

## COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫЙ ИНСУЛЬТ

### COVID-19-Related Stroke



RELAXANDOIT.RU/AIR

David C. Hess<sup>1</sup> & Wael Eldahshan<sup>2</sup> & Elizabeth Rutkowski<sup>1</sup>

Received: 14 April 2020 /Revised: 14 April 2020 /Accepted: 21 April 2020

# Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

#### Аннотация

Пандемия COVID-19 связана с неврологическими симптомами и осложнениями, включая инсульт. Была замечена гиперкоагуляция, связанная с COVID-19, которая, вероятно, является «сепсис-индуцированной коагулопатией» и может предрасполагать к инсульту. Вирус SARS-CoV-2 связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), присутствующим в клетках эндотелия мозга и гладкой мускулатуры. АПФ2 является ключевой частью ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и противовесом ангиотензин-превращающему ферменту 1 (АПФ1) и ангиотензину II.

Ангиотензин II имеет провоспалительный, сосудосуживающий эффект и способствует повреждению органов. Истощение АПФ2, вызванное вирусом SARS-CoV-2, может склонить чашу весов в пользу «вредоносного» сигнального каскада ACE1/ангиотензин II и способствовать повреждению тканей и инсульту. Есть основание продолжать лечение тканевым активатором плазминогена при инсульте, связанном с COVID-19, а низкомолекулярные гепарины могут уменьшить тромбоз и смертность при сепсис-индуцированной коагулопатии.

*Ключевые слова:* SARS-CoV-2. Инсульт. Сепсис. Коагулопатия. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2)

Хотя точная заболеваемость неизвестна, инсульт всё чаще является осложнением пандемии COVID 19. Клиническое течение COVID-19 происходит наиболее тяжело у пожилых пациентов, у мужчин, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, диабет, болезни сердца и ожирение. Это все также является факторами риска инсульта. [1]. У пациентов с COVID-19 распространены неврологические симптомы, в том числе потеря вкуса и обоняния, судороги и инсульты. Среди 214 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Ухане, Китай, чьи данные были взяты для ретроспективного исследования, 5,7% пациентов с тяжелыми формами страдали от инсульта [2].

#### Коагулопатия

Одним из возникающих признаков тяжелой инфекции COVID 19 является нарушение свертываемости крови, которую обозначили как «сепсис-индуцированная коагулопатия» (СИК). Она характеризуется высоким уровнем D-димера и повышенным уровнем фибриногена [3, 4]. СИК является предшественником ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание) и связан с повышенным протромбиновым временем

(ПТВ), повышенным уровнем D-димера и тромбоцитопенией, но без гипофибриногенемии. Это связано с вызванным инфекцией системным воспалительным ответом, характеризованным эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом с органной недостаточностью, но обычно без кровотечения [4]. В комплексном анализе ретроспективной серии из 440 пациентов с тяжелой формой COVID-19 предикторами 28-дневной летальности были возраст, протромбиновое время, уровни D-димера и тромбоцитопения. Пациенты с повышенным показателем D-димера или СИК имел более низкую смертность при лечении гепарином (в основном низкомолекулярным) по сравнению с теми, кто не получал лечения гепарином. Серия из трех пациентов с дыхательной недостаточностью и высокими уровнями D-димера показали преходящее улучшение параметров дыхательной деятельности при использовании тканевого активатора плазминогена [5]. Патоморфологическое исследование легких у одного из пациентов с COVID-19 показало микрососудистый тромбоз. Можно предположить, что микрососудистый тромбоз легких у пациентов с COVID-19 может способствовать развитию дыхательной недостаточности и ОРДС [5].

Антифосфолипидные антитела (aPL) были зарегистрированы у трех COVID-19 пациентов. aPL - это направленные против фосфопротеинов антитела, и они связаны как с артериальным, так и с венозным тромбозом. Все 3 пациента перенесли множественные инфаркты головного мозга и у одного была множественная ишемия конечностей. У всех был повышенный уровень IgA антикардиолипидных антител и повышенные IgA и IgG бета 2 антитела к гликопротеину I и удлиненное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время, но не было волчаночного антикоагулянта.

