

«ҚАЗАҚСТАН НЕЙРОХИРУРГИЯСЫ  
ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯСЫ» ЖУРНАЛЫ

ЖУРНАЛ «НЕЙРОХИРУРГИЯ  
И НЕВРОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА»

JOURNAL «NEUROSURGERY AND  
NEUROLOGY OF KAZAKHSTAN»

Спец. выпуск, 2022  
Научно-практический журнал  
выходит 4 раза в год  
[www.neurojournal.kz](http://www.neurojournal.kz)

Журнал издается с 2004 года

**Адрес редакции:**

г. Нур-Султан, пр-т Туран  
34/1, АО НЦН, 010000  
Тел/факс: (7172) 62-11-70  
E-mail: [nsnkz@gmail.com](mailto:nsnkz@gmail.com)  
[www.neurojournal.kz](http://www.neurojournal.kz)

Свидетельство о постановке на  
учет в Министерстве культуры и  
информации РК  
№ 10442-Ж от 30.10.09 г.

**Учредитель журнала:**

АО «Национальный центр  
нейрохирургии».  
Журнал находится под  
управлением ОО «Казахская  
Ассоциация нейрохирургов».

Зак. №10322. Тираж 300 экз.

Сверстано и отпечатано  
в типографии ТОО «Типография  
«Форма Плюс», г. Караганда,  
ул. Молокова, 106/2,  
тел.: +7 (7212) 400 373,  
+7 701 534 34 44  
e-mail: [info@forma.kz](mailto:info@forma.kz)  
[www.forma.kz](http://www.forma.kz)



**Редакционная коллегия:**

**Главный редактор:** С.К. Акшулаков

**Редактор спец. выпуска:** Е.Б. Адильбеков

**Зам. главного редактора:** А.Ж. Доскалиев

**Ответственный секретарь:** Е.Т. Махамбетов

**Технический редактор спец выпуска:** А.Г. Сахипова

**Технический редактор:** Р. М. Казтаева

**Члены редколлегии**

А.З. Бралов  
Е.К. Дюсембеков  
Н.Т. Алдиярова  
С.Д. Карибай  
Т.Т. Керимбаев  
А.З. Нурпеисов  
Г.И. Оленбай  
Т.Т. Пазылбеков  
А.Б. Калиев  
Н.А. Рыскельдиев  
А.М. Садыков  
Ж.Т. Такенов  
Н.Г. Кисамеденов  
А.С. Мустафаева  
Г.С. Ибатова  
Р.Ж. Ауэзова

**Редакционный совет:**

М.Г. Абдрахманова, М.Ю. Бирючков, Ж.Р. Идрисова,  
Г.С. Кайшибаева, М.М. Лепесова, Т.К. Муханов,  
Е.С. Нургожаев, Т.С. Нургожин, Н.С. Игисинов,  
Ю.А. Старокожев, Н.И. Турсынов, А.Т. Шарман,  
Г.М. Кариев (Узбекистан), А.Д. Кравчук (Россия),  
В.А. Лазарев (Россия), Л.Б. Лихтерман (Россия),  
А.К. Сариев (Россия), В.А. Хачатрян (Россия),  
Г.Г. Шагинян (Россия), В.А. Бывальцев (Россия),  
В.В. Крылов (Россия), М. Aruzzo (США),  
Y. Kato (Япония), S. Maimon (Израиль),  
К.Н. Mauritz (Германия), Н.М. Mehdorn (Германия),  
N. Tribolet (Швейцария), V. Zelman (США)



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.А. Жаркинбекова (к.м.н.), Г.А. Мустапаева (к.м.н.), Г.У. Туксанбаева (к.м.н.), Р.К. Муминова*  
**ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ** ..... 4
- А.Р. Темирова, Т.Е. Каирбекова, Ш.Ф. Капаров, Р.Е. Сарсенова, А.С. Жиалганов, А.М. Ибраева*  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ** ..... 11
- А.В. Авдеев, А.Е. Гуляев*  
**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕБРОЛИЗИН У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН** ..... 20

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Н.А. Жаркинбекова (к.м.н.), Г.А. Мустапаева (к.м.н.), Г.У. Туксанбаева (к.м.н.), Г.А. Аршибекова, З.С. Сулейменова*  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ COVID-19** ..... 33
- Ю.Н. Шаров, Р.И. Садовая*  
**ТРОМБОЛИЗИС КАК СТАРТ ДЛЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ВНУТРИВЕННОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ У ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ** ..... 38
- Е.Б. Адильбеков, С.Г. Медуханова, А.А. Аршибекова, А.Г. Сахипова, Д.А. Карибаева*  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ С НЕВЫЯВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ ФАКТОРА V ЛЕЙДЕНА** ..... 42
- Л.Н. Анацкая, Ю.А. Карасев, С.В. Марченко, Т.И. Короткая*  
**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТРИАТОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА С ПАНКРЕАТОГЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 3 С ТИПА** ..... 48
- А.К. Рахимова, А.Г. Сахипова*  
**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ. ПАЦИЕНТ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ЛИВЕДО** ..... 54

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Е.Б. Адильбеков, А.Г. Сахипова, С.Г. Медуханова*  
**ИНСУЛЬТ И ДРУГИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19 И ИХ ДИАГНОСТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**..... 60
- Б. Адильбекова (PhD), Д. Садыкова (к.м.н.), А. Аман, Н. Нұрпейісова, Е.Б. Адильбеков, А.Б. Тургумбаева (к.м.н.)*  
**БОЛЕЗНЬ ФАБРИ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)** ..... 69
- Л.Н. Анацкая*  
**СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛАКУНАРНОГО ИНФАРКТА МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ** ..... 82

**РАЗНОЕ**

*М.Б. Аскарров (д.м.н.), А.М. Ганина*

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО  
МОЗГА В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ..... 94**

*Т.М. Аюбаев, Б.Б. Оразалиев, А.Г. Сахипова*

**ЗАГРЯЗНЕННЫЙ ВОЗДУХ – ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНСУЛЬТА .. 100**

*Е.Б. Адильбеков, С.Г. Медуханова, А.Г. Сахипова, Д.А. Карибаева*

**ФИНАНСИРОВАНИЕ НА НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,  
В ЧАСТНОСТИ, НА ИНСУЛЬТ В РК..... 104**

*М. Yu. Biryuchkov, B.A. Dzhubaeva, Z.M. Nuraliev, D.T. Kuzhat, A.G. Sakhipova*

**EFFECTIVENESS OF ENDOVASCULAR TREATMENT IN DISEASES OF THE CEREBRAL VESSELS IN  
AKTOBE REGION IN 2021-2022 ..... 114**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.831-005:364.048.6

Н.А. Жаркинбекова (к.м.н.), Г.А. Мустапаева (к.м.н.), Г.У. Туксанбаева (к.м.н.), Р.К. Муминова.

Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

*Изучение клинико-томографических критериев развития и течения геморрагического инсульта супратенториальной локализации позволяет оценить прогноз исходов, объективизировать диагностику и проводить адекватную патогенетическую терапию в остром периоде. Факторы, способствующие развитию геморрагического инсульта играют большую роль в прогнозировании локализации и объема гематомы. Степень артериальной гипертонии, хронические сердечно-сосудистые заболевания, влияют как на развитие геморрагического инсульта, так и на исход заболевания. В группе больных с латеральным и лобарным кровоизлияниями отмечалось благоприятное течение заболевания. Отмечалась диссоциация между тяжестью развития заболевания и его дальнейшим течением при лобарном кровоизлиянии. Это было связано с тем, что при лобарном кровоизлиянии объем перифокальной зоны был выше, чем объем гематомы, и по мере уменьшения отека очаговая симптоматика регрессировала. Медиальное и смешанное кровоизлияния в отличие от латеральных и лобарных кровоизлияний сопровождаются более высоким уровнем артериального давления, наличием хронических заболеваний сердца, и более неблагоприятны в отношении восстановления нарушенных функций. Играющая большую роль в остром периоде геморрагического инсульта, локализация гематомы, играет роль также в прогнозе клинико-социальных исходов геморрагического инсульта. Динамика основных неврологических синдромов у больных перенесших геморрагический инсульт, показала благоприятный исход у больных с латеральным и лобарным кровоизлиянием. Трудно поддавались коррекции повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, экстрапирамидные и нервно-психические расстройства у больных с медиальной и смешанной локализацией кровоизлияния.*

**Ключевые слова:** инсульт, кровоизлияние в мозг, гематома, реабилитация.

#### Введение.

Геморрагический инсульт является одной из актуальных проблем ангионеврологии, что обусловлено максимальным напряжением компенсаторно-приспособительных механизмов организма в острый период кровоизлияний в головной мозг, наибольшей летальностью в данный период, а также тем, что течение острого периода геморрагического инсульта во многом определяет долгосрочный прогноз, как в плане социальной реабилитации и функционального восстановления (инвалидизации), так и в плане качества жизни пациентов [1,2,3]. Основным фактором, детерминирующим течение острого периода геморрагического инсульта, является локализация и объем кровоизлияния и соответствующий данным феноменам уровень очаговой неврологической симптоматики [2]. Вместе с тем, течение ин-

сультов в остром, раннем и позднем восстановительных и резидуальном периодах не одинаково и зависит от целого ряда биологических, этиологических, патогенетических причин, социальных факторов и лечебной тактики в различные периоды развития заболевания [4,5]. Комплексный подход в прогнозировании течения острого, раннего восстановительного периодов паренхиматозного геморрагического инсульта должен предполагать не только применение методов и показателей, отражающих выше описанные феномены, но и использование технологий, таких как компьютерная томография, позволяющих моделировать сложные, зачастую нелинейные взаимоотношения данных явлений, как между собой, так и по их влиянию на клинические показатели.

Целью нашего исследования явилось: провести прогностический анализ динамики восстанов-

ления нарушенных функций у больных, перенесших геморрагический инсульт.

### Материал и методы

Исследование проводилось у 105 пациентов с геморрагическим инсультом супратенториальной локализации в остром и раннем восстановительном периодах в течение 3 месяцев. Средний возраст больных составил 67,8 лет, из них 62 мужчин и 43 женщин.

Диагноз геморрагический инсульт верифицирован на основе данных нейровизуализации, анамнеза заболевания, клинической синдромологии, клиничко-лабораторных данных.

Критериями включения в исследование явились:

1. Подтвержденная компьютерной томографией головного мозга, нетравматическая полушарная гематома супратенториальной локализации (геморрагический паренхиматозный инсульт супратенториальной локализации), верифицированная в день поступления.

2. Пациенты, у которых отсутствовали показания для хирургического лечения или случаи, когда родственники пациентов отказывались от хирургического лечения.

У больных с диагностированным паренхиматозным геморрагическим инсультом супратенториальной локализации по данным компьютерной томографии определялись объём гематомы, локализация (лобарные; медиальные и латеральные субкортикальные), сторона локализации гематомы (латерализация). При анализе КТ – данных использовалась классификация НИИ неврологии РАМН (Верещагин Н.В. и соавт., 1986), согласно которой супратенториальные кровоизлияния были разделены на четыре группы: латеральные; медиальные; лобарные (долевые); смешанные [6].

В катамнестическом периоде наблюдения оценивались: основные неврологические синдромы – двигательный, чувствительный, корковый и нервно-психические расстройства, их динамика. Материалы анализировались с позиций их значения для построения реабилитационного прогноза.

Корреляции между гендерными и возрастными данными не проводились.

### Результаты и обсуждение

Подробный анализ факторов, способствовавших развитию и течению заболевания, показал, что у 97,1% пациентов имелась артериальная гипертензия, стадия, которой находилась в прямой зависимости от возраста. Другими факторами

риска возникновения геморрагического инсульта отмечены: злоупотребление солью, сердечно-сосудистые заболевания, курение, повторный инсульт, сахарный диабет, ожирение, злоупотребление алкоголем, наследственность.

В группе больных с латеральным кровоизлиянием отмечалось преобладание очаговой симптоматики над общемозговой. В ясном сознании было 6,6% больных, в состоянии оглушения было 70% больных, в сопоре находилось 23,4% больных. В состоянии средней тяжести оценивались 70% больных, в тяжелом – 23,4% и 6,6% больных находились в удовлетворительном состоянии. Согласно шкале Гусева динамика функционально-объективного статуса, у больных в состоянии средней тяжести соответствовала  $41,10 \pm 0,46$ , суммарный клинический балл к 7 дню определялся на уровне  $43,80 \pm 0,70$ , а к 21 дню заболевания  $45,50 \pm 0,61$ . Суммарный балл у больных при первичном осмотре, находящихся в тяжелом состоянии составлял  $33,20 \pm 0,48$ , ко второй неделе заболевания составил  $35,40 \pm 1,32$ , а к концу острого периода заболевания  $40,80 \pm 0,79$ .

Таким образом, в группе больных с латеральным кровоизлиянием отмечалось благоприятное течение заболевания. Летальный исход отмечен только у 3 (10%) больных. При благоприятном течении отмечалось хорошее восстановление двигательных функций до уровня рефлекторного пареза или минимальной мышечной слабости в одной конечности (4 балла), а также полное восстановление. При динамическом наблюдении афатических расстройств отмечен хороший быстрый регресс сенсорного компонента. На момент выписки элементы сенсорной афазии отмечались только у одного больного. Моторная афазия сохранялась у 2 (6,6%), а элементы моторной афазии – у 4 (13,3%) больных.

Лобарное кровоизлияние у 55% больных сопровождалось состоянием средней тяжести, в 30% случаях тяжелым и у 15% больных крайне тяжелым состоянием. У 45% больных лобарное кровоизлияние протекало в виде оглушения, у 30% больных в виде сопора, и у 25% больных наблюдалась кома. Наблюдения показали быстрый и значительный регресс двигательных нарушений особенно в течение первой недели. Восстановлению двигательных расстройств соответствовало и улучшение чувствительной сферы. Аналогичные изменения отмечались и в отношении суммарного клинического балла, отражающего быстрый и значительный регресс общемоз-

говой менингеальной и очаговой симптоматики. Суммарные значения клинического балла при лобарной локализации средней степени тяжести соответствовали  $31,00 \pm 1,20$ , в течение первой недели он повышался до  $40,30 \pm 1,55$ , а к концу острого периода доходил до  $46,00 \pm 1,48$ . У больных тяжелой степени суммарный балл соответствовал  $28,90 \pm 1,31$ , в течение первой недели он повышался до  $37,90 \pm 1,22$ , а к концу острого периода до  $43,20 \pm 1,48$ .

Таким образом, необходимо отметить диссоциацию между тяжестью развития заболевания и его дальнейшим течением при лобарной локализации кровоизлияния. Это в свою очередь связано с тем, что при лобарном кровоизлиянии в основном объем перифокальной зоны был выше, чем объем гематомы, и по мере уменьшения отека очаговая симптоматика регрессировала. Также следует отметить, что при лобарном кровоизлиянии двигательный синдром выражался больше гемипарезом. Гемиплегия у выживших больных регрессировала полностью до гемипареза. Но следует отметить, неблагоприятный исход, при височной и височно-теменной локализации гематомы. Смертность составила 25%.

Кровоизлияния медиальной и смешанной локализации характеризовались более тяжелым и неблагоприятным течением. Для большинства пациентов темп развития заболевания был внезапным, без предвестников, на фоне физической и психоэмоциональной нагрузки. Определение характера инсульта практически не представляло трудностей из-за характерного симптомоком-

плекса в виде резкой головной боли, тошноты, повторной многократной рвоты, несистемного головокружения, очень высокого уровня артериального давления, превышающей 220/120 мм.рт.ст. Состояние больных в данных группах было более тяжелым, чем у больных с латеральными и лобарными кровоизлияниями, которое проявлялось грубыми расстройствами сознания, присоединениями бульбарного, вторичного верхнестевоного синдрома, генерализованными нарушениями мышечного тонуса. Суммарный клинический балл при медиальном кровоизлиянии при первом осмотре у больных средней тяжести составлял  $38,40 \pm 0,31$ , к 7 дню заболевания -  $40,70 \pm 0,5$ , к 21 дню  $42,00 \pm 0,38$ , т.е. прирост соответствует умеренным ограничениям двигательных функций, нарушениям чувствительности и высших корковых функций. У тяжелых больных суммарный балл составил  $28,50 \pm 0,42$ , у крайне тяжелых -  $12,80 \pm 0,51$ . Этот показатель к 7 дню определялся на уровне  $31,90 \pm 0,38$ , к 21 дню на уровне  $37,90 \pm 0,42$ , что являлось отражением тяжелой инвалидизации больных. При смешанном кровоизлиянии суммарный клинический балл в первый день у больных средней тяжести составлял  $38,30 \pm 0,31$ , у тяжелых  $28,60 \pm 0,42$ , у крайне тяжелых -  $13,00 \pm 0,51$ . Ко второй неделе заболевания составил  $40,60 \pm 0,5$ , к концу острого периода  $42,00 \pm 0,38$ . Суммарные значения у тяжелых больных составили -  $28,60 \pm 0,42$ , у крайне тяжелых -  $13,00 \pm 0,51$ . У тяжелых больных этот показатель к 7 дню был  $32,00 \pm 0,38$ , к 21 дню на уровне  $37,80 \pm 0,42$  (рис.1).

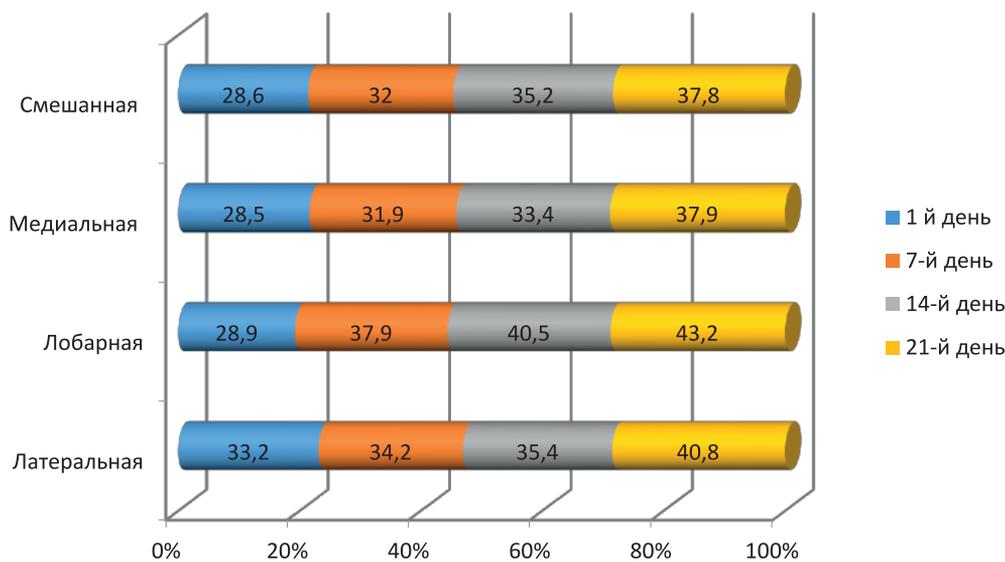


Рисунок 1 - Динамика функционально-объективного статуса пациентов с различной локализацией гематомы по шкале Гусева

Компьютерно-томографическое наблюдение при благоприятном течении показало уменьшение объема плотностных характеристик тех же параметров, что и в первой группе: уменьшение перифокального отека, деформации желудочковой системы с последующим формированием постгеморрагической кисты [8,9]. Неблагоприятное течение, несмотря на видимое по данным КТ уменьшение размеров и плотности гематомы, сопровождалось признаками нарастания окклюзионной гидроцефалии. Смертность в группе с медиальным кровоизлиянием составила 8 (32%), со смешанным кровоизлиянием 17 (56,6%) человек.

Высокая степень инвалидизации была у 3 (12%) больных при медиальном и 4 (13,3%) больных при смешанном кровоизлиянии, в резидуальном периоде оставался выраженный двигательный дефект в виде гемиплегии.

Из 105 больных выжили 72 человека (68,6%). Летальность в остром периоде составила 33 человек (31,4%). Самая высокая летальность наблюдалась при смешанном кровоизлиянии 51,5% (17), далее при медиальной локализации 24,2% (8). Неблагоприятный исход был незначительным при лобарном 15,2% и латеральном кровоизлияниях 9,1% (рис.2).

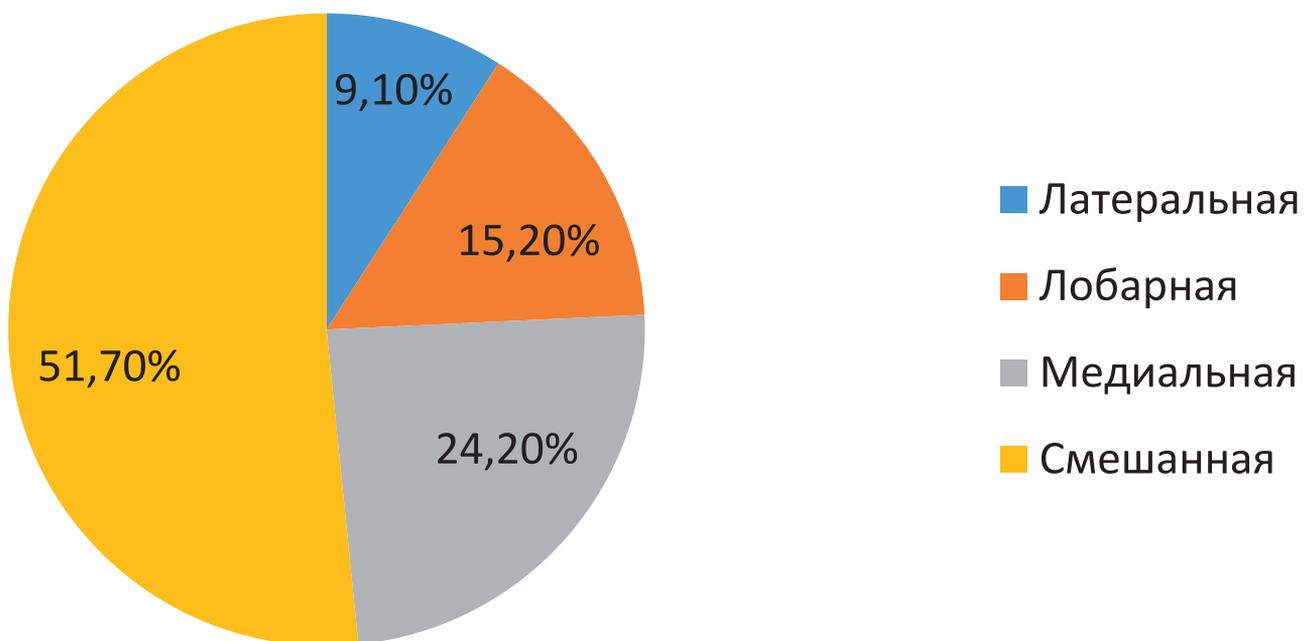


Рисунок 2 – Показатели летальности в остром периоде геморрагического инсульта в зависимости от локализации

У выживших больных в катамнестическом периоде наблюдения и их динамики были выделены 4 основных неврологических синдрома: гемипарез или гемиплегия у 88,8% больных, гемигипестезия или гемианестезия - у 72,2%, корковый синдром - в 33,3% случаях, у 58,3% больных наблюдался синдром нервно-психических расстройств.

