74]. Беручи до уваги, що білок-шип

SARS-CoV-2 може взаємодіяти з ACE2, експресованим на ендотелії капілярів, вірус також може пошкодити гематоенцефалічний бар'єр і потрапити в ЦНС, атакуючи судинну систему [3]. Також підтверджено, що у пацієнта з COVID-19 з енцефалітом був виявлений SARS-CoV-2 у спинномозковій рідині [46, 71]. Повідомляється, що частота гострого ішемічного інсульту у пацієнтів із COVID-19 становить від 2,5 до 5 %. Інсульт зазвичай розвивається через кілька днів після зараження SARS-CoV-2. У рідкісних випадках це може бути основною причиною госпіталізації з інфекцією SARS-CoV-2 [5]. Згідно з дослідженнями, проведеними під час епідемії, оклюзія великих судин була більш частою у хворих на інсульт на фоні COVID-19 [71]. Кілька країн з високим рівнем поширеності COVID-19 повідомляють про стабільну або підвищену частоту інсультів великих судин і збільшення частоти криптогенних інсультів (пацієнти, у яких не виявлено типової причини інсульту), незважаючи на зменшення частоти легкого інсульту, що, можливо, пов'язано із карантинном та самоізоляцією [61]. Цей ефект карантину підтверджується загальнонаціональним аналізом програм автоматизованого програмного забезпечення для обробки зображень інсульту в США, що вказує на знижену якість оцінки зображень інсульту під час пандемії [29]. Перше дослідження було зосереджене на неврологічних проявах у пацієнтів з COVID-19 з епіцентру пандемії у Вухані, Китай, і повідомило про неврологічні ускладнення у 78 (36,4 %) з 214 пацієнтів [41]. Гострі цереброваскулярні захворювання були більш поширеними серед пацієнтів з тяжкою формою COVID-19, ніж у пацієнтів з нетяжкою формою захворювання: 5 (5,7 %) (4 пацієнти з ішемічним інсультом і 1 із мозковим крововиливом, які пізніше померли від дихальної недостатності) проти 1 (0,8 %) пацієнта з ішемічним інсультом; $P = 0,03$) [41]. Із 6 пацієнтів із гострими цереброваскулярними захворюваннями двоє надійшли до відділення невідкладної допомоги із раптовим початком геміплегії, але без типових симптомів COVID-19 [41]. Зазначимо, що у пацієнтів з тяжкою інфекцією рівень D-димеру був вищий, ніж у пацієнтів із нетяжкою інфекцією [41, 71].

Середня тривалість від перших симптомів зараження COVID-19 до інсульту становила 10 днів. Із 10 пацієнтів з ішемічним інсультом у п'яти були оклюзії великих судин, двоє мали оклюзії дрібних судин, а троє — кардіоемболічний підтип згідно з класифікацією гострого інсульту TOAST [37]. Більше того, у пацієнтів старшого віку ($75,7 \pm 10,8$ проти $52,1 \pm 15,3$ року) з такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та цереброваскулярні захворювання в анамнезі, частіше розвивалися гострі цереброваскулярні захворювання [37]. Крім того, у цих пацієнтів спостерігали посилену запальну реакцію та стан гіперкоагуляції, що відображається на рівні С-реактивного протеїну ($51,1 (1,3-127,9)$ проти $12,1 (0,1-212,0)$ мг/л, $P < 0,05$) та D-димеру ($6,9 (0,3-20,0)$ проти $0,5 (0,1-20,0)$ мг/л, $P < 0,001$) [37]. Згідно з ви-

сновками дослідження, значно підвищена запальна реакція може бути причиною аномального функціонування згортальної системи крові на ранніх стадіях, а також однією з головних причин початку цереброваскулярної хвороби [37, 71].