У двух из 3 пациентов была тромбоцитопения, и у всех были высокие уровни С-реактивного белка [6]. Не ясно, были ли инсульты и тромбозы связаны с СИК или aPL. Существует связь aPL с вирусными инфекциями, в частности с ВИЧ-1 и гепатитом С, а одна из их подгрупп связана с тромботическими явлениями [7, 8].

## **Истощение АПФ2 и эндотелиальная дисфункция**

Пандемия COVID-19 вызвана вирусом SARS-CoV-2, принадлежащим к семейству коронавирусов. Вирус SARS-CoV-2 связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) через его спайковый протеин (S) [9]. Трансмембранная протеаза серин 2 (TMPRSS2) также необходима для проникновения вируса в клетки [10]. Точно так же вирус, вызвавший пандемию атипичной пневмонии в 2003 году SARS-CoV-1 связывается с АПФ2 [11, 12]. АПФ2 является дипептидил карбоксидипептидазой, гомологичной ангиотензин-превращающему ферменту 1 (АПФ1) и являющийся частью ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ренин, выделяемый юкстагломерулярными клетками почек, расщепляет ангиотензиноген, вырабатываемый печенью, до ангиотензина I. Ангиотензин I расщепляется с помощью АПФ1 до ангиотензина II. Ангиотензин II связывается с рецепторами ангиотензина 1 (AT1) и ангиотензина 2 (AT2) и его связывание с AT1 приводит к сужению просвета кровеносных сосудов, выработке альдостерона с задержкой натрия и воды, провоспалительным и прокоагуляционным эффектам, а также к повышению артериального давления.

Ангиотензин II усиливает сердечную недостаточность и ухудшает ОРДС. Блокаторы АТ1 - это широко используемые антигипертензивными препараты, они оказывают благотворное влияние на защиту органов, в том числе головного мозга .

АПФ2 противодействует АПФ1 и ангиотензину II. АПФ2 напрямую расщепляет ангиотензин II до ангиотензина (1-7) и расщепляет ангиотензин I до ангиотензину (1-9), который затем дополнительно расщепляется до ангиотензина (1-7). Ангиотензин (1-7) вызывает вазодилатацию и обладает противовоспалительным действием благодаря его связыванию с мас-рецептором. Активация последовательности АПФ2/ангиотензин (1-7)/Mas приводит к полезному кардиопротекторному и нейропротекторному действию, которое противодействует вредоносному эффекту последовательности АПФ1/ангиотензин II/АТ1 (рассмотрено в [13, 14]). Моделирование инсульта на грызунах показывает, что ангиотензин (1-7) обладает нейропротекторным и противовоспалительным действием [15–17].

АПФ2 также экспрессируется в легких человека, тонком кишечнике и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках головного мозга человека [18]. АПФ2 также экспрессируется в нейронах у мышей [18]. Сверхэкспрессия АПФ2 в нейрональных клетках или в эндотелиальных клетках-предшественниках защищает мозг от ишемического инсульта [19, 20].

Вирусы SARS-CoV-1 и 2 истощают АПФ2 при эндоцитозе через рецепторы при проникновении вируса, тогда выработка ангиотензина II с помощью фермента АПФ1 не получает противодействия. Ангиотензин II усиливает повреждение легких, а также ухудшает функцию эндотелия в таких органах, как сердце и головной мозг. Уровень АПФ2 в легких снижается с возрастом, а возрастное снижение у мужчин более сильное, чем у женщин [21].

Между тем, активность системы АПФ1-ангиотензин II увеличивается с возрастом [22]. Истощение АПФ2, вызванное вирусом SARS-CoV-2, в сочетании с возрастным снижением АПФ2 и увеличением АПФ1-ангиотензин II меняет баланс в пользу АПФ1/ангиотензин II, что приводит к провоспалительному и повреждающему органы эффекту. Это может объяснить более высокую смертность среди пожилых людей и у мужчин, замеченную в пандемии COVID-19.