Анализ распределения основных неврологических синдромов по локализации позволяет отметить, что грубые нарушения двигательной функции чаще встречаются при медиальной (35,2%) и смешанной (61,6%) локализации, так же как и нарушения чувствительности 82,3% и 84,6% соответственно. Наличие сенсорных нарушений, является неблагоприятным прогностическим фак-

тором последующего восстановления двигательных функций.

Корковый синдром, который выражался афазиями и нарушениями гнозиса и праксиса наблюдался в 69,2% случаев при смешанной локализации кровоизлияния и у 33,3% больных с лобарным кровоизлиянием.

Нервно - психические расстройства, чаще развивались при медиальной 76,4% и смешанной 84,6% локализациях кровоизлияния. Это объясняется тем, во-первых, что развитие медиального и смешанного кровоизлияния наблюдаются чаще всего при высоком уровне АД, во-вторых, больной с тяжелыми двигательными расстройствами зависит от окружающих его людей, тем самым это приводит к развитию депрессивных нарушений.



Психоорганический синдром, входящий в состав нервно-психических расстройств чаще всего наблюдался при лобарной (57,2%) и смешанной (54,5%) локализациях кровоизлияния.

По мнению [9,10] темп восстановления нарушенных функций определяется тяжестью неврологического дефекта; при глубоких парезах восстановление двигательных функций обычно медленное и степень восстановления ниже, чем при парезах менее выраженных. У больных перенесших геморрагический инсульт чаще всего регрессировали речевые расстройства и двигательные нарушения при латеральной (60% и 63,7%) и лобарной (75% и 73,3%) локализациях кровоизлияния. Сложно поддавались коррекции повышение мышечного тонуса по пирамидному типу (88,2% и 92,4%), нарастали тонические нарушения экстрапирамидного характера (100%) у больных с медиальным и со смешанным кровоизлиянием. Более чем у 55% больных наблюдались различные проявления нервно-психических расстройств, которые в 26,3% случаев трансформировались в другие формы за счет лобарного - 57,2% и смешанного - 54,5% кровоизлияния.

Положительная динамика неврологических нарушений при геморрагическом инсульте в конце острого периода, как известно, связано со снятием отека, но в дальнейшем в периоде восстановления и в резидуальном периоде наблюдаются такая же динамика неврологических синдромов как при ишемическом инсульте. Несмотря на то, что причины, патогенез и морфологические изменения при геморрагических и ишемических инсультах бывают различными, в резидуальном периоде этих заболеваний неврологическая симптоматика оказывается тождественной. Это связано с одинаковыми морфологическими изменениями, наблюдающимися спустя несколько месяцев или лет после инсультов различного характера [11,12].

Реабилитационный прогноз в отношении восстановления нарушенных функций при геморрагическом инсульте супратенториальной локализации зависит как от локализации, так и от объема гематомы. Для оценки возможностей восстановления нарушенных функций при последствиях геморрагического нарушения мозгового кровообращения имеет значение сопоставление клинических данных с результатами компьютерного томографического исследования мозга.

По данным КТ прогностически неблагоприятными признаками являются: при двигательном

синдроме: капсулярные гематомы медиальной и смешанной локализации правого полушария, объемом более 30 мл, а также латеральное кровоизлияние с вовлечением внутренней капсулы, проявляющиеся тяжелой клиникой в остром периоде ГИ, характеризуются незначительной динамикой катamnестическом периоде наблюдения. При чувствительном синдроме неблагоприятными факторами являются медиальное и смешанное кровоизлияние в левое полушарие, объемом более 30 мл; при корковом синдроме - левое полушарие, лобарная и смешанная локализация, объемом более 30 мл; при нервно-психических расстройствах; медиальное и смешанное кровоизлияние, правое полушарие, объем гематомы более 30 мл; психоорганическом синдроме - лобарное или смешанное кровоизлияние в правое полушарие объемом более 30 мл.

Таким образом, нами отмечено, что играющий большую роль в остром периоде геморрагического инсульта, локализация гематомы, играет роль также в прогнозе клинико-социальных исходов геморрагического инсульта.

### **Выводы**

Учитывая факторы, способствовавшие развитию геморрагического инсульта можно прогнозировать локализацию и объем гематомы, и тем самым прогноз инсульта. Степень артериальной гипертонии, отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность влияют не только на развитие геморрагического инсульта, но и на исход заболевания. Высокий уровень артериальной гипертонии и наличие в анамнезе ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности чаще всего сопровождают медиальное и смешанное кровоизлияния, и являются неблагоприятным фактором для восстановления нарушенных функций.

В группе больных с латеральным кровоизлиянием отмечалось благоприятное течение заболевания. Необходимо отметить диссоциацию между тяжестью развития заболевания и его дальнейшим течением при лобарной локализации кровоизлияния. Это связано с тем, что при лобарном кровоизлиянии в основном объем перифокальной зоны был выше, чем объем гематомы, и по мере уменьшения отека очаговая симптоматика регрессировала. Кровоизлияния медиальной и смешанной локализации характеризовались более тяжелым и неблагоприятным течением. Для большинства



пациентов темп развития заболевания был внезапным, без предвестников.

Динамика основных неврологических синдромов у больных, перенесших геморрагический инсульт, зависит от локализации и объема кровоизлияния. Чаще всего регрессируют речевые и двигательные нарушения при латеральном и лобарном кровоизлиянии, малых объемов. Трудно

поддается коррекции повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, нарастают экстрапирамидные и нервно-психические расстройства у больных с медиальной и смешанной локализацией кровоизлияния, что связано, во-первых, с локализацией патологического очага, во-вторых, с прогрессированием основного сосудистого процесса.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Хеннерици М.Д., Богуславски Ж., Сакко Р.Л. Инсульт. Клиническое руководство // Мед-Пресс-информ. – 2008. – 5. – 12. [Hennerici M.D., Boguslavsky J., Sakko R.L. Stroke. Clinical guide // MedPress-inform. – 2008. – 5. –12. In Russian]
2. Benjamin E.J., Virani C.S Heart Disease and Stroke Statistics-2018 // Update. A report from the American Heart Association. - 2019. –13. –P. –270.
3. Bogouslavsky J., Louis R.C., Medina M.T. World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology // STROKE: SELECTED TOPICS. New York.: Demos. – 2007. – 57. – 45-48.
4. Пирадов М.А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению / М.А.Пирадов. // Атмосфера. Нервные болезни. – 2015. – № 1. – С. 17–19. [Piradov M.A. Hemorrhagic stroke: new approaches to diagnosis and treatment / M.A. Piradov. // Atmosphere. Nervous diseases. – 2015. – No. 1. – P. 17–19. In Russian]
5. Архипов С.Л. Нейровизуализационная диагностика и современные особенности лечения геморрагического инсульта: дис.. д-ра мед. наук // С.Л.Архипов. М, - 2009. - 212 с. [Arkhipov S.L. Neuroimaging diagnostics and modern features of the treatment of hemorrhagic stroke: dis. Dr. med. Sciences // S.L. Arkhipov. M. – 2009. – P. 212. In Russian]
6. Верещагин Н.В. К патогенезу дислокации ствола мозга при супратенториальных кровоизлияниях в остром периоде //2010. – С. - 420. [Vereshchagin N.V. On the pathogenesis of brainstem dislocation in supratentorial hemorrhages in the acute period // 2010. – P. 420. In Russian]
7. Гусев Е.И. Неврология и нейрохирургия / Е.И. Гусев, А.Н.Коновалов, Г.С.Бурд. // Медицина. – 2010. – 656 с. [Gusev E.I. Neurology and neurosurgery / E.I. Gusev, A.N. Konovalov, G.S. Burd. M. // Medicine. – 2010. – P. 656. In Russian]
8. Дамулин Н.В. Нарушение кровообращения в головном и спинном мозге / Н.В.Дамулин и др. // Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. – 2013. –Т. – 1. –Гл. – 3. –С. 231–303. [Damulin N.V. Circulatory disorders in the brain and spinal cord / N.V. Damulin et al. // Diseases of the nervous system: a guide for doctors: in 2, – 2013. – Т. – 1. – Ch. – 3. – P. 231–303. In Russian]
9. Деев А.С. Причинные факторы, течение и исходы геморрагического инсульта в молодом возрасте / А.С.Деев, И.В.Захарушкина. // Неврологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 15–17. [Deev A.S. Causative factors, course and outcomes of hemorrhagic stroke at a young age / A.S. Deev, I.V. Zakharushkina. // Neurological journal. – 2011. – No. 5. – P. 15–17. In Russian]
10. Brain hemorrhage from intracranial tumor / J.R.Little et al.. // Stroke. – 1999. – № 10. – P. 283–288.
11. Caplan L.R. Intracerebral hemorrhage revisited / L.R.Caplan. // Neurology. – 1998. – № 38. – P. 624–627.
12. Keir S. Stroke epidemiology studies have underestimated the frequency of intracranial hemorrhage: a systematic review of imaging in epidemiological studies / S.Keir, J.M.Wardlaw, C.P.Warlow. // J. Neurol. – 2022. – № 249. – P. 1226–1231.

*Н.А. Жаркинбекова (к.м.н.), Г.А. Мустапаева (к.м.н.), Г.У. Туксанбаева (к.м.н.), Р.К. Муминова.*

*Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан*

## **ГЕМОМРАГИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТАН КЕЙІН НАУҚАСТАРДАҒЫ НЕВРОГИЯЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАРДЫҢ ҚАЛПЫНА КЕЛУ ФАКТОРЛАРЫН ТАЛДАУ**

Супратенториалды локализациялық гемомрагиялық инсульттің дамуы мен ағымының клиникалық-томографиялық критерийлерін зерттеу нәтижелердің болжамын бағалауға, диагнозды негіздеуге және жедел кезеңде оңтайлы патогенетикалық ем жүргізуге мүмкіндік береді. Гемомрагиялық инсульттің дамуына ықпал ететін факторлар гематоманың орналасуы мен көлемін болжауда маңызды рөл атқарады. Артериялық гипертензияның, созылмалы жүрек-тамыр ауруларының дәрежесі гемомрагиялық инсульттің дамуына да, аурудың нәтижесіне де әсер етеді. Бүйірлі және лобарлы қан кетулері бар науқастар тобында аурудың қолайлы ағымы байқалды. Аурудың дамуының ауырлығы мен лобарлы қан құюлу арасында диссоциация болды. Бұл лобарлы қан құюлу кезінде перифокальды аймақтың көлемі гематома көлемінен жоғары болуымен және ісіну азайған сайын ошақты белгілердің регрессиясымен байланысты болды. Медиальды және аралас қан кетулер, латеральды және лобарлық қан кетулерден айырмашылығы, қан қысымының жоғары деңгейімен, созылмалы жүрек ауруларының болуымен бірге жүреді және бұзылған функцияларды қалпына келтіру жағынан қолайсыз. Гемомрагиялық инсульттің жедел кезеңінде маңызды рөл атқаратын гематоманың орналасуы осы инсульттің клиникалық және әлеуметтік нәтижелерін болжауда да маңызды рөл атқарады. Гемомрагиялық инсультпен ауыратын науқастарда негізгі неврологиялық синдромдардың динамикасы латеральды және лобарлы қан кетулері бар науқастарда қолайлы нәтиже көрсетті. Пирамидалық бұлшықет тонусының жоғарылауы, экстрапирамидалық және жүйке-психикалық бұзылыстары қан кетудің медиальды және аралас орналасуы бар науқастарда түзету қиын болды.

**Негізгі сөздер:** инсульт, миға қан құйылу, гематома, оңалту.

*N.A. Zharkinbekova (Cand. Med. Sci.), G.A. Mustapaeva (Cand. Med. Sci.), G.U. Tucsanbaeva (Cand. Med. Sci.), R.K. Muminova.*

*South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan*

## **ANALYSIS OF FACTORS OF NEUROLOGICAL DISORDERS RECOVERY IN PATIENTS AFTER A HEMORRHAGIC STROKE**

The study of clinical and tomographic criteria for the development and course of hemorrhagic stroke of supratentorial localization allows assessing the prognosis of outcomes, objectifying the diagnosis and conducting adequate pathogenetic therapy in the acute period. Factors contributing to the development of hemorrhagic stroke play an important role in predicting the location and volume of the hematoma. The degree of arterial hypertension, chronic cardiovascular diseases, affect both the development of hemorrhagic stroke and the outcome of the disease. In the group of patients with lateral and lobar hemorrhages, a favorable course of the disease was observed. There was a dissociation between the severity of the development of the disease and its further course with lobar hemorrhage. This was due to the fact that in case of lobar hemorrhage, the volume of the perifocal zone was higher than the volume of the hematoma, and as the edema decreased, focal symptoms regressed. Medial and mixed hemorrhages, in contrast to lateral and lobar hemorrhages, are accompanied by a higher level of blood pressure, the presence of chronic heart disease, and are more unfavorable in terms of restoring impaired functions. Playing an important role in the acute period of hemorrhagic stroke, hematoma localization also plays a role in the prognosis of clinical and social outcomes of hemorrhagic stroke. The dynamics of the main neurological syndromes in patients with hemorrhagic stroke showed a favorable outcome in patients with lateral and lobar hemorrhage. Increased muscle tone in the pyramidal type, extrapyramidal and neuropsychiatric disorders in patients with medial and mixed localization of hemorrhage were difficult to correct.

**Keywords:** stroke, cerebral hemorrhage, hematoma, rehabilitation.

УДК 61.616.6168-00

А.Р. Темирова, Т.Е. Каирбекова, Ш.Ф. Капаров, Р.Е. Сарсенова, А.С. Жиалганов, А.М. Ибраева.

ГКП на ПХВ «Многопрофильная областная больница» г.Кокшетау, Казахстан

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

*В структуре неврологических заболеваний в Казахстане лидирующие позиции занимает инсульт головного мозга, характеризующийся высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. В результате эффективной реабилитации снижается степень инвалидизации, повышается качество жизни больных, перенесших инсульт. Одним из важных компонентов медицинской реабилитации инсульта является комплексная и ранняя медицинская реабилитация, способствующая более быстрому восстановлению двигательных, речевых и когнитивных нарушений. В статье рассказывается о работе мультидисциплинарной группы при реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Проведено исследование на базе Многопрофильной областной больницы (далее -МОБ) г.Кокшетау среди 745 больных, в реабилитации которых принимали участие представители мультидисциплинарной группы. В ходе исследования получены результаты о положительных исходах восстановления больных. Так, полное восстановление функции парализованных конечностей было у 19,4% пациентов, у 40% отмечает превалирующее улучшение, наименьшее улучшение у 35%, и лишь у 5% больных незначительное улучшение. При работе иглорефлексотерапевта у 91,4% больных отмечается уменьшение болевых ощущений. Если говорить о восстановлении речевых нарушений при работе с логопедом из 124 больных у 86,2% отмечается значительное улучшение. В ходе исследования мы убедились, что ранняя реабилитация и работа мультидисциплинарной группы приводит значительно положительную динамику в восстановление больных, перенесших инсульт.*

**Ключевые слова:** инсульт, мультидисциплинарная группа, реабилитация.

### Введение

Инфаркт мозга занимает первое место в структуре инвалидности и основной причиной смертности среди населения. Инвалидизация становится не только физическим недугом пациента, но и социальной проблемой для членов его семьи. Исходя из этого, вопросы реабилитации больных, перенесших инсульт, на сегодняшний день так же актуальны, как задача спасения жизни. Полноценная реабилитация, естественно, обеспечит более высокий уровень качества дальнейшей жизни постинсультного пациента. Отсюда повышенный интерес неврологов, реабилитологов к теме восстановительной терапии, сроков и методов ее проведения.

Основные принципы медицинской реабилитации это: раннее начало; этапность; непрерывность; преемственность; индивидуальный и мультидисциплинарный подход; доступность, адекватность и ориентированность на четко сформулированную цель проведения реабилитационных мероприятий. Наряду с основной задачей реби-

литации она также должна включать профилактику постинсультных осложнений, вторичную профилактику инсультов [1].

На базе МОБ в течении 10 лет функционирует инсультный центр (далее-ИЦ) на 24 койки. Пациенты получают комплексное лечение и проходят ранний этап реабилитации. Реабилитационными мероприятиями занимается мультидисциплинарная группа (далее-МДГ). Это команда квалифицированных специалистов, помогающих пациенту достичь поставленных реабилитационных целей: невролог, реабилитолог, логопед-афазиолог, кинезотерапевт, психолог, рефлексотерапевт, медицинские сестры, методисты ЛФК, массажисты специально обученные приемам реабилитации.

Важность ранней реабилитации связана с тем, что к комплексному восстановительному лечению как можно раньше, если отсутствуют противопоказания. Эти рекомендации основаны на изучении случаев ранней и поздней реабилитации, которые показали, что ранняя реабилитация значительно улучшает прогнозы восстановления по-



сле инсульта и снижает риск повторных инсультов [1].

На этом этапе реабилитационные мероприятия начинаются уже в блоке интенсивной терапии ИЦ и включают: лечение положением, дыхательную гимнастику, коррекцию расстройств дыхания, раннюю вертикализацию, кинезотерапию [1].

Лечение положением (корректирующие позы) состоит в придании паретичным конечностям правильного положения в течение того времени, когда больной находится в постели или в положении сидя. Лечение положением включает: укладку парализованных конечностей при положении пациента на здоровом боку, положение на паретичной стороне, ограничение времени пребывания на спине [1]

Ранняя вертикализация предусматривает поднятие головного конца кровати, начиная с первых дней пребывания больного в блоке интенсивной терапии, возвышенное положение туловища при приеме пищи. При этом очень важно провести оценку и коррекцию расстройств глотания, профилактику пролежней, тромбоза глубоких вен нижних конечностей и пневмонии [1].

Объективное обследование пациентов, использование тестов для глотания, экспресс тесты в инсультном центре [2]. Коррекция расстройств функции глотания включает: выбор системы питания и консистенции пищи, добавление во все жидкости загустителей, тщательная обработка полости рта после кормления, использование зондового и парентерального питания при выраженных расстройствах глотания. При нарушении глотания и для профилактики аспирации логопед обучает пациента, используя методы применения глоточного маневра, проведение терапии глотания. Ши-

роко используется позиционирование пациента во время кормления [2].

С открытием ИЦ возросло число пролеченных пациентов в раннем восстановительном периоде после мозгового инсульта с 22,5% в 2010г до 46,5% в 2021г. Пациенты получают комплексное лечение в ИЦ течение 16-18 дней, затем по решению специалистов МДГ и согласно ШРМ переводятся в отделение нейрореабилитации для продолженного лечения [3].

Неврологическое отделение восстановительного лечения МОБ рассчитано на 40 коек. Длительность курса терапии составляла 10-12 дней и включает в себя как медикаментозное, так и реабилитационное лечение. Медикаментозная терапия представлена: нейропротекторами, антиоксидантами, миорелаксантами, вазоактивными препаратами и др. В комплекс реабилитационных мероприятий входят физиотерапия, ЛФК, массаж, иглорефлексотерапия, занятия логопеда, психолога, эрготерапия.

Реабилитационная программа для каждого пациента составлена строго индивидуально в соответствии с имеющимся клиническим синдромом и характером основного заболевания, возрастом, сопутствующими заболеваниями и реабилитационного потенциала.

Из 745 пролеченных пациентов в 2021 году с гемипарезами у 19,4% отмечены улучшения в виде полного регресса пареза, чувствительных нарушений, снижения спастичности; у 40%- значительное улучшение; у 35%- минимальное улучшение; у 5,6% больных – практически без эффекта. Динамическая оценка проводилась по шкале Бартела (рис.1).



Рисунок 1 – Динамическая оценка по шкале Бартела

Из числа пролеченных больных, получили помощь: психолога – 622 человека (49,3%), рефлексотерапевта – 695 человек, логопеда – 225 человек (30,2%), из них с афазией – 124, с дизартрией – 77 дисфагией – 11 анартрией – 3 человека.

Наиболее частыми последствиями инсульта являются двигательные расстройства в виде параличей и парезов, чаще всего односторонних гемипарезов различной степени выраженности. Нами используются физические факторы рефлекторного, местного действия с целью коррекции изменений работы сердечнососудистой системы и двигательных нарушений: электрофорез с применением различных лекарственных препаратов (прозерин, К1, дибазол), квантовая терапия, электромагнитотерапия низкой интенсивности и частоты на область пораженных конечностей [1,4,5].

Рефлексотерапия является одним из наиболее эффективных методов реабилитации больных как в раннем восстановительном, так и в отдаленном периоде инсульта. Нами используются самые разнообразные виды рефлексотерапии: иглоукалывание, поверхностная многоигольчатая рефлексотерапия, термопунктура, точечный массаж, цубо-терапия, электропунктура, прижигание, разнометаллические аппликаторы и валики Ляпко. Существуют определенные трудности в дозировании воздействия, так как у больных часто имеются разнонаправленные патологические процессы (например, парез — снижение функции, и одновременно спастичность мышц — повыше-

ние тонуса). Иглорефлексотерапия применяется с учетом состояния тонуса мышц-антагонистов. В ее задачи входят коррекция нарушений мышечного тонуса и локальных болевых синдромов, нормализация вегетативно-трофических функций и общая активизация больных. Среди этой группы пациентов улучшение в процессе комплексного лечения отмечали 91,4% человек в виде уменьшения болевого синдрома [6].

Вторым по значимости и распространенности последствием инсульта являются речевые нарушения, которые проявляются в виде афазии и дизартрии. Афазия развивается у 39,5% больных (наиболее часто сочетается с двигательными нарушениями), дизартрия развивается в 23,4% случаев (чаще встречается одновременно с нарушением глотания). Необходимо использовать раннюю речевую активность пациентов уже в острой стадии мозгового инсульта. Это связано с тем, что активное, стимулирующее, а затем и перестраивающее речевую функцию вмешательство оказывается особенно действенным, когда оно начинается на фоне самопроизвольного (спонтанного) процесса восстановления. Поэтому логопедическое воздействие тем более эффективно, чем раньше оно начато. Основным методом коррекции постинсультных речевых нарушений являются занятия по восстановлению речи с логопедом-афазиологом. Приёмы восстановительной терапии дифференцируются в зависимости от сущности нарушения речи (расстройства деятельности того

или иного анализатора или их взаимодействия). Работа над речью проводится не изолированно, а в связи и в системе воздействий на другие психические процессы: память, восприятие мышление, на личность больного. В работах Бернштейна Н.А., Кольцовой М.М. указывается на прямую взаимосвязь, и корреляционную зависимость моторных функций рук и качеств произносительной стороны речи, т.к. одни и те же зоны мозга иннервируют мышцы органов артикуляции и мышцы пальцев рук. Логопедом-афазиологом разработана методика для пациентов, страдающими афазией, в период растормаживания речи использовать метод привлечения двигательных функции (в виде хлопков, сжатия кулака, размах здоровой рукой) [4,7].