Потенційний механізм розвитку ішемічного інсульту, пов'язаного з COVID-19

Попередні дослідження вказують на те, що гострі бактеріальні та вірусні інфекції, особливо респіраторні, є ситуаційно незалежними факторами ризику розвитку інсульту [1, 20]. Вважається, що зв'язок між гострою інфекцією та інсультом зумовлений системною запальною реакцією на інфекцію, яка може призвести до дисфункції ендотелію та викликати прокоагуляційні зміни [20, 44]. Було зроблено припущення, що запальна реакція у пацієнтів з COVID-19 пов'язана з безліччю чинників. Після зараження SARS-CoV-2 активовані моноцитами макрофаги виділяють величезну кількість прозапальних цитокінів, таких як TNF- α і IL [44, 52, 75]. У відповідь на прозапальні цитокіни (головним чином IL-6) виділяється тканинний фактор з моноцитів-макрофагів та ендотеліальних клітин [44, 66, 77]. Відомо, що TF активує зовнішній шлях згортання крові та призводить до відкладення фібрину і згортання крові. Більше того, коли ACE2 піддається ендотозу разом з SARS-CoV, кількість ACE2 на клітинах знижується, а потім збільшується рівень сироваткового ангіотензину II (Ang2), що також може індукувати прозапальний ефект [12, 17, 34]. Значуще підвищений рівень D-дімеру у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом підтримує теорію щодо SARS-CoV-2-обумовленої гострої запальної відповіді у судинній стінці та гіперкоагуляційного стану [71].

Отже, запропоновані механізми розвитку цереброваскулярних подій у пацієнтів з COVID-19 включають стан гіперкоагуляції при системному запаленні та цитокіновий шторм [13], прямий вірус-індукований ендотеліт або ендотеліопатію, що потенційно може призвести до ангіопатії та тромбозу. Про це свідчать результати патоморфологічного дослідження у вигляді вірусних часточок, виділених з ендотелію різних тканин, у тому числі тканини головного мозку [51, 67].

Не можна ігнорувати традиційні причини інсульту у пацієнтів з інфекцією COVID-19. Етіологічно ішемічний інсульт спричинений кардіоемболією, емболією артерій або захворюваннями дрібних судин *in situ* [23]. Атеросклероз у пацієнтів з інфекцією COVID-19 може збільшувати ризик ішемічного інсульту, оскільки вірусна інфекція може потенційно дестабілізувати атеросклеротичні бляшки через системні запальні реакції, цитокіновий шторм, а також специфічні зміни імунних клітин у бік більш нестабільних фенотипів [22]. Крім того, пацієнти, інфіковані COVID-19, із серцево-судинними захворюваннями можуть мати більший потенційний ризик розвитку аритмій, що може спричинити кардіоемболію та збільшити ризик інсульту. Досліджен-

ня у Північній Італії показало, що частота тромбоемболічних подій була вищою у пацієнтів із COVID-19 з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі (23 проти 6 %) [26]. У недавньому дослідженні повідомлялося, що у 16,7 % із 138 госпіталізованих хворих на COVID-19 розвинулася аритмія, що була частим ускладненням [69]. Більше того, вірусні інфекції можуть спричинити порушення метаболізму, міокардит та активацію симпатичної нервової системи, що сприяє розвитку аритмій [22, 71].

Ішемічний інсульт у пацієнтів із COVID-19 зустрічається значно частіше, ніж геморагічний інсульт. Royiadji та ін. [54] повідомили про жінку віком 50 років, у якої діагностували гостру некротичну геморагічну енцефалопатію (НГЕ), пов'язану з COVID-19. На МРТ-знімках головного мозку було візуалізовано геморагічний обідок (rim) з двох сторін у таламусі, у медіальних скроневих частках та субінсулярних ділянках [54]. Однак тестування на наявність SARS-CoV-2 у лікворі не проводилось [54]. НГЕ — рідкісне ускладнення в ЦНС, вторинне відносно вірусних інфекцій. Це пов'язано з цитокіновим штормом, який призводить до руйнування гематоенцефалічного бар'єра, але без прямої вірусної інвазії або параінфекційної демієлінізації [54]. Останні дані свідчать про те, що тяжка інфекція COVID-19 пов'язана з цитокіновим штормом [75] (тому слід бути настороженими щодо виникнення в цих пацієнтів НГЕ та інших захворювань нервової системи, викликаних внутрішньочерепним цитокіновим штормом) [71].