Одним из препятствий для исследования COVID-19 является отсутствие моделей на грызунах. SARS 1 и 2 связываются с АПФ2, но АПФ2 у мышей и крыс неохотно связывается со спайковым протеином, а мыши не развивают тяжелую форму болезни. Трансгенная мышь с человеческим АПФ2, созданная после пандемии SARS, развивает тяжелую форму инфекции SARS в легких, что моделирует заболевание человека [23]. Для работы с SARS-CoV-1 и 2 требуется оборудование, соответствующее третьему уровню биологической безопасности (BSL-3). Моделирование инсульта на грызунах потребует использование мышей с человеческим АПФ2 или перехода на других животных, например, хорьков, которые обычно используются в моделях заболевания гриппом.

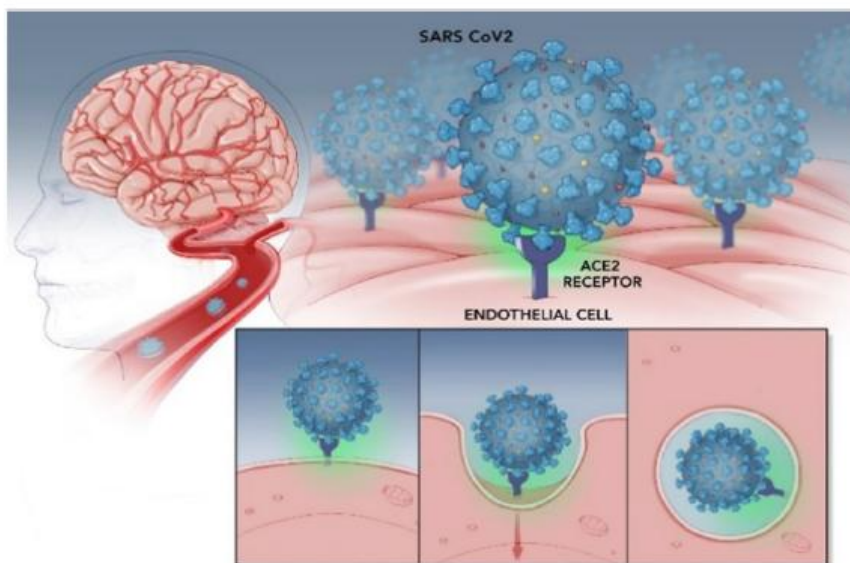
## Лечение

Кажется разумным лечить пациентов с COVID-19 и инсультом с помощью тканевого активатора плазминогена (tPA). Неясно, должны ли быть использованы другие антикоагулянты, такие как низкомолекулярный гепарин (НМГ) или полная доза гепарина. Есть некоторые доказательства того, что НМГ может быть полезен при СИК. Для более «таргетной» терапии COVID-19, одним из перспективных методов лечения может быть введение экзогенного АПФ2 путем введения человеческого рекомбинантного растворимого АПФ2 (hrsACE2), который угнетает инфекцию SARS-CoV-2 в искусственно выращенных кровеносных сосудах человека [24]. Рекомбинантный человеческий растворимый АПФ2 показал себя безопасным в пилотном клиническом исследовании по ОРДС [25] и входит в клиническое исследование по COVID-19. (Номер ClinicalTrials.gov NCT04335136).

Рекомбинантный ACE2 может работать в основном двумя способами: (1) конкурируя с S протеином SARS за связывание с АПФ2 в легких и эндотелии, тем самым действуя в качестве приманки, чтобы уменьшить заражение клеток хозяина; (2) предотвращение истощения АПФ2 вирусом SARS2. Так как АПФ2 экспрессируется эндотелием и нейронами головного мозга, вероятно, что связанное с вирусом истощение АПФ2 ухудшает эндотелиальную функцию и провоцирует или усугубляет острый инсульт (рис. 1).