В результате проведения логопедических работ с пациентами в ранний период реабилитации отмечалась следующая динамика: из 124 пациентов с афазией, 107 человек выписаны с улучшением, 3 человека отказались от занятий в связи с депрессивным состоянием, 14 пациентов не получили результативности в связи грубыми нарушениями понимания обращенной речи. Из 77 па-

циентов с дизартрий улучшение отмечалось у 69 пациентов, из 11 пациентов с дисфагией все выписаны с улучшением (рис. 2). На раннем этапе восстановительной работы в инсультном центре проводится работа над стимулированием понимания ситуативной и внеситуативной речи, растормаживанием экспрессивной стороны речи, проводится работа над преодолением нарушения глотания при дисфагии, создание подвижности органов артикуляции. В результате проведенной комплексной нейрореабилитации в состоянии пациентов с речевыми нарушениями отмечались улучшения: повышается психическая активность больного; более устойчивым становится произвольное внимание, увеличивается его объём, укрепляется функция самоконтроля; увеличивается продолжительный период продуктивной работы; становится доступным понимание ситуативной и внеситуативной речи, сложных инструкций. В экспрессивной речи становятся более доступной автоматизированная речь, доступно отраженное и сопряженное воспроизведение некоторых простых слов, более доступным называние обычных предметов [8,9,10].

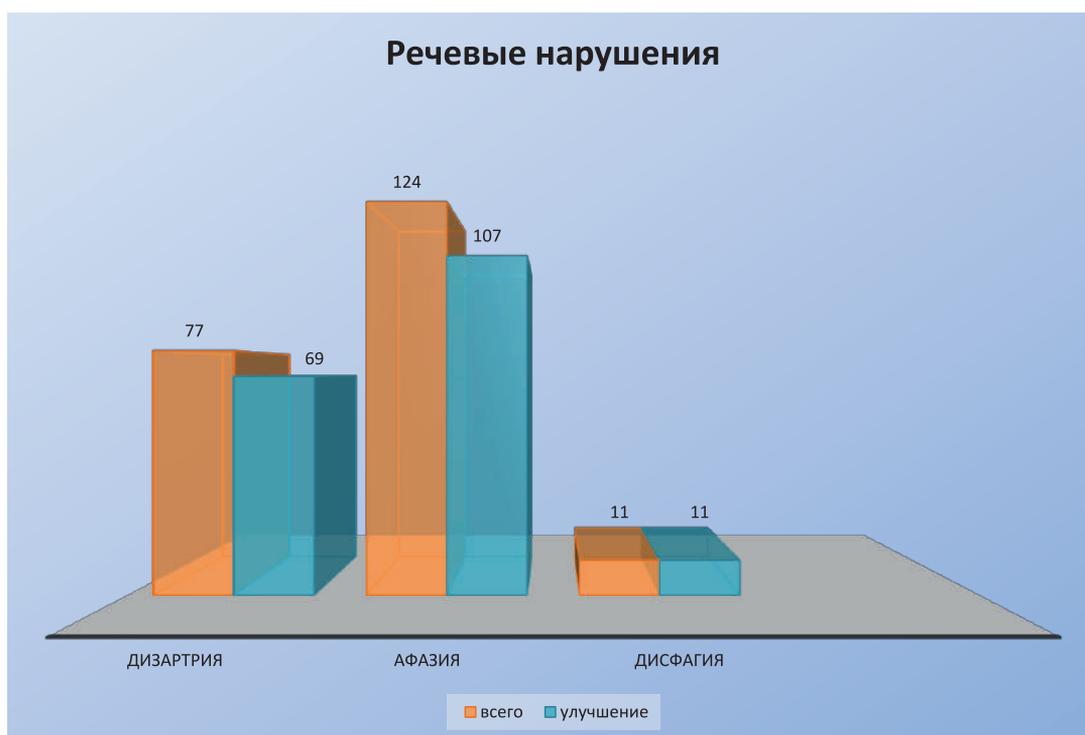


Рисунок 2 – Динамика речевых нарушений

Опыт показывает, что наибольший процент восстановления речи получается при раннем начале логопедической работы (не позднее чем через три месяца после наступления афазии). Это

и понятно, поскольку за этот срок у больного еще не выработалось отношение к себе как к человеку, лишенному возможности речевого общения. С другой стороны, у больного еще не образова-



лись и не автоматизировались патологические речевые стереотипы, которые чрезвычайно трудно перевоспитывать в дальнейшем. Наконец, в эти сроки удастся сравнительно легко простимулировать ту остаточную речь, которая сохранилась у больного в потенциале. Каков объем этих «остатков речи», нельзя предвидеть заранее. При раннем начале логопедической работы практически удается восстановить речь более чем у одной трети больных в срок от полутора месяцев до двух лет. При начале логопедической работы в более поздние сроки восстановить речь удастся у значительно меньшего числа больных и в большие сроки. При давности афазии более трех лет восстанавливается лишь единичные случаи восстановления речи [4,7].

Приведённые выше данные доказывают значение длительности логопедических занятий. Чем больше давность афазии, тем, при равной тяжести поражения, большие сроки занятий нужны для восстановления речи больного. Между тем, пребывание больного в лечебном учреждении (далее ЛУ) лимитируется не состоянием его речи и не динамикой ее восстановления, оно определяется в зависимости от общего состояния больного и применения лечебных мероприятий, требующих больничного режима. По выписке из ЛУ больной обычно лишен возможности продолжить логопедические занятия [4,11].

Вот почему создается острая необходимость проводить работу по восстановлению речи в тех больничных отделениях, в которые госпитализируются больные после острого периода заболевания.

В результатах клинических исследований выявлено, что у 60% пациентов, перенесших инсульт, в первый год выявляется постинсультная депрессия. Ее признаками являются нарушение сна, изменения аппетита, что может привести к похудению, или наоборот, к прибавке в весе, социальное отчуждение, раздражительность, самоотращение и суицидальные мысли. Постинсультная депрессия лечится обычно антидепрессантами в купе с психологической помощью. Используются следующие психологические техники: логотерапия, мотивационная психотерапия, духовно-ориентированная психотерапия, медитативные

сеансы, семейная психотерапия, направленные на формирование активной жизненной позиции. У 25% пациентов выявляется деменция разной степени выраженности. У таких пациентов может отмечаться выраженная потеря кратковременной памяти. Они теряют способность планировать, обучаться новому или теряют способность к сложной мыслительной деятельности [1,4,12].

В комплексной реабилитации больных с последствиями инсульта всё чаще используются методы эрготерапии (кабинет нейро-моторной адаптации) для восстановления бытовых и трудовых навыков больных. Данное направление реабилитации способствует повышению качества жизни больного и решению вопросов социальной и бытовой адаптации пациентов. Отобраны специальные виды трудовых и бытовых действий, учтена их специфика, способствующая укреплению непроизвольного внимания, программированию собственной деятельности, расширению вербально- невербальных связей. Предусматривалось также закрепление полученных навыков для использования их во внебольничной жизни [1,6].

Одним из важных принципов реабилитации является активное участие больного и его семьи. От того, насколько правильно осуществляется это участие близких, зависит многое: будет ли компенсирован неврологический дефицит и насколько быстро пойдет выздоровление, чтобы вернуть человека к привычной жизни или уменьшить возможность стойкой утраты трудоспособности [1,4].

#### **Выводы:**

Восстановительное лечение на сегодняшний день является важным завершающим этапом медицинской деятельности, определяющий в дальнейшем социальную адаптацию и профессиональный маршрут пациента.

Следует помнить, что максимальное восстановление двигательных нарушений может быть успешным в течение года после перенесенного инсульта, особенно процесс реабилитации проходит с наибольшими результатами и скоростью в первые 6 месяцев.

Для восстановления когнитивных и речевых расстройств требуется более длительный период реабилитации до 2-3 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Боголюбов В.М. Медицинская реабилитация. – 2007. – 2. – С. 3-27. [Bogolubov V.M. Medicinskaya reabilitaciya (Medical rehabilitation). – 2007. – 2. – P. 3-27. In Russian].
2. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение дисфагии при заболевании центральной нервной системы // Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. Всероссийское общество неврологов. – 2013 – С 27. [Clinicheskie rekomendacii. Diagnostica i lechenie disfagii pri zabolevanii centralnoi nervnoi systemy (Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of dysphagia in diseases of the central nervous system) // Nacionalnaya associaciya po borbe s insultom. Vserossiiskoe obshchestvo neurologov. – 2013 – P 27. In Russian].
3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 октября 2020 года № ҚР ДСМ-116/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 9 октября 2020 года № 21381. [Priказ Ministra zdravoohraneniya Respublicy Qazaqstan 07.10.2020 № ҚР ДСМ-116/2020. Zaregistririvan v Ministerstve iusticii Respublicy Qazaqstan 09.10.2020 № 21381. In Russian].
4. Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии. – 2000. – С. 2–33. [Shklovski V.M., Vizel T.G. Vosstanovlenie rechevoi functcii u bolnih s raznimi formami afazii (Restoration of speech function in patients with different forms of aphasia) . – 2000. – P. 2–33. In Russian].
5. Гурленя А.М., Бгель Г.Е., Смычек В.Б. Физиотерапия в неврологии. – 2008. – С.5,15,18,31,33,48,202-210. [Gurlenya A.M., Bagel G.E., Smychek V.B. Fizioterapiya v neurologii (Physiotherapy in neurology). – 2008. – P. 5,15,18,31,33,48,202-210. In Russian].
6. Проскурин В.В. Рефлексотерапия болезней нервной системы. – 1997 – С. 5-23. [Proskurin V.V. Refleksoterapiya boleznei nervnoy sistemy (Reflexotherapy of diseases of the nervous system). – 1997 – P. 5-23. In Russian].
7. Шорох-Троцкая М.К. Коррекция сложных речевых расстройств. Сборник упражнений. – 2006. – 2. – С. 8–14. [Shoroh-Trockaia M.K. Correctcia slozhnih rechevih rasstroistv. Sbornik uprazhnenii. (Correction of complex speech disorders). – 2006. – 2. – С. 8–14. In Russian].
8. Бейн Э.С., Герценштейн Э.Н., Руденко З.Я., Таптапова С.Л. Пособие по восстановлению речи у больных с афазией // Медгиз. – 1962. – С. 17-34. [Bein E.S., Gercenshtein E.N., Rudenco Z.IA., Taptapova S.L. Posobie po vosstanovleniyu rechi u bolnyh s afaziey (Manual on speech restoration in patients with aphasia) // Medgiz. – 1962. – С. 17-34. In Russian].
9. Дмитрова Е.Д. Логопедические карты для диагностики речевых расстройств. – 2008. – С. 53-56. [Dmitrova E.D. Logopedicheskie carty dlya diagnostici rechevyh rasstroistv (Speech therapy cards for the diagnosis of speech disorders). – 2008. – P. 53–56. In Russian].
10. Сайхунув М.В., Демин Т.В., Табиев И.И. Актуальные вопросы реабилитации пациентов с нарушением глотания в различные периоды ОНМК. – 2011. – С.17–20. [Saihunov M.V., Demin T.V., Tabiev I.I. Actualnye voprosy reabilitacii pacientov s narusheniem glotaniya v razlichnye periody ONMK (Topical issues of rehabilitation of patients with swallowing disorders in various periods of ONMC). – 2011. – P. 17–20. In Russian].
11. Ранняя реабилитация больных с инсультом: Методические рекомендации №44. – 2004. – С 56–63. [Rannyya reabilitaciya bolnyh s insultom: Metodicheskie rekomendacii №44 (Early rehabilitation of stroke patients: Guidelines №44). – 2004. – P. 56–63. In Russian].
12. de Jong-Hagelstein, M., van de Sandt-Koenderman, W.M., Prins, N.D., Dippel, D.W., Koudstaal, P.J., Visch-Brink, E.G. (2011). Efficacy of early cognitive-linguistic treatment and communicative treatment in aphasia after stroke: a randomised controlled trial (RATS-2). // Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry. – 82. – P. 399–404.

*А.Р. Темірова, Т.Е. Қайырбекова, Ш. Ф. Қапаров, Р.Е. Сәрсенова, А. С. Жиганов, А. М. Ибраева.*

*ШЖҚ «көпсалалы облыстық аурухана» МКК, Көкшетау қ., Қазақстан*

## **НАУҚАСТАРДЫ ОҒАЛТУҒА МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРЛЫҚ ТӘСІЛДІ ЕНГІЗУ НӘТИЖЕЛЕРІ ИНСУЛЬТ**

Қазақстанда неврологиялық аурулар құрылымында сырқаттанушылықтың, өлім-жітімнің және мүгедектің жоғары көрсеткіштерімен сипатталатын ми инсульті жетекші орын алады. Тиімді оңалту нәтижесінде мүгедектік деңгейі төмендейді, инсульт алған науқастардың өмір сүру сапасы артады. Ми инсультін медициналық оңалтудың маңызды компоненттерінің бірі-мотор, сөйлеу және танымдық бұзылыстарды тезірек қалпына келтіруге ықпал ететін кешенді және ерте медициналық оңалту. Мақалада инсульт алған науқастарды оңалтудағы мультидисциплинарлық топтың жұмысы туралы айтылады. Көкшетау қаласындағы Көпбейінді облыстық аурухана (бұдан әрі-МОБ) базасында оңалтуға мультидисциплинарлық топ өкілдері қатысқан 745 науқас арасында зерттеу жүргізілді. Зерттеу барысында науқастарды қалпына келтірудің оң нәтижелері туралы нәтижелер алынды. Осылайша, пациенттердің 19,4% - ында паралич аяқ-қол функциясының толық қалпына келуі болды, 40% - ында басым жақсару, 35% - да ең аз жақсару және пациенттердің тек 5% - ында шамалы жақсару байқалады. Акупунктурист жұмыс істеген кезде науқастардың 91,4% - ында ауырсынудың төмендеуі байқалады. Егер сөйлеу бұзылыстарын қалпына келтіру туралы айтатын болсақ логопедпен жұмыс жасау кезінде 124 науқастың 86,2% - ында айтарлықтай жақсару байқалады. Зерттеу барысында біз ерте оңалту және мультидисциплинарлық топтың жұмысы инсульт алған науқастарды қалпына келтіруде айтарлықтай оң динамикаға әкелетініне көз жеткіздік.

**Негізгі сөздер:** инсульт, мультидисциплинарлық топ, оңалту.

*A.R. Temirova, T.E. Kairbekova, S.F. Kaparov, R.E. Sarsenova, A.S. Zhiganov, A.M. Ibraeva.*

*GKP on PCV "Multidisciplinary regional Hospital" Kokshetau, Republic of Kazakhstan*

## **THE RESULTS OF THE INTRODUCTION OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE STROKE**

In the structure of neurological diseases in Kazakhstan, the leading position is occupied by cerebral stroke, characterized by high rates of morbidity, mortality and disability. As a result of effective rehabilitation, the degree of disability decreases, the quality of life of stroke patients increases. One of the important components of the medical rehabilitation of cerebral stroke is comprehensive and early medical rehabilitation, which contributes to a faster recovery of motor, speech and cognitive disorders. The article describes the work of a multidisciplinary group in the rehabilitation of stroke patients. A study was conducted on the basis of a Multidisciplinary Regional Hospital (hereinafter - the MOB) in Kokshetau among 745 patients whose rehabilitation was attended by representatives of a multidisciplinary group. In the course of the study, the results on the positive outcomes of patients' recovery were obtained. Thus, complete restoration of the function of paralyzed limbs was in 19.4% of patients, 40% noted a predominant improvement, the least improvement in 35%, and only 5% of patients had a slight improvement. During the work of an acupuncturist, 91.4% of patients have a decrease in pain. If we talk about the restoration of speech disorders when working with a speech therapist, 86.2% of 124 patients have a significant improvement. In the course of the study, we were convinced that early rehabilitation and the work of a multidisciplinary group leads to significantly positive dynamics in the recovery of stroke patients.

**Keywords:** stroke, multidisciplinary group, rehabilitation.



Приложение 1

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА  
СОСТОЯНИЯ И ДИНАМИКИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕЧИ**

Ф.И.О. пациента \_\_\_\_\_ № палаты \_\_\_\_\_

Дата проведения обследования	При поступлений	При выписке
<b>Экспрессивная речь</b>		
Диалог		
Называние предметов		
Называние действий		
Составление фраз		
Составление рассказа		
<b>Импрессивная речь</b>		
Понимание речи в диалоге		
Понимание слов, обозначающих предметы		
Понимание слов, обозначающих действия		
Понимание фраз		
Понимание инструкций		
Сумма		
Степень выраженности нарушений речи		

0-90 – очень грубая; 90-130 – грубая; 130-175 – средне-грубая; 175-220 – средняя; 220-260 – средне-легкая; 260 – легкая.

Динамика \_\_\_\_\_ баллов

0-14 – незначительные улучшения;

15-30 – улучшения;

30-45 – значительные улучшения;

- больше 50 выраженные улучшения.

Степень выраженности динамики восстановления речи

**СТАНДАРТИЗИРОВАННОЕ СКРИНИНГОВОЕ  
ТЕСТИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ГЛОТАНИЯ**

*Прежде, чем проводить тестирование – заполните этот лист (в течение первых 3-х часов с момента поступления пациента в стационар)*

Ф.И.О.: ..... Отделение \_\_\_\_\_ Палата \_\_\_\_\_

1. Пациент бодрствует или может быть разбужен? Реагирует на обращение? ДА

НЕТ

2. Может ли пациент быть посажен? Может ли сидя контролировать положение головы? ДА

НЕТ

Если вы ответили **НЕТ** хотя бы на 1 вопрос – остановитесь и

**НЕ ПРИСТУПАЙТЕ К ТЕСТИРОВАНИЮ**

*Производите повторные оценки каждые 24 часа. Обсудите вопросы питания и гидратации с врачами.*

3. Может ли пациент покашлять, если его попросить об этом? ДА

НЕТ

4. Может ли пациент контролировать слюну: вовремя проглатывать, не допускать истечение слюны изо рта? ДА

НЕТ

5. Может ли пациент облизать губы? ДА

НЕТ

6. Может ли пациент свободно дышать? ДА

НЕТ

*Если ответы на 3-6 вопросы «ДА» – переходите к тестированию*

*Если на любой из вопросов вы ответили «НЕТ» – ОБРАТИТЕСЬ ЗА КОНСУЛЬТАЦИЕЙ К СПЕЦИАЛИСТУ ПО ГЛОТАНИЮ*

7. Голос пациента влажный или хриплый? ДА  обратитесь к специалисту по глотанию

НЕТ  приступайте к тестированию

Если сомневаетесь, обсудите со специалистом по глотанию и/или врачом.

Лист заполнил(а):

Дата « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_

Время \_\_\_\_\_ час. \_\_\_\_\_ мин.

Подпись: ..... /Фамилия...../



УДК 614.2; 615.036.2:615.036.8

А. В. Авдеев (PhD)<sup>1</sup>, А. Е. Гуляев (д.м.н.)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> ЧУ «National Laboratory Astana», АОО «Назарбаев Университет», г. Нур-Султан, Казахстан

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕБРОЛИЗИН У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**Введение.** Постинсультная реабилитация в Казахстане является комплексом регламентированных процедур, однако медикаментозная реабилитация не конкретизирована и фактически не разработана несмотря на то, что неврологические нарушения являются инвалидизирующим последствием инсульта.

**Цель исследования.** Проведение оценки клинико-экономической эффективности применения препарата Церебролизин у неврологических пациентов с постинсультными осложнениями в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

**Материалы и методы.** Была разработана Марковская годовая модель затрат на одного пациента для сравнения использования Церебролизина с плацебо при медикаментозной реабилитации взрослых пациентов после острого ишемического инсульта. Первичным критерием эффективности явилось изменение балла по шкале ARAT – Тест оценки функции руки. В качестве вторичного критерия эффективности был рассмотрен показатель модифицированной Шкалы Рэнкина (mRS).

**Результаты и обсуждение.** Результаты анализа затраты/эффективность доказывают фармако-экономическое преимущество использования препарата Церебролизин в сравнении с использованием плацебо при проведении ранней реабилитации пациентов после инсульта по лучшему соотношению основных параметров CER и отрицательному значению ICER вне зависимости от того, какой критерий эффективности был использован – шкала ARAT (CER 27 351,95 против 63 949,94; ICER «-» 11 966,17) или шкала mRS (CER 19 846,49 против 68 471,65; ICER «-» 6 449,35).

**Выводы.** Появившиеся новые доказательства об эффективности и безопасности применения препарата Церебролизин у пациентов с инсультом, послужившие основой для включения препарата во многие международные клинические рекомендации, а также наличие фармакоэкономических преимуществ, позволяет сделать вывод о необходимости переоценки роли Церебролизина в лечении неврологических расстройств путём гармонизации казахстанских клинических протоколов лечения инсульта и реабилитации с международными руководствами.

**Ключевые слова:** инсульт, постинсультная реабилитация, медикаментозная реабилитация, Церебролизин.

### Раскрытие конфликта интересов

Данное исследование было проведено при поддержке компании EVER Pharma Kazakhstan. В иных отношениях с компанией авторы данного исследования не состояли.

### Введение

Инсульт – одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, ежегодно умирает более 5 миллионов человек, а миллионы оставшихся в живых остаются инвалидами. Только в Соединенных Штатах на инсульт приходится 1 из 20 смертей [1]. Согласно статистическим данным заболеваемости и смертности в Казахстане

показатель смертности от инсульта составил 58,97 на 100 тыс. в 2019 году и 66,57 на 100 тыс. в 2020 году с наибольшими показателями в Карагандинской области (149,31 на 100 тыс. населения в 2019 году и 154,69 на 100 тыс. в 2020 году) [2]. По данным Республиканского координационного центра по проблемам инсульта [3] в Казахстане ежегодно регистрируется более 40 тысяч случаев инсульта,



из которых более 60% пациентов остаются глубокими инвалидами.

Постинсультная реабилитация в Казахстане является комплексом регламентированных процедур, направленных на сохранение, частичное или полное восстановление нарушенных и (или) утраченных функций организма пациента. Однако, один из главных факторов реабилитации постинсультных пациентов – медикаментозная реабилитация, не конкретизирована и фактически не разработана. При том, что неврологические нарушения являются частым и потенциально инвалидизирующим последствием инсульта, медикаментозный компонент в комплексной реабилитации после инсульта признается только в последние годы.

В этом контексте в 2021 году Европейская организация по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) совместно с научной группой Stroke Европейской академии неврологии (Scientific Panel of the European Academy of Neurology, EAN) разработала рекомендации по реабилитации постинсультных неврологических осложнений [4], где обсуждается вопрос целесообразности применения ноотропов (актовегин или церебролизин) при постинсультных нарушениях.

Эффективность включения Церебролизина в систему реабилитации постинсультных пациентов была подтверждена на большом клиническом материале с длительным периодом наблюдения (2014-2017 гг.) в корейском обсервационном ретроспективном исследовании. Определено существенное преимущество Церебролизина в восстановлении ороторной и интеллектуальной деятельности по сравнению со стандартным протоколом реабилитации [5].

Церебролизин, обладая мультимодальным механизмом действия, влияющим на эндогенную защитную активность головного мозга при посттравматическом синдроме посредством плейотропных терапевтических эффектов, оказывает положительное влияние на улучшение моторных (особенно верхних конечностей) и когнитивных функций после инсульта, снижает неврологический дефицит, увеличивает независимость больных в повседневной жизни, что представлено в результатах рандомизированных клинических исследований [6,7,8,9,10,11,12] и систематических обзорах с мета-анализами [13,14].