Потенційні механізми розвитку геморагічного інсульту, пов'язаного з COVID-19

Ангіотензинперетворюючий фермент 2 відомий як важливий елемент у ренін-ангіотензиновій системі, який регулює артеріальний тиск, рідинний та електролітний баланс та судинний опір. Він також є інактиватором ангіотензину II [24, 58]. Зниження регуляції експресії ACE2 під час інфекції SARS-CoV-2 може потенційно призвести до збільшення рівня Ang2 у сироватці крові, що порушує функцію ендотелію та сприяє порушенням регуляції артеріального тиску, таким чином збільшуючи ризик геморагічного інсульту [72]. Що стосується пацієнтів з артеріальною гіпертензією, експресія ACE2 в них і без того низька; коли SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ACE2, здатність останнього знижувати артеріальний тиск одночасно зменшується, тому інфекція SARS-CoV-2, швидше за все, спричиняє мозковий крововилив у таких пацієнтів [38, 70]. Слід припустити, що у пацієнтів з COVID-19 цитокіновий шторм та підвищений артеріальний тиск можуть збільшити ризик геморагічного інсульту. Однак складно встановити, чи пов'язаний безпосередньо геморагічний інсульт із зараженням COVID-19 [71].

Беручи до уваги ризик ішемічного інсульту у пацієнтів з COVID-19 як без судинних факторів ризику, так і з ними, слід пам'ятати про необхідність застосування

антитромбоцитарних препаратів з метою профілактики первинних та повторних подій. Але чинниками патогенезу ішемічного інсульту у пацієнтів з COVID-19 є не тільки традиційні фактори ризику тромбозу та тромбоемболії, але й цитокіновий шторм, тобто запалення. Основною мішенню при інфекції SARS-CoV-2 є ендотелій судин. Логічно припустити, що найбільш доцільним вибором може стати антитромбоцитарний препарат з протизапальними та ендотеліопротективними властивостями, а саме трифлузал.

На українському фармринку представлений оригінальний препарат трифлузалу — Дісгрєн, виробництва J. Ugiach у Compañia, S.A., Іспанія, ефективність якого порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та більш сприятливий профіль безпеки були доведені в низці клінічних досліджень [9].

Окрім антитромбоцитарного, у трифлузалу були виявлені плейотропні ефекти. На відміну від АСК він потенціює дію NO (ендотеліальний фактор), підвищує чутливість тканин до NO та захищає ендотелій. Досягнення даного ефекту забезпечується завдяки тому, що трифлузал, згідно з його механізмом дії, підвищує синтез простагліцину ендотелієм і при цьому має додаткову здатність (шляхом підвищення рівня цГМФ) збільшувати синтез ендотелієм NO, а також збільшувати експресію ендотеліальної NO-синтетази на 57 % ($p = 0,05$) [16].

Трифлузал також забезпечує декілька механізмів, спрямованих на гальмування судинного запалення (антицитокіновий ефект). Встановлено, що трифлузал, на відміну від аспірину, перешкоджає виділенню медіаторів запалення, таких як інтерлейкін-1, -6, TNF- α . Трифлузал вірогідно знижує рівень С-реактивного протеїну (маркера запалення) [27, 35]. Ендотеліопротективний ефект і зменшення активності внутрішньосудинної агрегації сприяли поліпшенню реологічних властивостей крові — зниженню в'язкості крові в судинах різного діаметра, відновленню стабільності гемоваскулярного гомеостазу та зменшенню агрегаційної активності еритроцитів. Останнє є важливим показником збільшення перфузії на рівні мікросудин (що підтверджується вірогідним збільшенням об'ємної швидкості кровотоку) і поліпшення кисневого забезпечення тканин [56, 57].

Трифлузал та його метаболіт 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойна кислота (ГТБ) значно зменшував зону інфаркту, спричиненого оклюзією середньої мозкової артерії, покращував рухову активність та сприяв зменшенню неврологічного дефіциту. Швидше за все, це пов'язано з протизапальною дією ГТБ унаслідок пригнічення активації мікроглії й експресії прозапальних цитокінів у ділянці ішемії. Крім того, ГТБ має нейрцитопротекторні властивості, оскільки зменшує пошкоджувальну дію нейромедіаторів (ексайтотоксичність) і Zn^{2+} [60].

Доцільність антитромботичної терапії у пацієнтів із COVID-19 не викликає сумнівів, але слід наголосити, що оскільки ризик як артеріальних, так і венозних тромбозів високий, є сенс у призначенні антикоагулян-

тів та антитромбоцитарних препаратів. У цьому випадку цінними властивостями антитромбоцитарного препарату Дісгрєн є низький ризик геморагічних ускладнень взагалі та у поєднанні з антикоагулянтами — у випадку підвищеного ризику ішемічного інсульту (в анамнезі ішемічний інсульт) у пацієнта з інфекцією SARS-CoV-2.