Рисунок 1

АПФ2 экспрессируется в эндотелиальных клетках головного мозга человека. Вирус SARS-CoV-2 связывается с АПФ2, истощая АПФ2 в эндотелии



Другие методы лечения, которые нацелены на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), такие как ангиотензин (1-7), и уже показавшие свою перспективность на доклинических моделях по инсульту, также могут быть перспективными при COVID-19. Ангиотензин (1-7) находится в клинических испытаниях по COVID-19 (ClinicalTrials.gov NCT04332666). Более того, блокаторы рецепторов ангиотензина 1 (ARB), такие как лозартан, могут иметь защитную функцию при инсульте. В то время как была некоторая обеспокоенность, что блокаторы ARB и ингибиторы АПФ могут быть вредны для пациентов с COVID-19, вызывая рост экспрессии АПФ2 и связывания SARS-CoV-2, совместное заявление Американской кардиологической ассоциации, Американской коллегии кардиологов, Американского общества сердечной недостаточности рекомендовало продолжить

использование блокаторов ARB и антагонистов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) у пациентов с COVID-19, поскольку они могут быть эффективным.

<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addressesconcerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>

## Резюме

Сообщается, что инсульт является осложнением при COVID-19. Причина неясна, но СИК связана с COVID-19 и может способствовать дисфункции эндотелия, микротромбозу и инсульту. Роль aPL, скорее всего, спровоцированных вирусной инфекцией, неясна и может быть связана с СИК. Связывание с и истощение АПФ2 может нарушить баланс РАС в пользу сигнального каскада ACE-1/ангиотензин II/AT1 и привести к эндотелиальной дисфункции, повреждению органов и инсульту.

## Ссылки

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
2. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN Electron J*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544840>.
3. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe corona-virus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
4. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989–94. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>.
5. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost*. April 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14828>.
6. Zhang Y. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e38.
7. Sène D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev*. 2008;7:272–7. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.10.001>.
8. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. 2016;25:1520–31. <https://doi.org/10.1177/0961203316640912>.
9. 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(7798):270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and Transl. Stroke Res. TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

11. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, et al. Angiotensin-converting en-zyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>.
12. Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting en-zyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(21):2738–43. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4242-5>.
13. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(4):804–17. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2010>.
14. Arendse LB, Jan Danser AH, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev*. 2019;71(4):539–70. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017129>.
15. Mecca AP, Regenhardt RW, O'Connor TE, Joseph JP, Raizada MK, Katovich MJ, et al. Cerebroprotection by angiotensin-(1-7) in endothelin-1-induced ischaemic stroke. *Exp Physiol*. 2011;96(10):1084–96. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058578>.
16. Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP, Pioquinto DJ, Afzal A, Mocco J, et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. *Neuropharmacology*. 2013;71:154–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.025>.
17. Regenhardt RW, Mecca AP, Desland F, Ritucci-Chinni PF, Ludin JA, Greenstein D, et al. Centrally administered angiotensin-(1-7) increases the survival of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2014;99(2):442–53. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.075242>.
18. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in trans-genic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin sys-tem. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R373–81. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2006>.
19. Chen J, Xiao X, Chen S, Zhang C, Chen J, Yi D, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 priming enhances the function of endothelial progenitor cells and their therapeutic efficacy. *Hypertension*. 2013;61(3):681 – 9 . <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00202>.
20. Chen J, Zhao Y, Chen S, Wang J, Xiao X, Ma X, et al. Neuronal over-expression of ACE2 protects brain from ischemia-induced damage. *Neuropharmacology*. 2014;79:550–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.004>.
21. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age-and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166–71. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>.
22. Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Proinflammation of aging central arteries: a mini-review. *Gerontology*. 2014;60:519–29. <https://doi.org/10.1159/000362548>.
23. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264–75. <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>.
24. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>.
25. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1823-x>.