Церебролизин рекомендован для реабилитации постинсультных осложнений международ-

ными ассоциациями неврологов в Европейском Союзе, Германии, Австрии и Канаде [15,16,17,18].

Данные российских фармакоэкономических исследований также сообщают, что в лечении пациентов с ишемическим инсультом, лекарственный препарат Церебролизин в отношении плацебо является доминантным методом, при этом активный препарат значительно улучшает качество жизни больных при ощутимом снижении затрат на терапию [19,20,21,22,23,24,25].

К настоящему времени сформированы клинические доказательства возможности использования препарата Церебролизин в системе ранней медикаментозной реабилитации пациентов после инсульта средней и тяжелой степени. Однако, для рассмотрения вопроса о государственном возмещении затрат на использование Церебролизина при реабилитации пациентов после инсульта, необходима клинико-экономическая оценка эффективности данной технологии.

Цель исследования

Проведение оценки клинико-экономической эффективности применения препарата Церебролизин у неврологических пациентов с постинсультными осложнениями в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

Материалы и методы

**Исследуемый препарат.** Церебролизин® (активное вещество – Церебролизина концентрат – комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). Раствор для инъекций, 10 мл.

**Определение популяции для моделирования.** Группой, представлявшей интерес для фармакоэкономического моделирования, были взрослые пациенты после острого ишемического инсульта средней или тяжелой степени, получавшие Церебролизин на фоне стандартных мероприятий ранней реабилитации, по сравнению с аналогичными пациентами, которым проводили только стандартные мероприятия ранней реабилитации.

В качестве основы получения исходных данных для фармакоэкономического моделирования послужили результаты двух идентичных, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований (CARS-1 и CARS-2), оценивающих эффект 3-х недельного курса лечения Церебролизином (в/в капельно 30 мл ежедневно) [8, 26]. Первичным критерием эффективности являлось изменение балла по шкале ARAT – Тест оценки функции руки [27]. Данную шкалу использовали для оценки двигательной активности верхних конечностей от начала терапии (исходный



уровень) до 90-го дня. В качестве вторичного критерия эффективности рассматривали показатель модифицированной Шкалы Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS), которая представляет собой функциональную глобальную шкалу результатов, измеряющую уровень вероятности инвалидности после инсульта [28].

**Методология анализа «затраты/эффективность».** Марковская годовая модель затрат на одного пациента была разработана в Microsoft Excel VR 2016 для сравнения использования Церебролизина с плацебо при медикаментозной реабилитации пациентов с инсультом. Первичный анализ, затраты и ответ на использование исследуемого лекарственного средства были оценены на день 90. Вторичный анализ был проведен на исходе 1 года.

Исследование охватывает период назначения Церебролизина одного курса в течение 1 года, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов и исходов заболевания не производилось, т.к. временной горизонт моделирования не превышает 12 месяцев [29].

В рамках данного анализа были сделаны следующие допущения:

1. Нежелательные явления, возникающие у пациентов при использовании Церебролизина в настоящем фармакоэкономическом анализе не учитывались, так как исходя из данных последнего по времени публикации мета-анализа, частота возникновения нежелательных явлений сопоставима с плацебо [30].

2. При сравнении затрат на медикаментозную терапию в группе пациентов с использованием Церебролизина и без использования Церебролизина (плацебо) был применен для расчетов тариф на медицинские услуги по разряду «Инфаркт мозга» (I63) [31].

3. Согласно Правилам оказания медицинской реабилитации [32] и утвержденным тарифам на медицинские услуги в РК в рамках ГОБМП/ОСМС [31], при отсутствии эффекта реабилитации первого этапа в обеих группах и наличии признаков вероятной инвалидизации был применен тариф «2 этап медицинской реабилитации последствий цереброваскулярных болезней», а также этап продолженной и поздней медицинской реабилитации пациентов, перенесших церебро-

васкулярные заболевания в виде стационарной и стационар-замещающей помощи: были отнесены 57,69% пациентов, получивших Церебролизин (100% - 42,31%) и 85,15% пациентов, получивших плацебо (100% - 14,85%), по данным исследования CARS [8].

4. Пациенты, имеющие оценку инвалидизации по шкале mRS в 4-5 баллов по данным исследования CARS [8] направлялись на третий этап реабилитации в условиях стационара (11,54% в группе с использованием Церебролизина и 24,75% при использовании плацебо), пациенты, имеющие оценку инвалидизации по шкале mRS в 2-3 балла направлялись на третий этап реабилитации в условиях стационар-замещающей помощи (46,15% в группе с использованием Церебролизина и 60,40% при использовании плацебо).

5. Оценка инвалидизации была проведена путем сопоставления значений по шкале mRS исследования CARS [8] (шкала Рэнкина) и Правилам проведения медико-социальной экспертизы в РК [33]. Для пациентов, получавших оценку по шкале mRS 2 балла, допускали вероятность инвалидности 3 группы; 3 балла – инвалидность 2 группы; 4-5 баллов – инвалидность 1 группы. Также лицам, осуществляющим уход за инвалидами первой группы, дополнительно производится выплата ежемесячного пособия [34].

6. Согласно Правилам проведения медико-социальной экспертизы в РК [33] выплата пособий по инвалидности предполагалась за 8 месяцев в первом году после инсульта.

**Анализ «влияния на бюджет»** с годичной перспективой выполнялся в соответствии со стандартной принятой методологией [35]. Официальной статистики заболеваемости инсультом в Казахстане не существует, как и регистров инсульта. Из опубликованных казахстанских данных госпитализированная заболеваемость инсультом составила 236,9 на 100 000 населения в 2019 году, что при пересчете в абсолютные цифры составило 43 579 случаев в год, из них ориентировочно 35,3 тысячи пациентов с инсультом ежегодно могут нуждаться в реабилитации [36]. По данным российских исследователей примерно 40% больных после инсульта угрожает тяжелая инвалидность [37]. Если эту цифру соотнести с количеством случаев инсульта в Казахстане, то популяция гипотетических потребителей Церебролизина могла бы быть оценена в 40% от 35,3 тысяч, что составит 14 120 случаев.

**Анализ стоимости затрат.** Прямые затраты включали расходы на лекарственные препараты. Расходы на лекарственные средства были рассчитаны в соответствии с утвержденными предельными ценами производителя на торговое наименование лекарственного средства для оптовой реализации [38].

Тарифы состояний, анализируемых в работе, были получены из утвержденных тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицин-

ской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования [31].

Длительность и этапы реабилитации были рассчитаны согласно стандарту организации оказания неврологической помощи в РК [39], стандарту и правилам медицинской реабилитации [40,41], а также казахстанским протоколам по медицинской реабилитации второго и третьего этапов по профилю неврологии и нейрохирургии [42,43,44]. В таблице 1 представлены основные использованные тарифы затрат.

Таблица 1. - Стоимость лекарственных препаратов и основные тарифы (тенге)

Препарат, форма выпуска	Цена (тенге)
Церебролизин® Раствор для инъекций, 10 мл, №5 ЭВЕР Фарма Йена ГмбХ РК-ЛС5№020119 • Предельная цена для оптовой реализации	11 785,81
Тариф «Инфаркт мозга», группа КЗГ 110	169 766,47
Тариф «2 этап медицинской реабилитации последствий цереброваскулярных болезней», группа КЗГ 113	238 730,75
Тариф «Медицинская реабилитация пациентов, перенесших цереброваскулярные заболевания» (койко-день)	
• Стационарные условия	18 117,39
• Стационарзамещающие условия	9 058,69
Пособие по инвалидности 1 группы	69 154,56
Пособие по инвалидности 2 группы	55 107,54
Пособие по инвалидности 3 группы	37 458,72
Пособие по уходу за инвалидом 1 группы	50 425,20

**Анализ чувствительности.** Был произведен анализ чувствительности, направленный на оценку устойчивости результатов модели к изменению рыночной ситуации. Однофакторный анализ чувствительности проводился путём изменения цены Церебролизина с пересчётом всех результатов модели.

Исследование следует руководящим принципам отчетности по стандартам экономической оценки (CHEERS) для фармакоэкономических исследований [45] и соответствует рекомендациям ISPOR Health Economic Evaluations Publication Guidelines Task Force website [46].

#### Результаты

#### Результаты фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность»

В соответствии с дизайном опорного клинического исследования CARS и инструкцией по применению в РК, затраты на курс применения Це-

ребролизина для одного пациента в год составили 148 501,21 тенге (30 мл/сут. в течение 21 дня). Предполагали, что затраты на одного пациента с ишемическим инсультом, в соответствии с тарифом составляют в год 169 766,47 тенге как в группе с использованием Церебролизина, так и в группе плацебо.

Для 57,69% пациентов в группе Церебролизина может потребоваться 2-ой этап медицинской реабилитации последствий цереброваскулярных болезней, составляющий в общем 137 723,77 тенге. Кроме того, потребуется дополнительная реабилитация пациентов, имеющих оценку инвалидизации по шкале mRS в 4-5 баллов (11,54%), в стационарных условиях длительностью 19 койко-дней и общей стоимостью 39 724,19 тенге; и пациентов, имеющих оценку инвалидизации по шкале mRS в 2-3 балла (46,15%), в стационар-замещающих условиях длительностью 15 койко-дней и об-

щей стоимостью 62 708,78 тенге. Общие затраты за 1 пролеченный случай согласно тарифам МЗ РК составят 409 923,21 тенге.

Аналогично, для 85,15% пациентов в группе плацебо может потребоваться 2-ой этап медицинской реабилитации последствий цереброваскулярных болезней, составляющий в общем 203 279,23 тенге. Также потребуется дополнительная реабилитация пациентов, имеющих оценку инвалидизации по шкале mRS в 4-5 баллов (24,75%), в стационарных условиях длительностью 19 койко-дней и общей стоимостью 85 197,03 тенге; и пациентов, имеющих оценку инвалидизации по шкале mRS в 2-3 балла (60,40%), в стационар-замещающих условиях длительностью 15 койко-дней и общей стоимостью 82 071,73 тенге. Общие затраты за 1 пролеченный случай согласно тарифам МЗ РК составят 540 314,46 тенге.

Дополнительные расходы по выплате пособий по инвалидности и уходу за предполагаемые 8 месяцев в первом году после инсульта могут составить 281 280,41 тенге в группе Церебролизина (выплата пособий по инвалидности 3-ей группы (риск инвалидизации 23,07%) – 69 133,81 тенге, 2-ой группы (риск инвалидизации 23,08%) – 101 750,56 тенге, 1-ой группы (риск инвалидизации 11,54%) – 63 843,49 тенге, выплата пособий по уходу за инвалидом 1- группы – 46 552,54 тенге); и 476 489,61 тенге в группе плацебо (выплата пособий по инвалидности 3-ей группы (риск инвалидизации 18,81%) – 56 367,88 тенге, 2-ой группы (риск инвалидизации 41,59%) – 183 353,81 тенге, 1-ой группы (риск инвалидизации 24,75%) – 136 926,03 тенге, выплата пособий по уходу за инвалидом 1-ой группы – 99 841,90 тенге).

Таблица 2. – Результаты анализа «затраты /эффективность» при использовании препарата Церебролизин в сравнении с плацебо в терапии 1 пациента после инсульта в течение года

Расчетные параметры	Церебролизин	Плацебо
Затраты на терапию Церебролизином на госпитальном этапе, тенге	148 501,21	-
Общие затраты согласно тарифам, тенге	409 923,21	540 314,46
Выплата пособий по инвалидности и уходу, тенге	281 280,41	476 489,61
<b>Общие затраты</b>	<b>839 704,83</b>	<b>1 016 804,08</b>
Эффективность по шкале ARAT в баллах	30,7	15,9
<b>CER 1</b>	<b>27 351,95</b>	<b>63 949,94</b>
<b>ICER 1</b>	<b>- 11 966,17</b>	
Эффективность по шкале mRS. Доля пациентов со значением баллов mRS (от 0 до 1), %	42,31	14,85
<b>CER 2</b>	<b>19 846,49</b>	<b>68 471,65</b>
<b>ICER 2</b>	<b>- 6 449,35</b>	

Как свидетельствуют результаты анализа затраты/эффективность, представленные в таблице 2, использование препарата Церебролизин имеет очевидное преимущество перед использованием плацебо по оценке эффективности по шкале ARAT: двигательная активность верхних конечностей при использовании Церебролизина почти в 2 раза больше. При этом, несмотря на то, что использование препарата Церебролизин влечет за собой дополнительные затраты в объеме 148 501,21 тенге на человека в год, общие затраты на терапию инсульта снижаются более чем на 177 тысяч тенге за счет ускоренной реабилитации пациентов (снижение выплат по тарифам за реабилитацию

и снижение выплат по инвалидности и уходу). Основной фармакоэкономический показатель CER при использовании Церебролизина в 2,34 раза меньше, чем показатель CER при плацебо. ICER при этом имеет отрицательную величину.

Столь же выраженный эффект увеличения эффективности реабилитации пациентов с инсультом за счет использования Церебролизина найден нами и в случае оценки эффективности по шкале mRS: в 2,85 раза большая эффективность и на 177 тысяч тенге в год на одного пациента меньшие затраты. Снижение показателя CER в 3,45 раза и отрицательный ICER свидетельствуют об абсолютно доминантном положении стратегии



использования препарата Церебролизин в реабилитации пациентов после инсульта по сравнению со стандартными методами реабилитации.

При проведении анализа чувствительности изменение стоимости препарата Церебролизин принципиально не меняет соотношения показателей CER, оставляя положение стратегии использования препарата Церебролизин как абсолютно доминирующей по отношению к плацебо. Показатель ICER остаётся отрицательным при повышении стоимости Церебролизина до 2,2 раз. Данные результаты можно считать свидетельством стабильности выводов базового варианта исследования.

#### *Результаты анализа «влияние на бюджет»*

Нами принято, что ежегодная численность популяции пациентов, нуждающихся в реабилитации после инсульта в Казахстане может составлять 14 120 человек. Мы предполагали, что в первый год после включения препарата Церебролизин в списки возмещаемых препаратов, объем внедрения мог бы составить 15% нуждающейся популяции, во второй год при успешности изменения программы реабилитации объем внедрения мог бы быть 30%, и 50% в последующий год.

Таким образом, влияние на бюджет предположительно будет выражаться в увеличении затрат непосредственно на закуп лекарственного средства Церебролизин от 314,5 млн тенге в первый год внедрения препарата (*15% от общей доли потребителей*) до 1 048,4 млн тенге в третий год (*50%*).

Однако, предположительная экономия затрат для представленной группы пациентов, которые будут получать Церебролизин, по сравнению с группой отсутствия вмешательства составит от 375,1 млн тенге в первый год (*15%*) до 1 250,3 млн тенге в третий год (*50%*).

При расчете на 1 000 пациентов, увеличение затрат непосредственно на закуп лекарственного средства Церебролизин в 148,5 млн тенге, предположительная экономия затрат для представленной группы пациентов, которые будут принимать Церебролизин, по сравнению с группой отсутствия вмешательства составит 177,1 млн тенге. В этой связи, чистый финансовый результат является положительным и составляет 28,6 млн тенге на одного пациента в год, что позволит дополнительно обеспечить терапию Церебролизином 193 пациентов без увеличения общих государственных затрат.

## **Обсуждение**

В исследовании, взятом нами в качестве основы для данного фармакоэкономического анализа [8], вероятность глобальной инвалидности оценивалась с помощью изменения шкал mRS и ARAT на 90-й день после инсульта и через два месяца после завершения курса введения Церебролизина. Это исследование точно имитирует состояние ранней постинсультной реабилитации, то есть позволяет оценить вероятность восстановления функциональных моторных функций при введении Церебролизина за счет использования его механизма нейровосстановления. В дополнительном развернутом ранговом анализе оценки по mRS на 90-е сутки у пациентов с инсультом умеренной и тяжелой степени был получен результат  $MW=0,61$  (95% ДИ 0,52-0,69;  $p=0,0118$ ;  $n=314$ ), свидетельствующий о статистически значимо большей эффективности препарата Церебролизин. Таким образом, в этом исследовании пациенты, получившие терапию Церебролизином, имели на 61% больше шансов на лучшее восстановление [13].

Важно обратить внимание, что до настоящего времени доказать в достаточном объеме нейропротекторные эффекты Церебролизина во время острого периода инсульта, судя по результатам Кокрейновских обзоров, пока не удается [47]. Однако, нейровосстановительные эффекты в период ранней реабилитации, судя по результатам РКИ CARS и мета-анализов, их сопровождающих, доказаны в достаточной степени.

Настоящий фармакоэкономический анализ является повторным расчетом экономической целесообразности использования препарата Церебролизин в реабилитации после острого инсульта в условиях системы здравоохранения Казахстана. Добавление Церебролизина в программу реабилитации, судя по полученным данным, позволяет уменьшить риск инвалидизации пациентов, увеличить возможности восстановления моторных функций и при этом не повышать общие затраты, связанные со стандартным ведением таких пациентов. Снижение уровня затрат обеспечивается более быстрым восстановлением пациентов и отсутствием потребности в повторных и дополнительных курсах реабилитации, снижением частоты инвалидизации пациентов и необходимости обеспечения государством выплат по инвалидности.

Ранее, для системы здравоохранения Казахстана было проведено близкое исследование, моделирующее добавление Церебролизина



в программу реабилитации [20]. В этом случае главным исходом эффективности модели взят LYG (Life Years Gained). Для фармакоэкономического анализа использовали данные по изменению смертности при применении Церебролизина в стандартной терапии пациентов в постинсультный период (исследование CASTA). Было определено, что показатели CER и ICER свидетельствуют об экономической целесообразности включения Церебролизина в состав стандартной терапии инсульта. Применение Церебролизина для лечения инсульта было признано экономически более выгодным, чем проведение только стандартной «базовой терапии».

Таким образом, два последовательно проведенных анализа имеют один и тот же результат: применение Церебролизина в терапии пациентов для реабилитации после инсульта в условиях привычной клинической практики Республики Казахстан является целесообразным с позиций фармакоэкономики.

### Выводы

Появившиеся новые доказательства об эффективности и безопасности применения препарата Церебролизин у пациентов с инсультом и его наличие во многих международных клинических рекомендациях, в том числе в паневропейском Руководстве Европейской Академии неврологии и Европейской Федерации обществ нейрореабилитации по фармакологической поддержке в ранней двигательной реабилитации после острого ишемического инсульта 2021 года, требует переоценки роли Церебролизина в лечении неврологических расстройств в Республике Казахстан путём гармонизации казахстанских клинических протоколов лечения инсульта и реабилитации с международными руководствами с целью повышения доступности для пациентов и практического здравоохранения эффективных реабилитационных мероприятий.

Результаты анализа затраты/эффективность доказывают фармакоэкономическое преимущество использования препарата Церебролизин в сравнении с использованием плацебо при проведении ранней реабилитации пациентов после инсульта по лучшему соотношению основных параметров CER и отрицательному значению ICER вне зависимости от того, какой критерий эффективности был использован – шкала ARAT или шкала mRS. Влияние на бюджет возмещения Церебролизина предположительно будет выражаться в увеличении затрат непосредственно на закуп лекарственного средства, при этом наблюдается общая экономия затрат в группе Церебролизина за счет ускоренной реабилитации пациентов (снижение выплат по тарифам за реабилитацию и снижение выплат по инвалидности и уходу).

Результаты анализа затраты/эффективность доказывают фармакоэкономическое преимущество использования препарата Церебролизин в сравнении с использованием плацебо при проведении ранней реабилитации пациентов после инсульта по лучшему соотношению основных параметров CER и отрицательному значению ICER вне зависимости от того, какой критерий эффективности был использован – шкала ARAT или шкала mRS. Влияние на бюджет возмещения Церебролизина предположительно будет выражаться в увеличении затрат непосредственно на закуп лекарственного средства, при этом наблюдается общая экономия затрат в группе Церебролизина за счет ускоренной реабилитации пациентов (снижение выплат по тарифам за реабилитацию и снижение выплат по инвалидности и уходу).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Jauch EC et al. Ischemic stroke // Medscape Drugs & Diseases. – 2018. – 15.
2. Ахметова З. Д., Жаксалыкова Г.Б., Шайжиев С.С. и др. / 2019 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі / Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году / Нұр-Сұлтан. 2020. – 324б. – қазақша. орысша. [ Ahmetova Z. D., Zhaksalykova G.B., Shajhiev S.S. i dr. / 2019 zhylda Қазақстан Respublikasy halқының densaulығы zhәне densaulық saқтаu ұjымдарының қызметі / Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravoohranenija v 2020 godu / Нұр-Сұлтан. 2020. – P. 324. – қазақша. oryssha. In Russian]
3. <https://neuroclinic.kz/sv/about/news/925792/>
4. Quinn T.J., Richard E., Teuschl Y., Gattringer T., Hafdi M., O'Brien J.T., Merriman N., Gillebert C., Huyglier H., Verdelho A., Schmidt R., Ghaziani E., Forchammer H., Pendlebury ST, Bruffaerts R., Mijajlovic M., Drozdowska B.A., Ball E., Markus H.S. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment // Eur Stroke J. – 2021. – 6(3). – I-XXXVIII.
5. Kim J.Y., Kim H.J., Choi H.S., Park S.Y. and Kim D.Y. Effects of Cerebrolysin® in Patients With Minimally Conscious State After Stroke: An Observational Retrospective Clinical Study // Front. Neurol. – 2019. – 10. – P. 803.
6. Chang WH, Park CH, Kim DY, Shin YI, Ko MH, Lee A, Jang SY, Kim YH. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in pa-