За результатами метааналізів доведено переваги Дісгрєну порівняно з АСК щодо співвідношення користь/ризик геморагічних ускладнень. Згідно з даними кокранівського огляду, прийом зазначеного препарату асоційований із нижчим ризиком геморагічних подій і значною перевагою над АСК щодо розвитку небажаних геморагічних ускладнень. У групі трифлузалу відзначали суттєво нижчу частоту кровотеч порівняно з АСК — як малих (BP 1,60; 95% ДІ 1,31–1,95), так і великих (BP 2,34; 95% ДІ 1,58–3,46), а також негеморагічних гастроінтестинальних побічних ефектів (BP 0,84; 95% ДІ 0,75–0,95).

У 2019 р. були опубліковані результати багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження IV фази ASTERIAS, у якому порівнювали ефективність і безпеку трифлузалу та АСК як засобів вторинної профілактики атеротромботичних подій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця або некардіоемболічним інсультом в анамнезі [28]. Учасників випадковим чином розподілили на дві групи: пацієнти однієї групи отримували трифлузал у дозі 300 мг двічі на добу або 600 мг/добу, іншої — АСК у дозі 100 мг/добу протягом 12 місяців. Щодо настання подій первинної кінцевої точки: різниця між частотою атеротромботичних подій у двох групах становила 1,3 %, хоча слід зазначити, що терапія трифлузалом сприяла суттєвішому зниженню частоти інфаркту міокарда.

Щодо кінцевих точок стосовно безпеки, у пацієнтів, які отримували трифлузал, ризик розвитку кровотеч, зокрема тяжких, які потребували б діагностичних досліджень, госпіталізації або спеціального лікування (кровотечі 2-го типу за критеріями BARC), був на 50 % нижчим, ніж у групі АСК.

Здатність трифлузалу, що призначений у комбінації з антикоагулянтом, додатково знижувати ризик тромбоемболічних подій у хворих із фібриляцією передсердь (ФП), була вивчена у великому рандомізованому проспективному багатоцентровому клінічному дослідженні NASPEAF (National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation) [53]. Метою дослідження було порівняння ефективності та переносимості комбінації трифлузалу і перорального антикоагулянта зі стандартною пероральною антикоагулянтною терапією у пацієнтів із хронічною або документованою пароксизмальною ФП ($n = 1209$, вік пацієнтів > 60 років). Залежно від рівня ризику розвитку тромбоемболічних подій пацієнти були розділені на дві групи — високого (пацієнти з неклапанною ФП і з історією тромбоемболізму і пацієнти з мітральним стенозом) і проміжного ризику. Пацієнти з групи проміжного ризику були рандомізовані на одну з трьох лікувальних стратегій: 1) пероральна антикоагулянтна терапія (цільове МНВ 2,0–3,0);

2) терапія трифлузалом у дозі 600 мг/добу; 3) комбінована терапія трифлузалом і пероральним антикоагулянтом (цільове МНВ 1,25–2,0). У пацієнтів високого ризику застосовувалися тільки перша і третя стратегії лікування: монотерапія пероральним антикоагулянтом (МНВ 2,0–3,0) і комбінована антитромботична терапія (МНВ 1,4–2,4). Середня тривалість терапії — 2,76 року. Первинною кінцевою точкою дослідження була комбінація судинної смерті, транзиторної ішемічної атаки (ТІА), нефатального інсульту та системної тромбоемболії. Вторинними кінцевими точками стали великі кровотечі (що вимагають госпіталізації, гемотранфузії або оперативного лікування), гострий інфаркт міокарда, несудинна смерть і нетяжкі кровотечі. Після закінчення дослідження частота досягнення первинної кінцевої точки була нижчою на фоні прийому комбінованої терапії порівняно з монотерапією пероральним антикоагулянтом у групі як проміжного (0,92 vs 2,7 %, ВР 0,33; 95% ДІ 0,12–0,91; $p = 0,02$), так і високого ризику (2,44 vs 4,7%, ВР 0,51; 95% ДІ 0,27–0,96; $p = 0,03$). У групі проміжного ризику кількість первинних результатів була нижчою при комбінованому лікуванні, ніж при антиагрегантній монотерапії трифлузалом (ВР 0,24; $p = 0,01$).