- tients with severe motor impairment after stroke // *BMC Neurol.* – 2016. – 16. – P. 31.
7. Gharagozli K, Harandi AA, Houshmand S, Akbari N, Muresanu DF, Vester J, Winter S, Moessler H. Efficacy and safety of Cerebrolysin treatment in early recovery after acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter clinical trial // *J Med Life.* – 2017. – 10(3). – P. 153-160.
  8. Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke.* – 2016. – 47(1). – P. 151-9.
  9. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke.* – 2012. – 43(3). – P. 630-6.
  10. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // *J Neural Transm (Vienna).* – 2005. – 112(3). – P. 415-28.
  11. Shishkova VN, Zotova LI, Maljukova NG, Sutjusheva IR, Kan NV, Gasanova EM, Kerimova EI. [An assessment of cerebrolysin effect on BDNF level in patients with post stroke aphasia depending on carbohydrate metabolism disorders] // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* – 2015. – 115(5). – P. 57-63. Russian.
  12. Stan A, Birla C, Blesneag A, Iancu M. Cerebrolysin and early neurorehabilitation in patients with acute ischemic stroke: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study // *J Med Life.* – 2017. – 10(4). – P. 216-222.
  13. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hömberg V, Rahlfs VW, Bajenaru O, Popescu BO, Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials // *Neurol Sci.* – 2018. – 39(4). – P. 629-640.
  14. Guekht A, Vester J, Heiss WD, Gusev E, Hoemberg V, Rahlfs VW, Bajenaru O, Popescu BO, Doppler E, Winter S, Moessler H, Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials // *Neurol Sci.* – 2017. – 38(10). – P. 1761-1769.
  15. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke // *Eur J Neurol.* – 2021. – 00. – P. 1–15.
  16. S3-Leitlinie „Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall“ der DGNR – Langversion / DGNR-LL Armrehabilitation (Therapie) Version vom 01.06.2020 Langversion AWMF-Register Nr. 080/003 Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online
  17. Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018 MEDMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, ISSN 2223-0629 [https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018\\_OEGSF\\_neurologisch.pdf](https://www.xn--gsf-rna.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf)
  18. Upper extremity motor rehabilitation interventions (Canadian Partnership for Stroke Recovery) <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>
  19. Kulikov A. Abdrashitova G. Cost-Effectiveness Analysis of Cerebrolysin In The Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke Moderate and Severe Degrees of Severity In The Russian Federation // *Value in health.* – 2015. – 18.
  20. Бектур К.Р., Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Нургожин Т.С. Фармакоэкономические аспекты использования Церебролизина в системе фармакотерапии пациентов в постинсультный период. *Medicine*, №9, 2014. [Bektur K.R., Guljaev A.E., Ermekbaeva B.A., Nurgozhin T.S. Farmakojekonomicheskie aspekty ispol'zovanija Cerebrolizina v sisteme farmakoterapii pacientov v postinsul'tnyj period. (Pharmacoeconomic aspects of the use of Cerebrolysin in the system of pharmacotherapy of patients in the post-stroke period) // *Medicine.* – 2014. – №9. In Russian]
  21. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономическое исследование применения церебролизина при терапии острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу // *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА.* – 2013. – 6(4). [Kulikov A.Ju., Komarov I.A. Farmakoj ekonomicheskoe issledovanie primenenija cerebrolizina pri terapii ostrogo narushenija mozgovogo krovoobrashhenija po ishemicheskomu tipu. (Pharmacoeconomic study of the use of cerebrolysin in the treatment of acute ischemic cerebrovascular accident) // *FARMAKOJEKONOMIKA.* – 2013. – 6(4). In Russian]



22. Куликов А.Ю., Абдрашито́ва Г.Т. Фармакоэкономический анализ лечения пациентов с ишемическим инсультом средней и тяжелой степени тяжести (с показателем более 12 баллов по шкале nihss) // ФАРМАКОЭКОНОМИКА: Теория и практика. 2015. – 3(4). [Kulikov A.Ju., Abdrashitova G.T. farmakojekonomicheskij analiz lechenija pacientov s ishemicheskim insul'tom srednej i tjazhelej stepeni tjazhesti (s pokazatelem bolee 12 ballon po shkale nihss) (Pharmacoeconomic analysis of the treatment of patients with ischemic stroke of moderate and severe severity (with a score of more than 12 points on the nihss scale)) // FARMAKOJEKONOMIKA: Teorija i praktika. – 2015. – 3(4). In Russian].
23. Гусев Е.И., Чуканова Е.И.. Клиническая эффективность и фармакоэкономика лечения пациентов с острым ишемическим инсультом препаратом Церебролизин. Обзорные психиатрии и медицинской психологии [Gusev E.I., Chukanova E.I.. Klinicheskaja jeffektivnost' i farmakojekonomika lechenija pacientov s ostrym ishemicheskim insul'tom preparatom Cerebrolizin. (Clinical efficacy and pharmacoeconomics of the treatment of patients with acute ischemic stroke with Cerebrolysin) // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii. – 2011. – 2. In Russian]
24. Куликов А.Ю. и Комаров И.А. Анализ лекарственного обеспечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Современная организация лекарственного обеспечения. – 2013. 3. [Kulikov A.Ju. i Komarov I.A. Analiz lekarstvennogo obespechenija pacientov s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashhenija po ishemicheskomu tipu. (Analysis of drug supply for patients with acute cerebrovascular accident by ischemic type) Sovremennaja organizacija lekarstvennogo obespechenija. – 2013. – 3. In Russian]
25. Чуканова Е.И., Гусев Е.И., Белоусов Д.Ю., Репьев А.П., Белоусов Ю.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинико-экономического исследования терапии острого периода ишемического инсульта Церебролизином // Качественная клиническая практика. – 2011. 3. [Chukanova E.I., Gusev E.I., Belousov D.Ju., Rep'ev A.P., Belousov Ju.B. Rezul'taty mnogo-centrovogo randomizirovannogo kontroliruemogo kliniko-jekonomicheskogo issledovanija terapii ostrogo perioda ishemicheskogo insul'ta Cerebrolizinom // Kachestvennaja klinicheskaja praktika. 2011. – 3. In Russian]
26. Guekht A., Heiss D., Gusev E., Vester J., Doppler E., Muresanu D.. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study // Stroke. – 2015. – V.357.
27. Lyle R.C. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research // Int J Rehabil Res. – 1981. – 4. P. 483–492
28. van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H et al (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients // Stroke. – 19(5). – P. 604–607
29. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. – 2009. – 4. – С.10-13. [Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Serpik V.G. Diskontirovanie pri provedenii farmakojekonomicheskikh issledovanij. (Discounting when conducting pharmacoeconomic studies.) // Farmakojekonomika. – 2009. – 4. – P.10-13. In Russian]
30. Strliciu, S.; Vécsei, L.; Boering, D.; Pražnikar, A.; Kaut, O.; Riederer, P.; Battistin, L. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials // Pharmaceuticals. – 2021. – 14. P. 1297.
31. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» по состоянию на 19 ноября 2021 года. [Prikaz i.o. Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 30 oktjabrja 2020 goda № ҚР DSM-170/2020 «Ob utverzhdanii tarifov na medicinskie uslugi, predostavljaemye v ramkah garantirovannogo ob#ema besplatnoj medicinskoj pomoshhi i v sisteme objazatel'nogo social'nogo medicinskogo strahovanija» po sostojaniju na 19 nojabrja 2021 goda. (Acting order Minister of Health of

- the Republic of Kazakhstan dated October 30, 2020 No. ҚР ДСМ-170/2020) In Russian]
32. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 октября 2020 года № ҚР ДСМ-116/2020 «Об утверждении Правил оказания медицинской реабилитации». [Priказ Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 7 oktjabrja 2020 goda № ҚР ДСМ-116/2020 «Ob utverzhenii Pravil okazanija medicinskoj rehabilitacii». (Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 7, 2020 No. ҚР ДСМ-116/2020) In Russian]
33. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 30 января 2015 года № 44 «Об утверждении Правил проведения медико-социальной экспертизы» по состоянию на 27.10.2021 г. [Priказ Ministra zdravoohranenija i social'nogo razvitija Respubliki Kazahstan ot 30 janvarja 2015 goda № 44 «Ob utverzhenii Pravil provedenija mediko-social'noj jekspertizy» po sostojaniju na 27.10.2021 (Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated January 30, 2015 No. 44) In Russian]
34. Закон Республики Казахстан от 5 апреля 1999 года N 365 «О специальном государственном пособии в Республике Казахстан» по состоянию на 12.10.2021 г. [Zakon Respubliki Kazahstan ot 5 aprelja 1999 goda N 365 «O special'nom gosudarstvennom posobii v Respublike Kazahstan» po sostojaniju na 12.10.2021 g. (Law of the Republic of Kazakhstan dated April 5, 1999 N 365) In Russian]
35. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика. – 2011. – 4(2). – С. 18-26 [Jagudina R. I., Kulikov A. Ju. Teoreticheskie osnovy farmakojekonomicheskogo metoda: analiz «vlijanija na bjudzhet» (Theoretical Foundations of the Pharmacoeconomic Method: Budget Impact Analysis) // Farmakojekonomika. – 2011. – 4(2). – P. 18-26 In Russian]
36. Акшулаков С.К., Адильбеков Е.Б., Медуханова С.Г. Инсультная служба Казахстана: организация, состояние, пути и перспективы развития // АО «Национальный центр нейрохирургии». – 2022. – 92с. [Akshulakov S.K., Adil'bekov E.B., Meduhanova S.G. Insul'tnaja sluzhba Kazahstana: organizacija, sostojanie, puti i perspektivy razvitija (Stroke service of Kazakhstan: organization, state, ways and prospects of development) // АО «Nacional'nyj centr nejrohirurgii». – 2022. – 92. In Russian]
37. Боголепова А.Н. Возможности нейротрофической терапии в раннем восстановлении после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – 119(8 вып.2). – С. 84-89. [Bogolepova A.N. Vozmozhnosti nejrotroficheskoj terapii v rannem vosstanovlenii posle insulta // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 2019. – 119(8 vyp.2). – S. 84-89.]
38. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 августа 2021 года № ҚР ДСМ-94 «Об утверждении предельных цен производителя на торговое наименование лекарственного средства, предельных цен на торговое наименование лекарственного средства для розничной и оптовой реализации» по состоянию на 29 декабря 2022 года. [Priказ i.o. Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 27 avgusta 2021 goda № ҚР ДСМ-94 «Ob utverzhenii predel'nyh cen proizvoditelja na torgovoe naimenovanie lekarstvennogo sredstva, predel'nyh cen na torgovoe naimenovanie lekarstvennogo sredstva dlja roznichnoj i optovoj realizacii» po sostojaniju na 29 dekabrja 2022 goda. (Acting order Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated August 27, 2021 No. ҚР ДСМ-94) In Russian]
39. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 19 октября 2015 года № 809 «Об утверждении Стандарта организации оказания неврологической помощи в Республике Казахстан». [Priказ Ministra zdravoohranenija i social'nogo razvitija Respubliki Kazahstan ot 19 oktjabrja 2015 goda № 809 «Ob utverzhenii Standarta organizacii okazanija nevrologicheskoy pomoshhi v Respublike Kazahstan». (Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated October 19, 2015 No. 809) In Russian]
40. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 октября 2020 года № ҚР ДСМ-116/2020 «Об утверждении Правил оказания медицинской реабилитации». [Priказ Ministra zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot 7 oktjabrja 2020 goda № ҚР ДСМ-116/2020 «Ob utverzhenii Pravil okazanija medicinskoj



- reabilitacii». (Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 7, 2020 No. ҚР ДСМ-116/2020) In Russian]
41. Приказ Министра здравоохранения Республики, Казахстан от 27 декабря 2013 года № 759 «Об утверждении стандарта организации оказания медицинской реабилитации населению Республики Казахстан». [Prikaz Ministra zdravoohranenija Respubliki, Kazahstan ot 27 dekabrja 2013 goda № 759 «Ob utverzhdenii standarta organizacii okazanija medicinskoj reabilitacii naseleniju Respubliki Kazahstan». (Order of the Minister of Health of the Republic, Kazakhstan dated December 27, 2013 No. 759) In Russian]
  42. Клинический протокол по медицинской реабилитации. Второй этап "Реабилитация IIA". Профиль "Неврология и нейрохирургия". Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «15» августа 2016 года, протокол № 7. 23 СТР. [Klinicheskij protokol po medicinskoj reabilitacii. Vtoroj jetap "Reabilitacija IIA". Profil' "Nevrologija i nejrohirurgija". Odobreno Ob#edinennoj komissiej po kachestvu medicinskih uslug Ministerstva zdravoohranenija i social'nogo razvitija Respubliki Kazahstan ot «15» avgusta 2016 goda, protokol № 7. 23 STR. (Clinical protocol for medical rehabilitation. The second stage "Rehabilitation IIA".) In Russian]
  43. Клинический протокол по медицинской реабилитации. Второй этап "Реабилитации IIB". Профиль "Неврология и нейрохирургия". Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «15» августа 2016 года, протокол № 7. 23 СТР. [Klinicheskij protokol po medicinskoj reabilitacii. Vtoroj jetap "Reabilitacija IIB". Profil' "Nevrologija i nejrohirurgija". Odobreno Ob#edinennoj komissiej po kachestvu medicinskih uslug Ministerstva zdravoohranenija i social'nogo razvitija Respubliki Kazahstan ot «15» avgusta 2016 goda, protokol № 7. 23 STR. (Clinical protocol for medical rehabilitation. The second stage of "Rehabilitation IIB") In Russian]
  44. Клинический протокол по медицинской реабилитации. Третий этап (поздний) медицинской реабилитации. Профиль "Неврология и нейрохирургия" (взрослые). Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «14» мая 2020 года, протокол №94. 22 СТР. [Klinicheskij protokol po medicinskoj reabilitacii. Tretij jetap (pozdnij) medicinskoj reabilitacii. Profil' "Nevrologija i nejrohirurgija" (vzroslye). Odobren Ob#edinennoj komissiej po kachestvu medicinskih uslug Ministerstva zdravoohranenija Respubliki Kazahstan ot «14» maja 2020 goda, protokol №94. 22 STR. (Clinical protocol for medical rehabilitation. Third stage) In Russian]
  45. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E, CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement // Value Health. – 2013. – 16(2). – P. 1–5.
  46. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices-for-outcomes-research>.
  47. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CH. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – 7(7).

А. В. Авдеев (PhD)<sup>1</sup>, А. Е. Гуляев (м.ғ.д.)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «National Laboratory Astana» ЖМ, «Назарбаев Университеті» ДБҰ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖАҒДАЙЫНДА ИНСУЛЬТТАН КЕЙІНГІ АСҚЫНУЛАРЫ БАР НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ ПАЦИЕНТТЕРДЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИН ПРЕПАРАТЫН ҚОЛдану тиімділігін клиникалық-экономикалық бағалау

**Кіріспе.** Қазақстандағы инсульттан кейінгі оңалту – науқас ағзасының бұзылған және (немесе) жоғалған функцияларын сақтауға, ішінара немесе толық қалпына келтіруге бағытталған реттелетін рәсімдердің жиынтығы. Алайда, инсульттан кейінгі науқастарды оңалтудың негізгі факторларының бірі, есірткілік оңалту, неврологиялық бұзылулар инсульттің жиі және ықтимал мүгедектік салдары болып табылатынына қарамастан нақтыланбаған және нақты дамымаған.

**Зерттеу мақсаты.** Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласында инсульттан кейінгі асқынулары бар неврологиялық науқастарда Церебролизин препаратын қолданудың клиникалық-экономикалық тиімділігін бағалау.

**Материалдар мен тәсілдер.** Жедел ишемиялық инсульттан кейін ересек пациенттерді дәрілік оңалту кезінде Церебролизинді плацебомен қолдануды салыстыру үшін бір пациенттің Марковтың жылдық құны үлгісі әзірленді. Негізгі критерийі ARAT шкаласы бойынша баллдың өзгеруі – қол функциясын бағалау тесті болды. Тиімділіктің қайталама өлшемі ретінде өзгертілген Ранкин шкаласы (mRS) қарастырылды.

**Нәтижелер мен пікірталас.** Экономикалық тиімділікті талдау нәтижелері инсульттан кейін пациенттерді ерте оңалтуда плацебо қолданумен салыстырғанда Церебролизинді қолданудың фармакоэкономикалық артықшылығын, негізгі CER параметрлерінің жақсырақ арақатынасы мен теріс ICER мәніне қарамастан дәлелдейді. Қандай тиімділік критерийі қолданылды – ARAT шкаласы (CER 27 351,95 қарсы 63 949,94; ICER «-» 11 966,17) немесе шкала mRS (CER 19 846,49 қарсы 68 471,65; ICER «-» 6 449,35).

**Қорытындылар.** Препаратты көптеген халықаралық клиникалық ұсынымдарға енгізу үшін негіз болған, инсульт алған пациенттерде Церебролизин препаратын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы пайда болған жаңа дәлелдемелер, сондай-ақ фармакоэкономикалық артықшылықтардың болуы, қазақстандық клиникалық хаттамаларын халықаралық нұсқаулықтармен үйлестіру арқылы неврологиялық бұзылуларды емдеудегі Церебролизиннің рөлін қайта бағалау қажет деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** инсульт, инсульттан кейінгі оңалту, дәрілік оңалту, Церебролизин.

**Мүдделер қақтығысын ашу.**

Бұл зерттеу EVER Pharma Kazakhstan компаниясының қолдауымен жүргізілді. Бұл зерттеудің авторларының компаниямен басқа қарым-қатынасы болмаған.



A. V. Avdeyev (PhD)<sup>1</sup>, A. E. Gulyaev (D.Med.Sci.)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> RSE on PCV "Hospital of the Medical Center of the Presidential Administration of the Republic of Kazakhstan", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> CHU "National Laboratory Astana", AEO "Nazarbayev University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE CEREBROLYSIN USING IN NEUROLOGICAL PATIENTS WITH POST-STROKE COMPLICATIONS IN PUBLIC HEALTH CONDITIONS OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Introduction.** Post-stroke rehabilitation in Kazakhstan is complex of procedures, however, drug rehabilitation, is neither specified nor actually developed, despite neurological disorders after stroke are disabling.

**Purpose of the study.** Evaluation of clinico-economic effectiveness of Cerebrolysin use in neurological patients with post-stroke complications in public health conditions of Kazakhstan.

**Materials and methods.** Markov's annual cost per patient model was developed to compare use of Cerebrolysin versus placebo in medical rehabilitation of adult patients after acute ischemic stroke. Primary criterion of effectiveness was ARAT scale score evolution. The Modified Rankin Scale (mRS) was secondary measure of effectiveness.

**Results and discussion.** Results of cost-effectiveness analysis prove the pharmacoeconomic advantage of Cerebrolysin in comparison with placebo in early rehabilitation of stroke patients demonstrating better ratio of main CER parameters and negative ICER value, regardless of criterion used – ARAT (CER 27,351.95 vs. 63,949.94; ICER "-" 11,966.17) or mRS (CER 19,846.49 vs. 68,471.65; ICER "-" 6,449.35).

**Conclusions.** Appeared new evidence on effectiveness and safety of Cerebrolysin in stroke patients, basis for inclusion of it in international clinical recommendations, plus presence of pharmacoeconomic advantages, makes it possible to conclude that Cerebrolysin's role in treatment of neurological disorders should be re-evaluated, harmonizing Kazakhstan's clinical protocols for stroke treatment and rehabilitation with international guidelines to increase effective rehabilitation measures' accessibility for Kazakhstan's patients and practical health care.

**Key words:** stroke, post-stroke rehabilitation, drug rehabilitation, Cerebrolysin.

### Disclosure of conflict of interest

This study was conducted with the support of EVER Pharma Kazakhstan. The authors of this study did not have any other relationship with the company.



## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.831-005.6-06

Н.А. Жаркинбекова (к.м.н.), Г.А. Мустапаева (к.м.н.), Г.У. Туксанбаева (к.м.н.), Г.А. Аршибекова, З.С. Сулейменова.

Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ COVID-19.

Тромбоз венозных синусов головного мозга – одно из тяжелых осложнений коронавирусной инфекции. В статье представлен случай тромбоза венозных синусов на фоне коронавирусной инфекции. В данном случае, «цитокиновый шторм» был основной причиной тяжелой формы COVID-19 с высоким уровнем маркеров воспаления, обнаруженных в крови (лейкоцитоз, тромбоцитопения, С-реактивный белок, D-димер). Гиперкоагуляция проявлялась с увеличением D-димера, повышением протромбинового времени, снижением МНО, фибриногена, снижением антитромбина. У пациента при назначении антикоагулянтов наблюдалось снижение D-димера с улучшением неврологических расстройств. Динамическая оценка уровня D-димера требуется на протяжении всего периода стационарного лечения. Повышению печеночных трансаминаз в динамике по нашему мнению способствовали лекарственные препараты, применяемые при лечении COVID-19.

**Ключевые слова:** тромбоз синусов, цитокиновый шторм, ковид-19, инсульт, коагулопатия.

**Введение.** Практически сразу после объявления Всемирной организацией здравоохранения пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стали появляться работы, в которых неврологические осложнения наблюдались более чем у 30% заболевших. Неврологические проявления не являются лидирующими в клинической картине заболеваний, вызванных коронавирусами. Тем не менее имеются данные о возможных поражениях нервной системы и их роли в развитии дыхательных, сенсорных, двигательных, вегетативных и других расстройств центральной и периферической нервной системы. К тому же состояние гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 связано с тромбоемболическим инцидентом, включая ишемические инсульты, венозную тромбоемболию, эмболию легочной артерии, тромбозы венозных синусов и многие другие [1]. Тромбоз синусов мозга – это одно из тяжелых осложнений коронавирусной инфекции. Коронавирус поражает не только эпителий дыхательных путей, но и стенки сосудов, приводя к тромбообразованию. За последние два года ученые из разных стран провели тысячи исследований, связанных с коронавирусной инфекцией. Нарушениям в системе гемостаза при коронавирусе способствуют поражение стенок кровеносных сосудов, повышение свертываемости крови и замедление кровото-

ка. При заражении COVID-19 активируется специальный белок, отвечающий за работу иммунной системы, — это реакция организма на вирусную атаку. Этот механизм запускается и при других инфекциях, но при коронавирусе защитная система начинает действовать слишком активно, что приводит к повреждению тканей и повышению риска тромбозов. Церебральный синусовый венозный тромбоз (далее, ЦСВТ) является редкой нейроваскулярной чрезвычайной ситуацией, которая часто встречается у критически больных пациентов [2]. Во время пандемии общий уровень госпитализаций с ЦСВТ увеличился с 14,33 до 21,7 на миллион [3]. Поскольку при тромбозе венозных мозговых синусов, ассоциированном с инфекцией COVID-19, чаще наблюдаются неблагоприятные исходы, рекомендуется относить пациентов с COVID-19 к группе высокого риска [4]. В повседневной практике невролога не редко в последнее время встречаются случаи тромбоза венозных синусов мозга на фоне коронавирусной инфекции.

Представляем клинический случай тромбоза венозных сосудов головного мозга на фоне COVID-19. 15 февраля 2022 года на машине скорой помощи в приемный покой Областной клинической больницы (далее, ОКБ) г. Шымкент был доставлен пациент Д., 1995 г.р. с жалобами на ин-



тензивные головные боли в затылочной области, головокружение, тошноту, рвоту, пошатывание при ходьбе, слабость в конечностях, невозможность самостоятельного передвижения, повышение АД до 150/100 мм.рт.ст. Из анамнеза: выше указанные жалобы беспокоили в течение 10 дней, лечился в частной клинике, улучшение не отмечалось. А с 14 февраля наблюдалось ухудшение состояния в виде снижения зрения, появление косоглазия, сильная головная боль, не купирующаяся анальгетиками. В приемном покое выполнена КТ головного мозга с контрастным усилением и был осмотрен неврологом. На компьютерной томограмме выявлен тромбоз венных синусов (верхнего и нижнего сагиттальных, обоих поперечных, правого сигмовидного синусов) и правой внутренней яремной вены. Учитывая тяжесть состояния больного, госпитализирован в инсультное отделение ОКБ с диагнозом: венозный инфаркт, тотальный тромбоз сагиттального, поперечного, правого сигмовидного синусов и правой внутренней яремной вены, с осложнением в виде отека головного мозга, двухстороннего сходящегося косоглазия, диплопии.

Общее состояние больного тяжелое за счет общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики. Объективные данные и жизненные показатели в пределах нормы. В неврологическом статусе: уровень сознания – ясное, по шкале Глазго 15 баллов. На вопросы отвечает правильно, ориентирован. Глазные щели D=S. Зрачки D=S. Фотореакция сохранена. Корнеальные и роговичные рефлексы вызываются. Сходящееся косоглазие с двух сторон. Лицо симметричное. Язык средней линией. Глотание и фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы D=S гипотония, гипорефлексия. Тетрапарез. Сила мышц в верхних и нижних конечностях 2,5-3,0 баллов. Ригидность затылочных мышц 2-3 п/п. Симптом Кернига положительный.

Лабораторно-диагностические исследования: умеренный лейкоцитоз - 14,7 /л, эритроцитоз - 6,2 /л, высокий гемоглобин - 170 г/л, тромбоцитопения – 161 г/л, повышение печеночных трансаминаз: АЛаТ – 189 МЕ/л; АСаТ- 61 МЕ/л; повышение общей  $\alpha$ -амилазы до 178,7 МЕ/л, повышение глюкозы в крови до 8,2 ммоль/л. Отмечены признаки гиперкоагуляции: повышение протромбинового времени 21 сек.; снижение МНО до 0,8; повышение Д – димера – 550 нг/мл при норме (не выше 250 нг/мл). Также отмечено повышение волчаночного антикоагулянта – 1,61 ЕД., повы-

шение С-реактивного белка – 188 мг/л. ПЦР РНК COVID-19 – отрицательно. Антитела Ковид 19 IgG от 16.02.2022г: 7,62 s/co. Антитела Ковид 19 IgM от 16.02.2022г: позитивный. КТ головного мозга с контрастным усилением от 15.02.2022г: КТ ангиография - признаки тромбоза венных синусов (верхнего и нижнего сагиттальных, обоих поперечных, правого сигмовидного синусов) и правой внутренней яремной вены. МРТ головного мозга от 23.02.2022г: МР картина церебрального венозного тромбоза с нарушением кровотока в правой яремной вене, правом сигмовидном, правом поперечном, верхнем сагиттальном венных синусах с равномерным сужением левого поперечного, левого сигмовидного венных синусах, но с наличием в них кровотока. Затем в динамике была проведена КТ головного мозга от 03.03.2022г: данные наличия за ОНМК, внутри мозговых гематом и образований не получены.

Проведена антикоагулянтная, противовоспалительная, антибактериальная, противоотечная, сосудистая, дезинтоксикационная, симптоматическая терапии. После проведенного лечения общее состояние больного с улучшением, головные боли и головокружение уменьшились, улучшилось общее самочувствие, двигательная активность в конечностях восстановилась, гемодинамика стабильная АД 120/80мм.рт.ст. В лабораторных показателях отмечено также улучшение в виде снижения печеночных трансаминаз, Д- димера, С- реактивного белка. Выписан 3 марта 2022 года под амбулаторным наблюдением невролога и терапевта.

**Обсуждение.** Тромбоз синусов твердой мозговой оболочки — редкая форма нарушения мозгового кровообращения (0,5-1%), представляющая собой ухудшение оттока крови от головного мозга из-за закупорки синусов кровяными сгустками (тромбами). Проявляется головной болью, нарушением зрения, гемипарезом лица или конечностей, судорогами и др. Чаще встречается у молодых людей с широкой манифестацией, в зависимости от локализации тромбоза [5]. Развитию тромбоза способствуют множество факторов. В нашем случае у больного подтверждено антителоносительство IgG 7,62 s/co, IgM 0,34 s/co. SARS-CoV-2. Как отмечают родственники около трех недель назад у больного отмечалось повышение температуры до 37,5, а также значительный сухой кашель.

“Цитокиновый шторм” был основной причиной тяжелой формы COVID-19 с высоким уровнем



маркеров воспаления, обнаруженных в крови (С-реактивный белок, D-димер) [6]. Гематологическое обследование показало лейкоцитоз, тромбоцитопению. Высокий уровень лейкоцитов является плохим предиктором. Он индуцирует повреждение ДНК клеток, высвобождая активные формы кислорода [7]. У пациентов лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9/\text{л}$  был значимым предиктором тромбоза [8]. Тромбоцитопения – еще одна особенность COVID-19, которая линейно связана с риском смерти; но степень тромбоцитопении, наблюдаемая на поздних стадиях COVID-19, ниже, чем та, которая обычно наблюдается при ДВС [9]. Инфекция SARS-CoV-2/COVID-19 часто вызывает гиперкоагуляцию с воспалением, сопровождается повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов, что приводит к микроангиопатии, локальному образованию тромбов и системному нарушению коагуляции, приводящему у тяжелых пациентов к тромбозу крупных сосудов и тромбозэмболическим осложнениям [10]. Гиперкоагуляция у пациента SARS-CoV-2 сопровождалась увеличением D-димера, повышением протромбинового времени, снижением МНО, фибриногена, снижением антитромбина. Смертность при тромбозе составляет 1% при выписке и продолжает снижаться при использовании антикоагулянтного лечения. Антикоагулянт, обычно используемым для профилактики ДВС-синдрома, является низкомолекулярный гепарин (НМГ), так как он обладает противовоспалительным действием [11]. У пациента при назначении антикоагулянтов наблюдалось снижение D-димера с улучшением неврологических проявлений. Гепарин взаимодействует с провоспалительными и прокоагулянтными каскадами, предотвращая воспаление и коагулопатию. Нефракционированный гепарин в основном используются в случаях острого синус тромбоза [12]. Повышению печеночных трансаминаз в динамике по нашему мнению способ-

ствовали лекарственные препараты: антибиотики, гормональные, противовоспалительные и препараты других групп, применяемые при лечении COVID 19. Многие из медикаментозных препаратов, которые рекомендованы при лечении коронавируса обладают токсическим действием на печень, тем самым вызывая ее повреждение.

**Заключение.** Тромбоз венозных синусов является одним из неврологических осложнений COVID-19, с серьезным прогнозом. “Цитокиновый шторм” был основной причиной тяжелой формы COVID-19 с высоким уровнем маркеров воспаления, обнаруженных в крови (лейкоцитоз, тромбоцитопения, С-реактивный белок, D-димер). Гиперкоагуляция у пациента проявлялась увеличением D-димера, повышением протромбинового времени; снижением МНО, фибриногена, снижением антитромбина. У пациента при назначении антикоагулянтов наблюдалось снижение D-димера с улучшением неврологических проявлений. Динамическая оценка уровня D-димера требуется на протяжении всего периода стационарного лечения. Повышению печеночных трансаминаз в динамике по нашему мнению способствовали лекарственные препараты, применяемые при лечении COVID 19. В настоящее время многие аспекты тромбоза синусов мозга на фоне COVID-19 требуют дальнейшего изучения. Пандемия новой коронавирусной инфекции нанесла огромный ущерб по всем направлениям медицины, в том числе и инсультной службе, явившись причиной повышения смертности и летальности ковид-ассоциированного тромбоза сосудов мозга. Ковид-ассоциированный венозный тромбоз характеризуется тем, что требуются колоссальные усилия для улучшения результатов лечения и увеличения выживаемости пациентов. Проведение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии является самым эффективным методом, как профилактики, так и лечения пациентов с венозным тромбозом на фоне коронавирусной инфекции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mahmoud B., Malas N., et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis // Lancet 1. – 2020. – P. 1015–1030.
2. Дмитриев А.А., Сонг Джа, Ю Э., Пун К.С. Церебральный венозный тромбоз: современная диагностика и лечение // Нейрорадиология. – 2018. – 60. – Стр. 669–685. [Dmitriev A.A., Song Ja, Yu E., Pun K.S. Cerebral venous thrombosis: modern diagnostics and treatment //Neuroradiology. – 2018. – 60. – P. 669–685. In Russian]
3. Девасагаям С., Уайатт Б., Лейден Дж., Клейниг Т. Частота тромбоза церебральных



- венозных синусов выше, чем считалось ранее: ретроспективное популяционное исследование // Инсульт. – 2016. – 47(9). – Стр. 2180. [Devasagayam S, Wyatt B, Leiden J, Kleinig T. The incidence of cerebral venous sinus thrombosis is higher than previously thought: a retrospective population-based study // Stroke. – 2016. – 47(9). – P. 2180–2183. In Russian]
4. Коутиньо Дж.М., Зуурбьер С.М., Арамиде М., Стам Дж. Частота церебрального венозного тромбоза: перекрестное исследование // Инсульт. – 2012. – 43(12). – P. 3375. [Coutinho JM, Zuurbjer SM, Aramide M, Stam J. Incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study // Stroke. – 2012. – 43(12). – P. 3375. In Russian]
  5. Кац Дж.М., Либман Р.Б., Ван Дж.Дж., Санелли П., Филиппи К.Г., Грибко М. и др. Цереброваскулярные осложнения COVID-19 // Инсульт. – 2021. – 43(12). – Стр. 123–128. [Katz J.M., Liebman R.B., Van J.J., Sanelli P., Filippi K.G., Gribko M. et al. Cerebrovascular complications of COVID-19. Stroke. – 2021. – 43(12). – P. 123–128. In Russian]
  6. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Ю.К., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиншина С.В., Макацария Н.А., Цибилова В.И., Грис Ж., Елаламы И., Ай С., Грандоне Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – 15(5). – 57. [A. D. Makatsaria, E. V. Slukhanchuk, V. O. Bitsadze, Yu. Tsibizova V.I., Gris J., Elalamy I., Ai S., Grandone E. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19 // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2021. – 15(5). – 57. In Russian]
  7. Кавальканти Д.Д., Раз Э., Шапиро М., Деххаргани С., Яги С., Лиллемо К. и др. Церебральный венозный тромбоз, связанный с COVID-19 // AJNR Am J Нейрорадиол. – 2020. – 41. – 1370. [Cavalcanti D.D., Raz E., Shapiro M., Dehargani S., Yagi S., Lillemo K. et al. COVID-19-associated cerebral venous thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol. – 2020. – 41. – 1370. In Russian]
  8. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up // JACC. – 2020. – 04. – 031.
  9. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. – 2020.
  10. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Gandet FF, Faf-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grune-baum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Medicine. – 2020. – 46(6). – 98.
  11. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // Практическая пульмонология. – 2020. – 1. – 77. [Анаев Е.К., Princely N.P. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy // Practical Pulmonology. – 2020. – 1. – 77. In Russian]
  12. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. – 2021. – 54. – 102.

Н.А. Жаркинбекова (м.ф.к.), Г.А. Мустапаева (м.ф.к.), Г.У. Туксанбаева (м.ф.к.), Г.А. Аршибекова, З.С. Сулейменова.

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан

## COVID-19 ЖАҒДАЙЫНДА МИДЫҢ ВЕНОЗДЫҚ СИНУСТЫҢ ТРОМБОЗЫ ДАМУЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСІ

Мидың веноздық синусының тромбозы - коронавирустық инфекцияның ауыр асқынуларының бірі. Мақалада коронавирус инфекциясы бар науқаста синустық веноздық тромбоз жағдайы көрсетілген. Бұл жағдайда» цитокиндік дауыл « қандағы қабыну белгілерінің жоғары деңгейімен (лейкоцитоз, тромбоцитопения, С-реактивті ақуыз, D-димер) covid-19 ауыр түрінің негізгі себебі болды. Науқаста гиперкоагуляция D-димердің жоғарылауымен, протромбиндік уақыттың жоғарылауымен көрінді; ХҚҚ төмендеуі, фи-

бриноген, антитромбиннің төмендеуі. Науқаста антикоагулянттарды тағайындау кезінде неврологиялық бұзылулардың жақсаруымен қатар, D димер деңгейінің төмендеуі байқалды. Стационарлық емдеудің бүкіл кезеңінде D димер деңгейін динамикалық бағалау қажет. Бауыр трансаминазаларының динамикада жоғарылауына, біздің ойымызша, COVID-19 емдеуде қолданылатын препараттар ықпал етті.

**Түйінді сөздер:** синус тромбозы, цитокиндік дауыл, квед-19, инсульт, коагулопатия.

*N.A. Zharkinbekova (Cand.Med.Sci.), G.A. Mustapaeva (Cand.Med.Sci.), G.U. Tucsanbaeva (Cand.Med.Sci.), G.A. Arshibekova, Z.S. Suleimenova.*

*South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan*

## **A CLINICAL CASE OF THE DEVELOPMENT OF THROMBOSIS OF THE BRAIN VENOUS SINES ON THE BACKGROUND OF COVID-19**

Cerebral sinus venous thrombosis is a rare neurovascular emergency that frequently occurs in critically ill patients. We reported a case of sinus venous thrombosis in a patient with coronavirus infection. "Cytokine storm" was the main cause of severe COVID-19 with high levels of inflammatory markers found in the blood (leukocytosis, thrombocytopenia, C-reactive protein, D-dimer). Hypercoagulation in the patient was manifested by an increase in D-dimer, an increase in prothrombin time; decrease in INR, fibrinogen, decrease in antithrombin. In the patient, when prescribing anticoagulants, a decrease in D dimer was observed with an improvement in neurological disorders. Dynamic assessment of the level of D-dimer is required throughout the entire period of inpatient treatment. The increase in hepatic transaminases in dynamics, in our opinion, was facilitated by drugs used in the treatment of COVID 19.

**Key words:** sinus thrombosis, cytokine storm, ced-19, stroke, coagulopathy.

**УДК 616.831-005.6**Ю.Н. Шаров<sup>1</sup>, Р.И. Садовая<sup>2</sup><sup>1</sup> КГП на ПХВ «Восточно-Казахстанская Областная Больница» УЗ ВКО, г. Усть-Каменогорск, Казахстан<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Казахстан

## **ТРОМБОЛИЗИС КАК СТАРТ ДЛЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ВНУТРИВЕННОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ У ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

Инсульт одна из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Ежегодно в нашей стране регистрируется более 40 тысяч случаев инсульта, из которых только 5 тысяч погибает в первые 10 дней и еще 5 тысяч в течение 1-го месяца после выписки на дому [1]. 1/3 пациентов перенесших инсульт моложе 65 лет [2]. Все эти люди трудоспособного возраста, ведущие активную социальную жизнь. Поэтому так важна разработка и применение эффективных методов лечения острого нарушения мозгового кровообращения.

В данном клиническом случае, мы рассмотрим пациента 51 года с ишемическим кардиоэмболическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, поступившего в пределах терапевтического окна, которому выполнена тромболитическая терапия при параллельном осуществлении эндоваскулярного лечения. Данный метод более известен как «bridging therapy». В результате лечения, была получена реваскуляризация средней мозговой артерии, с клинически значимым улучшением неврологического статуса, без возникновения осложнений, оценка по шкале Рэнкин через 1 месяц составил 1 балл.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, внутривенный тромболитизис, механическая тромбэкстракция, эндоваскулярное лечение.

**Актуальность.** По данным ВОЗ во всем мире ежегодно переносят инсульт 15 миллионов человек, из них 5 миллионов умирают, а еще 5 миллионов остаются инвалидами [MacKay J, Mensah GA., 2020]. В Казахстане сердечно-сосудистые заболевания по показателям смертности населения занимают первое место, что составляет 163,4 на 100.000 человек, а смертность в результате свершившегося инсульта составляет 58,97 на 100.000 человек [3]. На данный момент в лечении ишемического инсульта в Казахстане используют два основных вида реперфузионной терапии: внутривенный тромболитизис и механическую тромбэкстракцию [4]. Крайне редко используют сочетанное применение, которое в свою очередь может отличаться по множеству показателей, начиная от способа введения тромболитика, заканчивая временем начала проведения тромбэкстракции.

**Методы исследования.** Описание клинического случая успешного применения внутривенного тромболитизиса (ВВТ) при параллельном проведении механической тромбэкстракции (МТ) у пациента с ишемическим инсультом.

**Описание.** Пациент С., мужчина, 51 год, через 1 час после появления симптомов, доставлен в Восточно-Казахстанскую областную больницу г. Усть-Каменогорска с жалобами на слабость в правых конечностях и нарушение речи. Состоит на диспансерном учете у эндокринолога с диагнозом тиреотоксикоз с диффузным зобом. Общее состояние средней степени тяжести. Сердечные тоны приглушены, ритм неправильный. АД- 150\80мм.рт.ст. ЧСС-112 в минуту. Сознание- ясное. ШКГ- 15 баллов, NIHSS – 20 баллов, что соответствует тяжелой степени неврологического дефицита. Взгляд фиксирован влево. Лицо асимметричное, умеренный правосторонний



центральный прозопарез. Девиация языка. Сила мышц в правых конечностях составила: в руке - 0 баллов, в ноге - 0 баллов. Тонус мышц снижен справа. Речь - моторная афазия. Проба Барре положительная справа. Сухожильные рефлексы ниже справа. Правосторонняя тяжелая гемипестезия. Гемиигнорирование в 2 проекциях: зрительное и тактильное восприятие справа. Показатель по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) - 5 баллов. На ЭКГ: Фибрилляция предсердий с ЧСС - 146 уд/мин Нормальное положение ЭОС. Вольтажные признаки гипертрофии левого желудочка. КТ головы - гиперденсивность М1 сегмента левой средней мозговой артерии, признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Выставлен предварительный диагноз: Ишемический кардиоэмболический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне фибрилляции предсердий. NIHSS - 20 балла. Парез зрения вправо. Центральный парез VII и XII пары справа. Правосторонняя гемиплегия, тяжелая гемипестезия. Моторная афазия. Время от двери до КТ 22 минуты, в связи с техническими неисправностями томографа компьютерная томография была проведена в другом лечебном учреждении. После КТ-исследования было принято решение начать проведение внутривенного тромболитика (ВВТ). Время от «двери до иглы» 26 минут. Из расчета 0,9 мг/кг массы тела, вводится препарат Альтеплаза (Ревекард) 8 мл в/в болюсно и 74 мл в/в через дозатор в течение часа. После введения 8 мл Альтеплазы в/в болюсно, и старта основной дозы пациент в экстренном порядке взят в ангиоблок, время от двери до ангиоблока составило 62 минуты, и время от старта ТЛТ до ангиоблока 36 минуты. проведена селективная ангиография с последующей механической тромбэкстракцией с параллельно продолжающейся ВВТ. На селективных полипозиционных ангиограммах выявлена тромботическая окклюзия М2 сегмента левой средней мозговой артерии (ЛСМА). Под ангиографическим и рентгеноскопическим контролем проводник и микрокатетер, проведен через окклюзию М2 сегмента ЛСМА. Выполнена тромбэкстракция из ЛСМА интракраниальным стентом. При этом ревакуляризация СМА получена, контуры четкие, ровные. ТICI 3.

В первые сутки послеоперационного периода произошло значительное улучшение неврологи-

ческого статуса: NIHSS - 4 балла. Показатель оценки mRS составил 2 балла при выписки. Сознание ясное. ШКГ - 15 баллов. Движение глаз в полном объеме. Лицо асимметричное, умеренный правосторонний центральный прозопарез. Язык по средней линии. Сила мышц в правых конечностях выросла до 4 баллов. Речь не изменена. Проба Барре отрицательная. Нарушения речи и гемиигнорирования не выявлено. При проведении КТ головы через 24 часа признаки лакунарного инсульта левого полушария, дисциркуляторной энцефалопатии. После проведенного лечения достигнута успешная реканализация ТICI3. Если показатель NIHSS при поступлении составлял 20 баллов, а по шкале mRS - 5 баллов, то после проведения комбинированной тромболитической терапии показатель NIHSS составил 4 балла, а mRS - 2 балла. Также по данным КТ головного мозга не выявлено признаков геморрагической трансформации. В данном случае комбинированный метод лечения показал высокую эффективность и относительную безопасность применения.

**Дискуссия.** Оценивая полученный исход в сравнении с опытом зарубежных коллег, нельзя прийти к однозначному заключению: имеет ли комбинированный метод лечения преимущества по отношению к прямой механической тромбэкстракции. Одни исследования и метаанализы предполагают, что можно достичь успешной реканализации посредством лишь МТ, без увеличения рисков возникновения симптомное внутричерепное кровоизлияние [5-10]. Другие исследования показали, что безопасность и эффективность комбинации ВВТ и МТ сравнимы с безопасностью и эффективностью прямой МТ, а некоторые из которых утверждают, что комбинация ВВТ и МТ улучшает функциональные результаты, увеличивает частоту успешной реканализации и снижает уровень смертности [11-14]. Данные результаты связаны с тем, что ВВТ позволяет изменить состав сгустка, тем самым повышая чувствительность к МТ, сокращая продолжительность эндовазального лечения [15].

**Вывод.** На данный момент невозможно однозначно сказать, что комбинированное лечение: МТ+ВВТ, эффективней и безопасней МТ, поэтому исследования в данном направлении должны проводить и дальше, с учетом разницы начала МТ от времени начала ВВТ.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акшулаков С.К., Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Организация и состояние инсультной службы республики казахстан по итогам 2016 года // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2018г. – №1(50). – 32.
2. [Akshulakov S.K., Adilbekov Y.B., Akhmetzhanova Z.B., Medukhanova S.G., Organization and current condition of the stroke service of the republic of kazakhstan in 2016 // Neurosurgery and neurology of Kazakhstan. – 2018г. – №1(50). – 32. In Russian]
3. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead // Stroke. – 2011. – 42(8). – P.2351–5.
4. Ахметова З.Д., Жаксалыкова Г.Б., Шайхиев С.С., др. Здоровье населения республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году. Статистический сборник // rcrz.kz. – 2020. – 16.
5. [Akhmetova Z. D., Zhaksalykova G. B., Shaikhiyev S. S., et al. The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2019. Statistical compendium // rcrz.kz. – 2020. – 16. In Russian]
6. Жусупова А. С., Нурманова Ш. А., Хайбуллин Т. Н., др. Клинический протокол диагностики и лечения ишемического инсульта // rcrz.kz. – 2016. – №18. – P. 3–18.
7. [Zhusupova A. S., Nurmanova Sh. A., Khaibullin T. N., et al. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of ischemic stroke // rcrz.kz. – 2016. – №18. – P. 3–18. In Russian]
8. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis // Stroke. – 2017. – 48(9). – P. 2450–2456.
9. Gariel F, Lapergue B, Bourcier R, et al. Mechanical thrombectomy outcomes with or without intravenous thrombolysis // Stroke. – 2018. – 49(10). – P. 2383–2390.
10. Katsanos A.H., Malhotra K., Goyal N., et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions // Ann Neurol. – 2019. – 86. – P. 395–406.
11. Pan X., Liu G., Wu B., et al. Comparative efficacy and safety of bridging strategies with direct mechanical thrombectomy in large vessel occlusion: a systematic review and meta-analysis // Medicine. – 2019. – 98. – P. 14956.
12. Goyal N., Tsivgoulis G., Frei D., et al. Comparative safety and efficacy of combined IVT and MT with direct MT in large vessel occlusion // Neurology. – 2018. – 90. – P. 1274–82.
13. Wang Y., Wu X., Zhu C., et al. Bridging thrombolysis achieved better outcomes than direct thrombectomy after large vessel occlusion: an updated meta-analysis // Stroke. – 2021. – 52. – P. 356–65.
14. Broeg-Morvay A., Mordasini P, Bernasconi C., et al. Direct mechanical intervention versus combined intravenous and mechanical intervention in large artery anterior circulation stroke: a matched-pairs analysis // Stroke. – 2016. – 47. – P. 1037–44.
15. Weber R., Nordmeyer H., Hadisurya J., et al. Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis // J Neurointerv Surg. – 2017. – 9. – P. 229–33.
16. Coutinho J.M., Liebeskind D.S., Slater L-A., et al. Combined intravenous thrombolysis and thrombectomy vs thrombectomy alone for acute ischemic stroke: a pooled analysis of the SWIFT and StAR studies // JAMA Neurology. – 2017. – 74. – P. 268–74.
17. Kaesmacher J., Mordasini P., Arnold M., et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis // J Neurointerv Surg. – 2019. – 11. – P. 20–27.
18. Saver J.L., Adeoye O. Intravenous thrombolysis before endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke // JAMA. – 2021. – 325. – P. 229–231.
- 19.