До інших переваг комбінованої терапії відносилися: менше число тромбоемболічних інсультів або ТІА порівняно з антиагрегантним лікуванням (ВР 0,21; 95% ДІ 0,06–0,74; $p = 0,01$), менша частота судинної смерті порівняно з антикоагулянтною монотерапією (0,37 vs 1,98 на 100 осіб на рік відповідно, $p = 0,01$); відносне зниження загальної частоти небажаних результатів на 61 %, у тому числі поєднання первинної кінцевої точки і великих кровотеч, порівняно з антиагрегантною (ВР 0,39; 95% ДІ 0,17–0,87; $p = 0,02$) або антикоагулянтною терапією (ВР 0,38; 95% ДІ 0,17–0,87; $p = 0,02$). Частота великих кровотеч була нижчою в групі комбінованого лікування, однак різниця не досягла статистичної значущості. При комбінованому лікуванні середній рівень МНВ в обох групах був нижчим, ніж при антикоагулянтній терапії (1,93 vs 2,47 відповідно, $p < 0,001$), що значно знижує ризик судинних подій, не підвищуючи ризику розвитку геморагічних ускладнень. Досліджені раніше комбінації антикоагулянтів і антиагрегантів (варфарину та аспірину) подібних характеристик не мали. Важливість випробування NASPEAF була підкреслена керівництвом NICE (2006) з ведення ФП, у якому результатам випробування NASPEAF був наданий рівень доказів 1+.

Отже, у вторинній профілактиці судинних порушень ішемічного характеру трифлузал не поступається АСК, але значно рідше спричиняє кровотечі, навіть у разі супутнього застосування антикоагулянтної терапії, має значну перевагу в протизапальному та ендотеліопротекторному ефекті, що гарантує високу якість і безпеку застосування, особливо в пацієнтів із коморбідністю та в умовах пандемії SARS-CoV-2.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Ameriso S.F., Wong V.L., Quismorio F.P. Jr, Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke*. 1991. 22. 1004. doi: 10.1161/01.STR.22.8.1004.
2. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020. 413. 116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832.
3. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11. 995-8. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
4. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020. 26. 499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
5. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.F., Goh Y.Y. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. 91. 889-91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586.
6. Bogdanov V.Y., Balasubramanian V., Hathcock J., Vele O., Lieb M., Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat. Med.* 2003. 9. 458-462.
7. Broze G.J. Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb. Haemost.* 1995. 74. 90-93.
8. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020. 130. 2620-9. doi: 10.1172/JCI137244.
9. Cochrane Database of Systematic Reviews Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk Cochrane Systematic Review — Intervention Version published: 20 July 2005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004296.pub2>.
10. Das G., Mukherjee N., Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11. 1206-9. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00201.
11. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M. et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019. 12. 14. doi: 10.3390/v12010014.
12. Eguchi S., Kawai T., Scalia R., Rizzo V. Understanding angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension*. 2018. 71. 804-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266.
13. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020. 19. 767-83.
14. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020. 190. 62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
15. Furumoto T., Fujii S., Saito N., Mikami T., Kitabatake A. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Jpn. Heart J.* 2002. 43. 117-125.
16. Garcia-Rafanell J., Ramis J., Gomez L. et al. Effect of triflusal and other salicylic acid derivatives on cyclic AMP levels in rat platelets. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1986. 284. 155-65.
17. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020. 126. 1456-74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

18. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71. 889-90. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
19. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020. 7. e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
20. Grau A.J., Urbanek C., Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2010. 6. 681-94. doi: 10.1038/nrneurol.2010.163.
21. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1708-720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
22. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116. 1666-87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
23. Hankey G.J. Stroke. *Lancet.* 2017. 389. 641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
24. Hirano T., Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020. 52. 731-3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
25. Hurlimann D., Enseleit F., Ruschitzka F. Rheumatoid Arthritis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Herz.* 2004. 29. 760-768.
26. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.* 2020. 41. 1821-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
27. José Alvarez-Sabin, Anna Penalba, Manolo Quintana, Jerzy Krupinski, Lidia García-Bonilla, Joan Montaner. Triflusal and aspirin have different effects on inflammatory biomarkers measured in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2009. 28(4). 371-7. doi: 10.1159/000230711. Epub 2009 Jul 30.
28. Kallirroi I. Kalantzi, Ioannis V. Ntalas, Vasileios G. Chantzichristos, Maria E. Tsoumani, Dimitrios Adamopoulos, Christos Asimakopoulos, Adamantios Bourdakis. Comparison of Triflusal with Aspirin in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events; A Randomised Clinical Trial. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019. 17(6). 635-643.
29. Kansagra A.P., Goyal M.S., Hamilton S., Albers G.W. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 400-01.
30. Kim I., Oh J.L., Ryu Y.S., So J.N., Sessa W.C., Walsh K., Koh G.Y. Angiopoietin-1 negatively regulates expression and activity of tissue factor in endothelial cells. *FASEB J.* 2002. 16. 126-128.
31. Kirchofer D., Tschopp T.B., Hadvary P., Baumgartner H.R. Endothelial cells stimulated with tumor necrosis factor- α express varying amounts of tissue factor resulting in inhomogenous fibrin deposition in a native blood flow system. *Effects of thrombin inhibitors.* *J. Clin. Invest.* 1994 May. 93(5). 2073-2083.
32. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020. 191. 145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
33. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 2020. 191. 148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
34. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005. 11. 875-9. doi: 10.1038/nm1267.
35. Laia Acarin, Berta González and Bernardo Castellano. Decrease of Proinflammatory Molecules Correlates With Neuroprotective Effect of the Fluorinated Salicylate Triflusal After Postnatal Excitotoxic Damage. *Stroke.* 1 October 2002. 33(10). 2499-2505.
36. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. 277. 2251-61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
37. Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020. 5. 279-84. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
38. Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2). pandemic 2019-2020. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 669-70. doi: 10.1136/jnnp-2020-323177.
39. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. 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.
40. Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation.* 2020. 142. 1609-1611. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.
41. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. 77. 1-9. doi: 10.1001/jama.2020.1127.
42. Marchetti M., Vignoli A., Bani M.R., Balducci D., Barbui T., Falanga A. All-trans retinoic acid modulates microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica.* 2003. 88. 895-905.
43. Menni C., Valdes A., Freydin M.B., Ganesh S., El-Sayed Moustafa J., Visconti A. et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.05.20048421.
44. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20. 355-62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
45. Montalvan V., Toledo J.D., Nugent K. Mechanisms of stroke in coronavirus disease 2019. *J. Stroke.* 2020. 22. 282-3. doi: 10.5853/jos.2020.01802.
46. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
47. Muhlfelder T.W., Teodorescu V., Rand J., Rosman A., Niemetz J. Human atheromatous plaque extracts induce tissue factor activity (TFa) in monocytes and also express constitutive TFa. *Thromb. Haemost.* 1999. 81. 146-150.
48. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. *Blood.* 1988. 71. 1-8.

49. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E., Preston R.J.S., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020. 7. e553-e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
50. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
51. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020. 92. 699-702. doi: 10.1002/jmv.25915.
52. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020. 130. 2202-5. doi: 10.1172/JCI1137647.
53. Pérez-Gómez F., Salvador A., Zumalde J., Iriarte J.A., Berjón J., Alegría E., Almería C., Bover R., Herrera D., Fernández C. Cochrane Central Register of Controlled Trials. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial *European heart journal.* 2006. 27(8). 960-967.
54. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020. 292. 119-20. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
55. Salom R.N., Maguire J.A., Hancock W.W. Endothelial activation and cytokine expression in human acute cardiac allograft rejection. *Pathology.* 1998. 30. 24-29.
56. Sanchez de Miguel L., Rico L., Jimenez A. et al. Effect of oral triflusal treatment on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in neutrophils from healthy donors [abstract no. P10/10172]. *Eur. J. Heart Fail.* 2000 Jun. 2(2) 43.
57. Sanghoon Shin, Kwang-Joon Kim, In-Jeong Cho, Geu-Ru Hong, Yangsoo Jang, Namsik Chung, Young Min Rah, Hyuk-Jae Chang Yonsei. Effect of Triflusal on Primary Vascular Dysregulation Compared with Aspirin: A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial *Med. J.* 2015 Sep. 56(5). 1227-1234.
58. Santos R.A.S., Oudit G.Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U.M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019. 316. 958-70. doi: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
59. Schechter A.D., Spirm B., Rossikhina M., Giesen P.L., Bogdanov V., Fallon J.T., Fisher E.A., Schnapp L.M., Nemerson Y., Taubman M.B. Release of active tissue factor by human arterial smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2000. 87. 126-132.
60. Seung-Woo Kim, Kyu-Jin Choi, Ju-Young Park, Sung-Hwa Yoon, Ja-Kyeong Lee. Neuroprotective effect of triflusal and its main metabolite, 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid (HTB), in the postischemic brain. *Neurosci Lett.* 2017 Mar 16. 643. 59-64. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.018. Epub 2017 Feb 9.
61. Siegler J.E., Heslin M.E., Thau L., Smith A., Jovin T.G. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a Comprehensive Stroke Center: cover title: falling stroke rates during COVID-19. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020. 29. 104953.
62. Simes J., Robledo K.P., White H.D., Espinoza D., Stewart R.A., Sullivan D.R. et al. D-Dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease: LIPID study. *Circulation.* 2018. 138. 712-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901.
63. Szotowski B., Antoniak S., Poller W., Schultheiss H., Rauch U. Procoagulant Soluble Tissue Factor Is Released From Endothelial Cells in Response to Inflammatory Cytokines. *Circulation Research.* 2005. 96. 1233-1239.
64. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. 18. 844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
65. Tentolouris C., Tousoulis D., Antoniadis C., Bosinakou E., Kotsopoulou M., Trikas A., Toutouzas P., Stefanadis C. Endothelial function and proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2004. 94. 301-305.
66. Van Den Hengel L.G., Versteeg H.H. Tissue factor signaling: a multi-faceted function in biological processes. *Front. Biosci.* 2011. 3. 240. doi: 10.2741/240.
67. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020. 395. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
68. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* 2020. 12. 6049-57. doi: 10.18632/aging.103000.
69. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. 323. 1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
70. Wang H.Y., Li X.L., Yan Z.R., Sun X.P., Han J., Zhang B.W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020. 13. 1756286420917830. doi: 10.1177/1756286420917830.
71. Wang Z., Yang Y., Liang X., Gao B., Liu M., Li W., Chen Z., Wang Z. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front. Neurol.* 2020. 11. 571996. doi: 10.3389/fneur.2020.571996.
72. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
73. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J. Neurochem.* 2008. 107. 1482-94. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x.
74. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X. et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41. 1089-96. doi: 10.1086/444461.
75. Yao Z., Zheng Z., Wu K., Junhua Z. Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Aging.* 2020. 12. 7639-51. doi: 10.18632/aging.103101.
76. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020. 579. 270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
77. Zotowski B., Antoniak S., Poller W., Schultheiss H.P., Rauch U. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ. Res.* 2005. 96. 1233-9. doi: 10.1161/01.RES.0000171805.24799.f.a.

Отримано/Received 20.11.2020

Рецензовано/Revised 25.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.11.2020

Трецинская М.А., Кононов О.Е., Бельская И.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Патогенетически обоснованная профилактика цереброваскулярных заболеваний у больных с коронавирусной инфекцией

Резюме. В статье освещены основные патогенетические механизмы развития тромбозов, как артериальных, так и венозных, у пациентов с COVID-19. Осложнения, которые развиваются у таких пациентов, имеют крайне важное значение в случаях наличия сосудистых факторов риска, что значительно повышает риски развития таких сосудистых событий, как острый ишемический инсульт. Механизм тромбофилии у больного COVID-19 включает прямую активацию факторов свертывания крови, поэтому антитромбоцитарные препара-

ты не в состоянии предотвратить развитие тромбозов, тогда как сосудистые факторы риска и выраженная воспалительная реакция вызывают развитие сосудистых событий. Актуальной является оптимизация антитромботической терапии у пациентов с COVID-19 с сосудистыми факторами риска. Трифлузал — антитромбоцитарный препарат, имеющий наилучшие характеристики для таких пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; острый инсульт; Дисгрэн

M.A. Treshchinskaia, O.Ye. Kononov, I.V. Belskaia

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Pathogenetically substantiated prevention of cerebrovascular disorders in patients with coronavirus disease

Abstract. The paper deals with the basic pathogenic mechanisms of thrombosis development both arterial and venous in patients with COVID-19. These patients developed critical complications in cases of vascular risk factors that significantly enhances the risk of occurrence of such vascular events as acute ischemic stroke. The thrombophilia mechanism in a patient with COVID-19 disease turns on the direct activation of coagulation, so antiplatelet drugs cannot prevent the

development of thrombosis while the vascular risk factors and prominent inflammatory reaction cause vascular events. The optimization of antiplatelet therapy in patients with COVID-19 disease with vascular risk factors is relevant. Triflusal is an antiplatelet drug with the best characteristics for the treatment of these patients.

Keywords: coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; acute stroke; Disgren