Ю.Н. Шаров<sup>1</sup>, Р.И. Садовая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ШҚО ДСБ «Шығыс Қазақстан облыстық ауруханасы» ШЖҚ КМК, Өскемен қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан

## ТРОМБОЛИЗИС- МЕХАНИКАЛЫҚ ТРОМБОЭКСТРАКЦИЯНЫҢ БАСТАУЫ. ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТ КЕЗЫНДЕ СӘТТИ РЕПЕРFUЗИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯ ӨТКІЗІЛГЕН КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Инсульт дүние жүзінде өлім мен мүгедектіктің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Біздің елде жыл сайын 40 мыңнан астам инсульт жағдайы тіркеледі, олардың 5 мыңы алғашқы 10 күнде, 5 мыңы үйге шыққаннан кейін 1 ай ішінде қайтыс болады. Өкінішке орай, инсультпен ауыратын науқастардың «жасару» тенденциясын атап өткен жөн, инсульт алған науқастардың 1/3 бөлігі 65 жастан кіші науқастар. Бұл адамдардың барлығы белсенді қоғамдық өмірді жүргізетін еңбекке қабілетті жастағы адамдар. Сондықтан жедел ми қанайналымының бұзылыстарын емдеудің тиімді әдістерін жасау және қолдану өте маңызды.

Бұл клиникалық жағдайда ортаңғы ми артериясында болған ишемиялық кардиоэмболиялық инсультпен жеткізілген 51 жастағы науқасты қарастырамыз. Науқас терапевтиялық терезе уақытында жеткізілгендіктен, тромболитикалық терапия мен бірге эндоваскулярлық ем жүргізілді. Бұл әдіс «bridging therapy» ретінде танымал. Емдеу нәтижесінде ортаңғы ми артериясының ревааскуляризациясы жасалынды, неврологиялық статус айтарлықтай жақсарды, ешқандай асқыну болған жоқ. 1 айдан кейін Рэнкин шкаласы 1 баллды құрады.

**Негізгі сөздер:** ишемиялық инсульт, тромболизис, тромбоэкстракция, эндоваскулярлық ем.

Y.N. Sharov<sup>1</sup>, R.I. Sadovaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> KGP on PCV "East Kazakhstan Regional Hospital" UZ VKO. Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> NAO "Semey Medical University, Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan

## THROMBOLYSIS AS A START FOR MECHANICAL THROMBEXTRACTION. A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL REPERFUSION THERAPY WITH COMBINED USE OF INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY AND MECHANICAL THROMBOEXTRACTION IN A PATIENT WITH ISCHEMIC STROKE

Stroke is one of the main causes of death and disability all over the world. Every year, more than 40 thousand cases of stroke are registered in our country, many of them (about 5 thousand) die in the first 10 days and another 5 thousand die at home in a month after discharge. Unfortunately, 1/3 of stroke patients are younger than 65 years. All these people are of working age, leading an active social life. Therefore, it is so important to develop and apply effective methods of acute cerebral circulation disorder treatment.

In this clinical case, we will consider a 51-year-old patient with ischemic cardioembolic stroke in the middle cerebral artery territory, admitted within the therapeutic window, who underwent thrombolytic therapy with parallel endovascular treatment. This method is better known as "bridging therapy". As a result of treatment, revascularization of the middle cerebral artery was obtained. A clinically significant improvement in neurological status was achieved without complications. The Rankin scale was 1 point after 1 month.

**Keywords:** ischemic stroke, intravenous thrombolysis, mechanical thromboextraction, endovascular treatment.

УДК 616.831-005.4:616.831-005.6

Е.Б. Адильбеков<sup>1</sup>, С.Г. Медуханова<sup>1</sup>, А.А. Аршибекова<sup>2</sup>, А.Г. Сахипова<sup>1</sup>, Д.А. Карибаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г.Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> Областная клиническая больница г.Шымкент, Казахстан

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ С НЕВЫЯВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ ФАКТОРА V ЛЕЙДЕНА

Мутация фактора V Лейдена вызывает резистентность к активированному протеину С и является наиболее распространенной протромботической генетической мутацией. Сочетание мутации гена протромбина и мутации Лейден увеличивает риск тромбофилии с ранним началом. Вместе с повышенным риском тромбозов наличие наследственной тромбофилии может быть связано с повышенным риском развития акушерских и гинекологических осложнений, таких как привычное невынашивание, задержка внутриутробного развития плода, гестозы и др.

В статье описываются клинический случай пациентки в послеродовом периоде с церебральным венозным тромбозом (ЦВТ) причиной которого стала мутация фактора V Лейдена. ЦВТ чаще всего встречается в возрасте 20–50 лет, а у женщин в три раза чаще, чем у мужчин, вероятно, в результате специфических факторов риска, таких как использование противозачаточных средств и беременность. К другим факторам риска относятся дефицит протеина С и S, мутация фактора V Лейдена, дефицит антитромбина III, тромбофилию, васкулит, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания, местную инфекцию, анемию и черепно-мозговую травму.

**Ключевые слова:** инсульт, церебральный венозный тромбоз, фактор V Лейден, мутация Лейден, Лейденовская мутация.

ЦВТ является редким заболеванием, с ежегодной заболеваемостью около пяти на миллион. На его долю приходится менее 1% всех инсультов [1]. Большинство инсультов, вызванных ЦВТ, сопровождаются тромбозами в нескольких местах, особенно в поперечном и сагитальном синусе, как у нашего пациента. ЦВТ чаще всего встречается в возрасте 20–50 лет, а у женщин в три раза чаще, чем у мужчин, вероятно, в результате специфических факторов риска, таких как использование противозачаточных средств и беременность. К другим факторам риска относятся дефицит протеина С и S, мутация фактора V Лейдена, дефицит антитромбина III, тромбофилию, васкулит, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания, местную инфекцию, анемию и черепно-мозговую травму [2].

Мутация фактора V Лейдена вызывает резистентность к активированному протеину С и является наиболее распространенной протромботической генетической мутацией [3]. Данная мутация

вызывает венозные тромбозы у пациентов всех возрастов и в большинстве ишемический инсульт у детей [4].

Ген F5 кодирует свертывающий фактор V (фактор Лейден), выступая в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин фактором F10. Мутация гена F5 проявляется в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1691 и обозначается как генетический маркер G1691A.

Мутация гена F2 проявляется в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 регуляторной области гена и обозначается как генетический маркер G20210A. Протромбин, или коагуляционный фактор II, является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. При мутации гена протромбина повышается экспрессия гена, что в свою очередь приводит к повышению уровня протромбина в плазме.

Мутация фактора V Лейдена, из-за замены аминокислот в белковой цепи V фактора свертывания становится устойчивым к действию одного

из основных противосвертывающих агентов, активированного протеина С.

Сочетание мутации гена протромбина и мутации Лейден увеличивает риск тромбофилии с ранним началом. Вместе с повышенным риском тромбозов наличие наследственной тромбофилии может быть связано с повышенным риском развития акушерских и гинекологических осложнений, таких как привычное невынашивание, задержка внутриутробного развития плода, гестозы и др. [5].

### Клинический случай

Пациентка 1991 года рождения, в послеродовом периоде 7-сутки поступила с жалобами на интенсивные приступообразные головные боли, системное головокружение, слабость и ограничение движения в правых конечностях, невозможность самостоятельного передвижения, периодическую тошноту, болезненные ощущения в глазах при взгляде, повышенную утомляемость.

Беременность 3, роды 3. Со слов пациентки симптомы появились при пробуждении в виде слабости в правых конечностях. Накануне отмечала онемение левых конечностей, которое в течение некоторого времени регрессировало. В анамнезе без особенностей, хронические заболевания отрицает.

В неврологическом статусе контакту вступает, речь внятная, на вопросы отвечает правильно,

выпадения полей зрения нет, речь не нарушена. Чувствительность не нарушена, сухожильные рефлексы повышены справа. Правосторонний глубокий гемипарез (сила мышц в правых конечностях снижена до 1,5- 2,0 балла).

Из анализов ПЦР РНК COVID-19 – отрицательный, Нв-94г/л, СОЭ-26мм/ч. Коагулограмма ПТИ-10,9-109%, фибриноген-3,5, МНО-0,96, АЧТВ-25,8, электролиты: калий-3,5, натрий-142, кальций-0,58, хлор-103. Биохимический анализ крови: белок-61г/л, сахар -6,2 ммоль/л, креатинин -84,0 мкмоль/л, билирубин -15,1 мкмоль/л, мочевины -5,0 ммоль/л., амилаза-20,6 Е/л., АЛТ 13,0 ед/л., АСТ 21,0 ед/л., СРБ 26,7, железо 4,9 г., альбумин 33,9 г/л. Гинекологических осложнений нет, патологии сердца нет.

На компьютерной томографии признаки зоны ишемии в теменной доле левой гемисферы, гиперденсивность поверхностных теменных вен с обеих сторон и частично верхнего сагиттального синуса (тромбоз?). На магнитно-резонансной ангиографии картина церебрального венозного тромбоза с замедлением кровотока в верхних мозговых, верхнем сагиттальном, левом поперечном, левом сигмовидном венозных синусах, левой внутренней яремной вене, с тромбами в верхних мозговых, верхнем сагиттальном и обоих сигмовидных венозных синусах (см. Рисунок 1, 2).

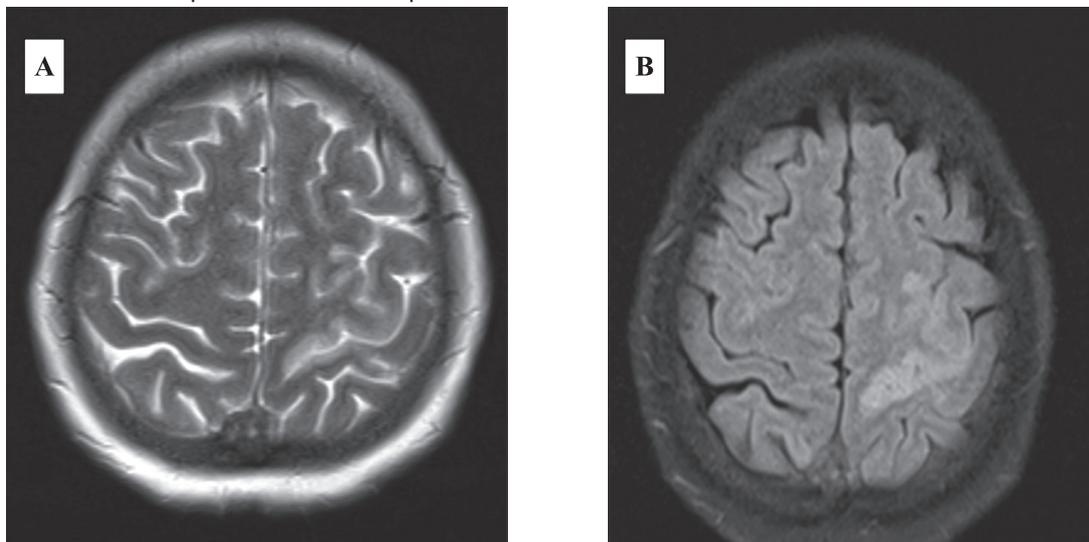


Рисунок 1 - На МРТ в T2 (A) режиме и FLAIR (B), участок венозного инфаркта в коре лобной, теменной долей левого полушария головного мозга на уровне центральной борозды в пред и постцентральных извилинах, размером 2,43\*3,44\*2,58см

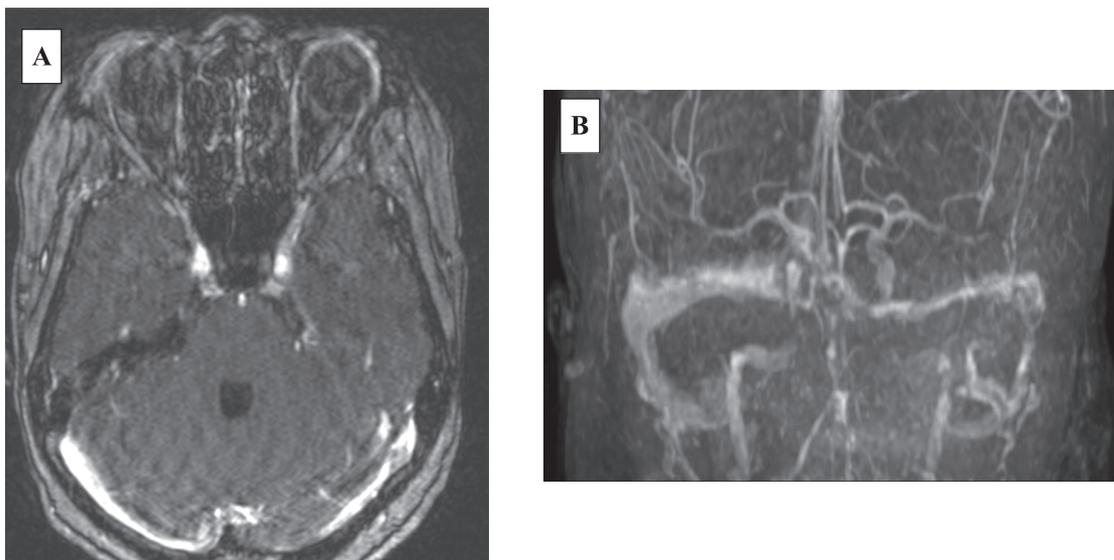


Рисунок 2 - На МРТ в режиме TOF (А) и на веносинусографии (В), виден частичный тромбоз левого поперечного и сигмовидного синуса

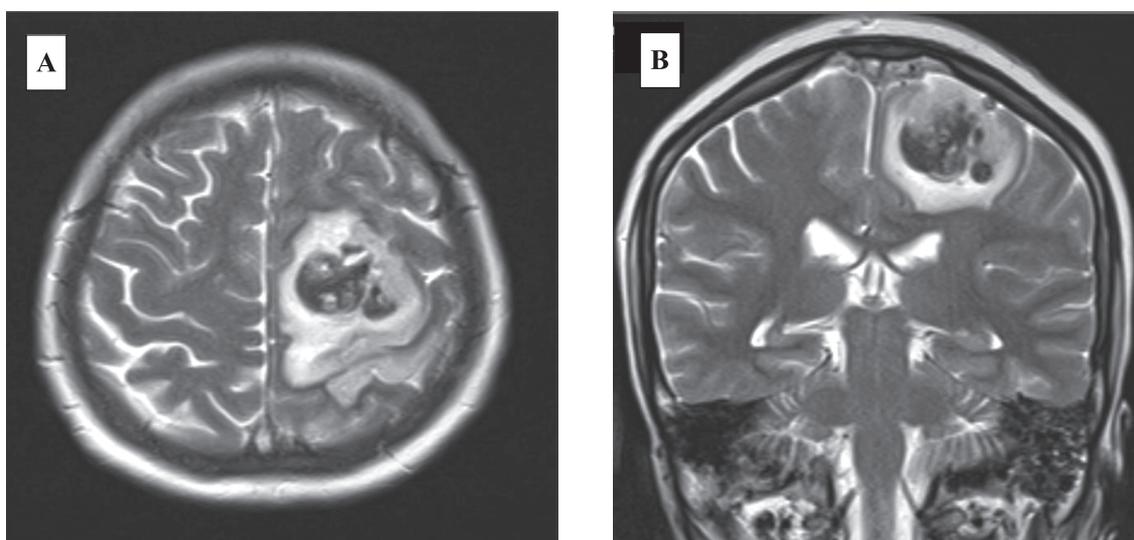


Рисунок 3 - На МРТ в режиме T2 на 7 день геморрагическая трансформация в лобно-теменной области слева (А) аксиальная проекция, (В) фронтальная проекция



Рисунок 4 - На МРТ в режиме T2 «признак шнура»

Через 2 суток уровень сознания ухудшилось до сопора, медицинский сон, по ШКГ 10-11 баллов. На вопросы не отвечает. Зрачки D=S, фото реакция сохранена. Асимметрия лица. сухожильные рефлексы повышены справа. Правосторонний глубокий гемипарез. Симптом Бабинского положителен справа.

Для поиска причины возникновения тромбоза сосудов головного мозга были проведены тесты на приобретенную и наследственную тромбофилию. Анализы были отправлены на наличие антикардиолипидные, антифосфолипидные антитела, на уровень гомоцистеина в плазме. Были проведены анализы на дефицит протеина S, протеина C,



антитромбина и резистентности к активированному протеину С.

Результаты исследования гиперкоагуляции на гомоцистеин, антифосфолипидные и антикардиолипидные антитела были в пределах нормы, за исключением D-димеров 725 нг/мл (норма, <500). Также, исследовалась связь между данным идиопатическим церебральным тромбозом и тремя мутациями: фактора V Лейдена, протромбина G20210A и белка MTHFR C677T.

В результате анализ на мутацию фактора V Лейдена был положителен.

### Обсуждение

По результатам молекулярно-генетического тестирования на основные гены предрасположенности к тромбофилии – коагуляционные факторы F2 и F5, у пациентки была обнаружена гетерозиготная мутация в гене фактора свертывания крови протромбина F2. Данная мутация является доминантной, т.е. её повреждающий эффект может проявляться даже при наличии одной копии поврежденного гена (гетерозиготности) и существенно отягощать ситуацию.

Мутация протромбина (F2) представляющий генетический вариант, предрасполагает к наследственной тромбофилии. Он присутствует у 5,2% белой расы и 1,2% черной расы, хотя он чаще встречается у некоторых европейских народов и реже всего встречается у восточноазиатских, африканских и коренных жителей Австралии [6].

Самая высокая распространенность этой редкой мутации была зарегистрирована среди населения Кавказа и Средиземноморья с тромбофилическими состояниями по сравнению со здоровым контрольным населением. Он отсутствует или встречается с очень низкой частотой как у пациентов с тромбофилией, так и у здоровых людей в большинстве стран Южной Азии [7].

Тромбофилия является многофакторным заболеванием [8], проявляющийся избыточным образованием тромбов, которое могут быть вызваны взаимодействием генетических, приобретенных

и/или косвенных предрасполагающих факторов. Венозная тромбоэмболия чаще всего проявляется тромбозом глубоких вен, который может прогрессировать до легочной эмболии, если тромб смещается и попадает в легкие. Другие тромботические проявления включают тромбоз церебральных или висцеральных вен, артериальные тромботические явления, такие как нарушения мозгового кровообращения, инфаркты миокарда и осложнения, связанные с беременностью, такие как преэклампсия и невынашивание беременности.

Между ишемической болезнью сердца и мутацией фактора V Лейдена наблюдается умеренная связь, особенно у молодых мужчин и женщин, у которых также проявляются другие сосудистые факторы риска [9]. Точно так же существует значительная статистическая связь между ишемическим инсультом и мутацией фактора V Лейдена. Это особенно высока вероятность у молодых женщин с мутацией фактора V Лейдена, которые использовали оральные контрацептивы [10]. Авторы Хаапаниemi и др. [11] сообщили в своем наблюдательном исследовании 860 пациентов с ишемическим инсультом, которые прошли скрининг на мутацию фактора V Лейдена, у 48 пациентов была выявлена мутация. Они обнаружили, что у половины этих пациентов с мутацией фактора V Лейдена в семейном анамнезе были сердечно-сосудистые заболевания и множественные немые инфаркты головного мозга, тогда как в контрольной группе из 144 пациентов с ишемическим инсультом без мутации фактора V Лейдена таких результатов не было. Таким образом, лейденская мутация фактора V является одной из важных причин развития ишемического инсульта у пациентов молодого возраста [12].

Согласно национального протокола по лечению «Церебрального венозного тромбоза» пациентам с венозным инсультом необходимо проводить поиск причины возникновения тромбоза для предотвращения повторных случаев и вторичной профилактики инсульта [13].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al.: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association // Stroke. – 2011. – 42(4). – P. 1158-1192.
2. Silvis SM., de Sousa DA., Ferro JM., Coutinho JM: Cerebral venous thrombosis // Nat Rev Neurol. – 2017. – 13(9). – P. 555-565.



3. Rosendaal FR., Koster T., Vandenbroucke JP., Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) // *Blood*. - 1995. - 85(6). - P.1504-1508.
4. Barnes C., Deveber G.: Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke // *Thromb Res*. - 2006. - 118. - P. 67-74.
5. Patel TH., Bachu R., Naylor JE., Ezell G: Cerebral Venous Thrombosis Presenting as a Subacute Headache in a Young Man With Undiagnosed Factor V Leiden Mutation // *Cureus*. - 2021. - 13(4). - P. e14665.
6. Ridker PM., Miletich JP., Hennekens CH., Buring JE.: Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening // *JAMA*. - 1997. - 277. - P.1305-1307.
7. Jadaon MM.: Epidemiology of Prothrombin G20210A mutation in the Mediterranean region // *Mediterr J Hematol InfectDis*. - 2011. - 3(1). - P. e2011054.
8. Seligsohn U., Lubetsky A., et al: Hereditary thrombophilia. In: Kaushansky K., Lichtman M., Beutler E., Leippis T., Seligsohn U., Prchal J., et al., // *Williams hematology* - 8. New York. - McGraw Hill. - 2010. - P. 2121-2143.
9. Rosendaal FR., Siscovick DS., Schwartz SM., et al.: Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women // *Blood*. - 1997. - 89. - P. 2817.
10. Slooter AJ., Rosendaal FR., Tanis BC., et al.: Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischaemic stroke // *J Thromb Haemost*. - 2005. - 3(6). - P. 1213-1217.
11. Haapanaiemi E., Helenius J., Jakovljevic D., et al.: Ischemic stroke patients with heterozygous factor V Leiden present with multiple brain infarctions and widespread arthrorrhombotic disease // *Thromb Haemost*. - 2009. - 101(1). - P. 145-150.
12. Ghalaut PS., Duhan J., Chaudhary V., et al.: Ischemic stroke in a patient with heterozygous factor v Leiden mutation: an uncommon association // *Indian J Hematol Blood Transfus*. - 2014. - 30(Suppl 1). - P. 335-337.
13. Клинический протокол диагностики и лечения «Церебральный венозный тромбоз», Разработчики: Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г., Суров В.К. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «19» ноября 2019 года Протокол №77. [Klinicheskiy protokol diagnostiki i lecheniya «Tserebral'nyy venoznyy tromboz», Razrabotchiki: Adilbekov E.B., Akhmetzhanova Z.B., Medukhanova S.G., Zhumabaeva G., Surov V.K. Odobren Ob'yedinennoy komissiyey po kachestvu meditsinskikh uslug Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot «19» noyabrya 2019 goda Protokol №77 (Clinical guideline for the diagnosis and treatment of "Cerebral venous thrombosis", Authors: Adilbekov E.B., Akhmetzhanova Z.B., Medukhanova S.G., Zhumabaeva G., Surov V.K. Approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan on November 19. - 2019. - Protocol No. 77.)]

E. B. Adilbekov<sup>1</sup>, S.G. Medukhanova<sup>1</sup>, A.A. Ashirbekova<sup>2</sup>, A.G. Sakhipova<sup>1</sup>, D.A. Karibaeva<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> JSC "National Center of Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital, Shymkent, Republic of Kazakhstan

## CLINICAL CASE OF CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN A YOUNG WOMAN WITH AN UNDETECTED FACTOR V LEIDEN MUTATION

The factor V Leiden mutation causes resistance to activated protein C and is the most common prothrombotic genetic mutation. The combination of a prothrombin gene mutation and a Leiden mutation increases the risk of early-onset thrombophilia. Together with an increased risk of thrombosis, the presence of hereditary thrombophilia may be associated with an increased risk of obstetric and gynecological complications, such as recurrent miscarriage, intrauterine growth retardation, preeclampsia, etc.

The article describes a clinical case of a patient in the postpartum period with cerebral venous thrombosis (CVT) caused by a factor V Leiden mutation. For the clinical case, scans of magnetic resonance imaging of the brain obtained on the first day and on the 7th day are provided.

CVT occurs most often between ages 20–50 and is three times more common in women than men, likely as a result of specific risk factors such as contraceptive use and pregnancy. Other risk factors include protein C and S deficiency, factor V Leiden mutation, antithrombin III deficiency, thrombophilia, vasculitis, malignancy, inflammatory disease, local infection, anemia, and traumatic brain injury.

**Keywords:** stroke, cerebral venous thrombosis, factor V Leiden, Leiden mutation, Leiden mutation.

*Е.Б. Адильбеков<sup>1</sup>, С.Г. Медуханова<sup>1</sup>, А.А. Аршибекова<sup>2</sup>, А.Г. Сахипова<sup>1</sup>, Д.А. Карибаева<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> Облыстық клиникалық аурухана, Шымкент қ., Қазақстан

## **V ФАКТОРЛЫ ЛЕЙДЕН МУТАЦИЯСЫ АНЫҚТАМАҒАН ЖАС ӘЙЕЛДІҢ ЦЕРЕБРАЛДЫ ВЕНАЛЫҚ ТРОМБОЗЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ**

V факторы Лейден мутациясы белсендірілген С протеиніне төзімділікті тудырады және ең көп таралған протромботикалық генетикалық мутация болып табылады. Протромбин генінің мутациясының және Лейден мутациясының комбинациясы ерте басталған тромбофилияның қаупін арттырады. Тромбоз қаупінің жоғарылауымен бірге тұқым қуалайтын тромбофилияның болуы акушерлік және гинекологиялық асқынулардың жоғары қаупімен байланысты болуы мүмкін, мысалы, қайталанатын түсік түсіру, жатыршілік өсудің тежелуі, преэклампсия және т.б.

Мақалада V фактор Лейден мутациясынан туындаған церебральды веноздық тромбозбен (ЦВТ) болғаннан кейінгі кезеңдегі науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Клиникалық жағдайда бірінші күні және 7-ші күні алынған мидың магнитті-резонансты томографиясының сканерлеуі ұсынылады.

ЦВТ көбінесе 20-50 жас аралығында болады және әйелдерде ерлерге қарағанда үш есе жиі кездеседі, бұл контрацепцияны қолдану және жүктілік сияқты ерекше қауіп факторларының нәтижесінде болуы мүмкін. Басқа қауіп факторларына С және S протеиндерінің тапшылығы, V фактор Лейден мутациясы, антитромбин III тапшылығы, тромбофилия, васкулит, қатерлі ісік, қабыну ауруы, жергілікті инфекция, анемия және бас миының жарақаты жатады.

**Негізгі сөздер:** инсульт, церебральды веноздық тромбоз, V фактор Лейден, Лейден мутациясы, Лейден мутациясы.



УДК 616.379-008.64:616.8-009.1

Л.Н. Анацкая<sup>1</sup>, Ю.А. Карасев<sup>2</sup>, С.В. Марченко<sup>2</sup>, Т.И. Короткая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Минск, Беларусь

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТРИАТОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА С ПАНКРЕАТОГЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 3 С ТИПА

В данной статье представлен клинический случай редкого неврологического осложнения сахарного диабета – односторонней симптоматической диабетической стриатопатии (ДС), остро возникшей у пациента 59 лет с панкреатогенным сахарным диабетом 3-его с типа. Диабетическая стриатопатия остро развивается у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом и характеризуется гиперкинезом по типу гемихореи/ гемибаллизма с одной или обеих сторон и гиперинтенсивностью сигнала в базальных ганглиях с одной или обеих сторон в режиме T1 взвешенных изображений на МРТ головного мозга или гиперденсностью на КТ. Гемихорея/ гемибаллизм, является наиболее частым гиперкинетическим двигательным расстройством в дебюте ишемического или геморрагического инсульта. В связи с этим пациенты с остро возникшей гемихореей/ гемибаллизмом чаще всего экстренно госпитализируются в инсультные отделения. Представленный клинический случай остро возникшей гемихореи демонстрирует необходимость в диагностический поиск у пациентов с панкреатогенным сахарным диабетом включать ДС.

**Ключевые слова:** Симптоматическая диабетическая стриатопатия, гемихорея, гемибаллизм, невровизуализация, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

### Введение

Диабетическая стриатопатия является редким неврологическим осложнением сахарного диабета (СД) и представляет собой синдром, для которого характерны внезапно возникшая гемихорея или гемибаллизм, определенные лабораторные биомаркеры (гипергликемия или/и повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)) и обратимые невровизуализационные (признаки одно- или двустороннего повышения плотности полосатого тела, хвостатого ядра и бледного шара на РКТ или повышения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях на МРТ головного мозга) [1]. И хорея, и баллизм относятся к непроизвольным, случайным, неконтролируемым, подергивающимся движениям, при этом баллизм обычно более проксимальный и имеет большую амплитуду, чем хорея. Диабетическая стриатопатия развивается преимущественно у пожилых женщин со 2 типом СД, в 90% случаев встречается у азиатской расы, однако в последнее время увеличивается число сообщений о регистрации новых клинических случаев в Европе, Северной и Латинской Америке [1, 3].

Этот редкий неврологический синдром был описан в 1960 г. канадским неврологом S.F. Bedwell. Чаще всего данный синдром возникает

у пациентов с длительным анамнезом СД и плохо контролируемой гипергликемией, в ряде случаев может быть и первым его проявлением [4], а также возникать при хорошо контролируемом уровне глюкозы [1, 4]. Хорея обычно появляется у пациентов с неклетотической гипергликемией, но в настоящее время описаны случаи ее проявления и у больных с кетонурией [4, 5]. Клиническими признаками обычно являются внезапное обратимое появление гемихореи или гемибаллизма, хотя были описаны случаи двусторонней хореи [1, 6].

Гемихорея/ гемибаллизм, представляющие спектр непроизвольных, непрерывных, бессистемных движений в одной половине тела, является наиболее частым гиперкинетическим двигательным расстройством в дебюте ишемического или геморрагического инсульта. Наиболее распространенный подтип ишемического инсульта, приводящий к гемихорее-гемибаллизму является лакунарный при поражении мелких сосудов головного мозга с небольшими глубокими инфарктами в контралатеральном субталамическом ядре или скорлупе. [8]. Кардиоэмболия, атеротромбоэмболия из крупных артерий и изолированная диссекция среднемозговой артерии могут привести не только к окклюзии мелких перфорирую-

щих артерий, гипоперфузии подкорковых ганглиев с формированием небольшого подкоркового инфаркта в контралатеральном субталамическом ядре или скорлупе, но и стать причиной корковых инфарктов мозга с острым развитием гемихореи/гемибаллизма [8]. В связи с этим пациенты с остро возникшей гемихореей/гемибаллизмом чаще всего экстренно госпитализируются в инсультные отделения.

### Описание клинического случая

У 59-летнего мужчины за неделю до поступления в приемный покой клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска в течение 1 недели внезапно появились непроизвольные, насильственные движения в левых конечностях. В 2013, и 2015 гг. дважды перенес острый панкреатит с исходом в хронический псевдотуморозный, в результате которого развился вторичный специфический СД 3 с типа. После осмотра неврологом поликлиники по месту жительства в экстренном порядке был направлен на госпитализацию с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При поступлении отмечался умеренно выраженный хореиформный гиперкинез по гемитипу слева и высокий уровень глюкозы крови - 21,79 ммоль/л. На КТ головного мозга выявлена гиперденность правого чечевицеобразного ядра и головки хвостатого ядра справа. Заключение: КТ-картина может соответствовать инфаркту головного мозга в правом каротидном бассейне с гемотрансформацией в правом каротидном бассейне. (рис. 1).



Рис. 1. - На КТ головного мозга, определяется гиперденность чечевицеобразного ядра, головки хвостатого ядра справа (отмечено стрелкой)

Пациент был госпитализирован в инсультное отделение. При обследовании на УЗИ органов брюшной полости определялся хронический панкреатит, выявлена гипергликемия с суточным колебанием уровня глюкозы от 18 ммоль/л до 30 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял 19,3%; По данным кислотно-щелочного состава крови определялся метаболический ацидоз (рН - 7,24; рСО<sub>2</sub> - 41 мм ртутного столба; АВЕ, с - -9,3 ммоль/л; SBE, с - -9,8 ммоль/л; сНСО<sub>3</sub> - 17,1 ммоль/л).

Для уточнения диагноза пациенту была выполнена МРТ головного мозга, на которой отмечалась диффузное изменение интенсивности МР-сигнала от скорлупы справа (гиперинтенсивный сигнал на T1 взвешенном изображении (ВИ), гипоинтенсивный на T2 ВИ, FLAIR, DWI) без признаков перифокального отёка и масс-эффекта (рис. 2).

Пациенту был установлен диагноз: Симптоматическая конкордантная диабетическая стриатопатия при панкреатогенном сахарном диабете 3 с типа, метаболическая декомпенсация, на фоне хронического псевдотуморозного панкреатита, стадия ремиссии, с умеренно выраженной левосторонней гемихореей.

На фоне терапии рекомбинантными инсулинами пролонгированного и короткого действия удалось достичь уровень суточного колебания глюкозы крови натошак от 8 ммоль/л до 14 ммоль/л., купировать метаболический ацидоз (рН - 7,38; АВЕ, с - -1,3 ммоль/л; SBE, с - -1,4 ммоль/л). Для контроля хореиформного гиперкинеза пациенту назначили галоперидол 0,5 мг в таблетках per os 2 раза в день с постепенным увеличением дозы до 1,5 мг 2 раза в день.

На фоне проведённой в течение 14 дней терапии у пациента уменьшилась степень выраженности гемихореи от умеренной до легкой. Пациент был выписан на амбулаторный этап лечения под наблюдение невролога и эндокринолога по месту жительства.

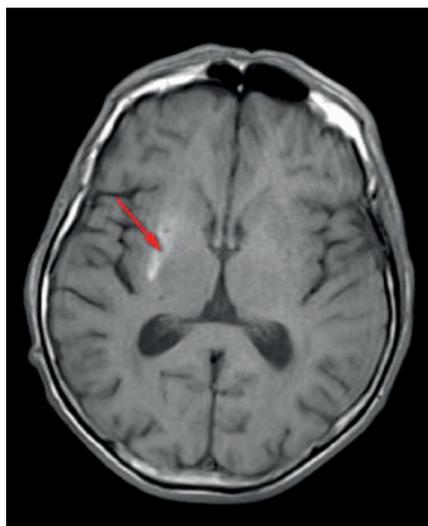


Рис. 2. - T1 ВИ МРТ головного мозга. В базальных ядрах правого полушария головного мозга (скорлупа, головка хвостатого ядра) сохраняются зоны гиперинтенсивного сигнала на T1 ВИ (указано стрелкой)

На фоне дальнейшей гипогликемической терапии и достижения среднесуточных значений гликемии в среднем в диапазоне 8-10 ммоль/л и терапии галоперидолом в прежней дозировке был достигнут полный регресс гемихореи.

### Обсуждение

Диабетическая стриатопатия является крайне редким осложнением гипергликемии при СД. Согласно недавно проведенному системному литературному обзору базы данных статей PubMed с 1992 по 2018, всего с ДС было обследовано 176 пациентов (мужчины: женщины=1:1,7, средний возраст которых составил  $67,6 \pm 15,9$  лет (диапазон 8–92) [1]. Среди них 96,6% страдали СД 2 типа, при этом у 17% из них он был впервые диагностирован. Средняя концентрации глюкозы в крови и гликированного гемоглобина составила 414 мг/дл и 13,1% соответственно. У большинства пациентов (88,1%) наблюдалась гемихорея/гемибаллизм. Изолированное поражение скорлупы и комбинированное в сочетании с хвостатым ядром чаще встречались при нейровизуализации с расхождениями данных между КТ и МРТ головного мозга примерно у одной шестой части пациентов. Одностороннее сочетание гиперкинеза в руке и в ноге было наиболее частым проявлением ДС, двусторонняя хорея встречалась у 9,7% больных. Успешное купирование гемихореи при приеме только гиполлипидемических препаратов составило 25,7%, с добавлением лекарственных средств (ЛС) для контроля хореи - 76,2%, общая частота рецидивов гиперкинеза - 18,2%.

Наиболее часто используемым ЛС для контроля гемихореи был таблетированный галоперидол.

Точная патофизиология диабетической стриатопатии неизвестна. В настоящее время существует четыре гипотезы, объясняющие патогенез наблюдаемых при нейровизуализации изменений полосатого тела, а именно, точечные кровоизлияния, отложение кальция или магния, диабетическая васкулопатия с разрушением миелина и с глиозом, и инфаркт головного мозга с астроцитозом [9, 10]. Другими возможными патофизиологическими факторами ДС могут быть изменения реологических свойств крови с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитием регионарной ишемии; смещение метаболизм головного мозга в сторону альтернативного анаэробного пути цикла Кребса при неклеточном гипергликемическом статусе с использованием альтернативных источников энергии, например тормозного нейромедиатора ГАМК, ее истощения с растормаживанием субталамуса и базальных ганглиев и возникновением гиперкинезов [11, 12].

Патоморфологические признаки включают реактивный астроцитоз; пятнистый ишемический некроз с отеком, инвазией макрофагов в паренхиму, экстравазацией эритроцитов; неоваскуляризацию; гиалиновое изменение сосудистой интимы; периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию. Изменения сосудов стриатума схожи с изменениями мелких сосудов глазного дна при пролиферативной диабетической ретинопатии [11].

Непроизвольные движения могут возникнуть внезапно или незаметно от низкой до высокой амплитуды и проявляются пароксизмально или постоянно [11]. Прогрессирующая хорея от верхних к нижним конечностям, наблюдается более чаще изолированной хореи в руке или ноге [15]. Билатеральный гиперкинез в описанных случаях встречалась в 11% случаев и сопровождалась двусторонним поражением стриатума, также отмечались случаи односторонней симптоматики при двустороннем поражении стриатума по данным нейровизуализации и наоборот [14, 16]. Несмотря на самую высокую частоту вовлечения конечностей при хореи в порядке рука-нога, рука-нога-лицо и изолированно рука, имеются случаи изолированной гемихореи лица, проявляющейся оральной дискинезией и гримасами [14].

Важным аспектом в диагностике диабетической стриатопатии является нейровизуализация. На КТ головного мозга типичными проявлениями



данного синдрома считается однородное гипертенсивное увеличение сигнала в базальных ганглиях, хотя в некоторых случаях изменения могут и не определяться (см. рис. 1) [17]. Выполнение МРТ головного мозга является следующим шагом в диагностической оценке пациентов с ДС. В поражённой области всегда наблюдается гиперинтенсивность на T1 ВИ. На T2 ВИ базальные ганглии могут быть либо гипо-, либо изоинтенсивными серому веществу. В поражённых базальных ганглиях не наблюдается ограничения диффузии, масс-эффекта, что позволяет исключить острый инсульт, объёмный процесс [17].

Таким образом, термин «диабетическая стриатопатия» неоднозначен и является в ряде случаев спорным. В связи с этим предлагается выделить в нем три подмножества следующим образом [6]:

1. Симптоматическая ДС: нейровизуализационные поражения полосатого тела, которые взаимосвязаны с клинически очевидным двигательным расстройством и гипергликемией. Это подмножество можно разделить на две подгруппы: (а) конкордантная симптоматическая ДС – контралатеральное поражение полосатого тела при нейровизуализации относительно стороне гемихореи/гемибаллизма; и (b) дискордантная симптоматическая ДС – поражение полосатого тела при нейровизуализации совпадает со стороной двигательного расстройства или одностороннее поражение при нейровизуализации с двусторонними двигательными нарушениями или наоборот - двустороннее поражение полосатого тела с односторонним проявлением двигательных нарушений.

2. Клинически изолированная ДС: клинически выраженный гиперкинез без изменений полосатого тела при нейровизуализации, гипергликемии и после исключения другой этиологии, имея потенциал для этого.

3. Рентгенологически изолированная ДС: изменения полосатого тела при нейровизуализации, связанные с гипергликемией (после исключения всех вероятных этиологий, которые могут вызывать аналогичные изменения) без каких-либо клинических признаков двигательных нарушений.

Дифференциальный диагноз ДС проводится с инфарктом мозга и гипертоническим внутримозговым кровоизлиянием, кальцификацией подкорковых ганглиев, генетическими заболеваниями (болезнь Тея-Сакса, туберозный склероз, нейрофиброматоз, болезнь Фара), нарушениями обмена веществ (болезнь Вильсона, гипогликемическая кома, хроническая печеночная энцефалопатия),

токсичностью (токсичность марганца, отравление угарным газом), при которых за исключением гипертонического внутримозгового кровоизлияния поражения полосатого тела встречается с двух сторон [18].

Для купирования гемихореи применяют четыре группы ЛС - нейролептики, агонисты ГАМК-рецепторов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и средства, снижающие уровень. Последний метанализ показало, что галоперидол был наиболее распространенным монотерапевтическим ЛС при ДС, за ним следовали тетрабеназин, рисперидон и клоназепам [1]. Другие препараты от хореи включали тиаприд, кветиапин, пимозид, диазепам и вальпроаты [1]. Комбинированные режимы также иногда использовались. Для пациентов с рефрактерной гемихореей, могут применяться более агрессивные подходы. Настоящее исследование продемонстрировало высокую степень эффективности препаратов для уменьшения выраженности хореи после нарушения контроля уровня глюкозы. Значительно более короткое время восстановления в группе пациентов монотерапии инсулином, чем в группе с дополнительным использованием ЛС от хореи, может отражать меньшую тяжесть заболевания у пациентов, получавших только инсулин. На фоне адекватного лечения регресс неврологической симптоматики происходил в течении 2-28 дней.

Прогноз заболевания благоприятный, со значительным улучшением или исчезновением симптомов после лечения острой гипергликемии. Однако, в некоторых случаях симптомы могут персистировать. Рецидив гемихореи-гемибаллизма составляет в среднем 20%, обычно при нарастании степени гипергликемии после первоначальной манифестации и лечения [1]. Нейровизуализационные признаки также обратимы, однако разрешение возникших изменений может занять более 8 месяцев с момента клинической манифестации данного синдрома [6, 19]. Учитывая высокую вероятность рецидива гемихореи даже после обратимого разрешения изменений полосатого тела на нейровизуализации, требуется регулярное последующее наблюдение пациентов независимо от результатов нейровизуализации [19].

### **Заключение**

Диабетическая стриатопатия – редкий неврологический синдром, ассоциированный с декомпенсацией СД, характеризующийся внезапно возникшим симптомокомплексом гемихореи-ге-



мибаллизма и МРТ-признаками одностороннего обратимого контратерального усиления сигнала на T1 ВИ в области стриатума или хвостатого ядра и скорлупы, которые исчезают после адекватной инсулинотерапии более, чем через 8 месяцев. Через несколько недель после гипергликемии у пациентов с декомпенсацией СД и с клинической картиной гемихореи-гемибаллизма в первую очередь необходимо исключить диабетическую стриатопатию. Классическая нейровизуализационная картина ДС позволяет исключить другие причины гемихореи (геморрагический или ишемический инсульт, новообразования головного мозга, системную красную волчанку, болезнь Вильсона, тиреотоксикоз) и своевременно сформулировать диагноз. Своевременное достижение

оптимальных уровней глюкозы крови улучшает прогноз заболевания; у четверти пациентов позволяет купировать гиперкинетический синдром. Большинству пациентов требуется дополнительное назначение таблетированного галоперидола для контроля симптомов гемихореи/ гемибаллизма. Для большинства пациентов дополнительное временное назначение галоперидола в таблетках является эффективным. Поскольку распространенность диабета растет, крайне важно для клиницистов знать о его неврологических осложнениях и в частности о ДС, которая проявляется остро возникшими гемихореей/ гемибаллизмом у пациентов без инсульта, даже через несколько недель после купирования гипергликемии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Chua C.B., Sun C.K., Hsu C.W. et. al. "Diabetic striatopathy": clinical presentations, controversy, pathogenesis, treatments, and outcomes// *Sci Rep.* – 2020. – 10. – P. 1594.
2. Alves C., Sampaio S, Barbosa V. et al. Acute chorea and type 1 diabetes mellitus: clinical and neuroimaging findings// *Pediatric diabetes.* – 2012. – 13. – P. e30-e34.
3. Shafran I, Greenberg G, Grossman E et al. //Diabetic striatopathy - Does it exist in non-asian subjects? // *Eur J of Intern Med.* – 2016. – 35. – P. 51-54.
4. Oh S.H., Lee K.Y., Im J.H., Lee M.S. Chorea associated with nonketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a metaanalysis of 53 cases including four present cases// *J Neurol Sci.* – 2002. – 200. – P. 57-62.
5. L. Das, R. Pal, P. Dutta, A. Bhansali, "Diabetic striatopathy" and ketoacidosis: report of two cases and review of literature// *Diabetes Res Clin Pract.* – 2017. – 128. – P. 1-5.
6. Dubey S., Biswas P., Ghosh R. et al. J. Neuroimaging of diabetic striatopathy: more questions than answers// *Eur Neurol.* – 2022 – 17. – P. 1-6.
7. Abe Y., Yamamoto T., Soeda T. et. al. Diabetic striatal disease: clinical presentation, neuroimaging, and pathology// *Intern Med.* – 2009. – 48. – P. 1135-1141.
8. Wei J., Zhang Y. Hemichorea in a patient with ipsilateral cortical infarction: a case report// *BMC Neurol.* – 2021. – 21. – P. 1-5. doi:10.1186/s12883-021-02420-4.
9. Mestre T. A., Ferreira J. J., Pimentel J. et. al. Putaminal petechial haemorrhage as the cause of non-ketotic hyperglycaemic chorea: a neuropathological case correlated with MRI findings// *J. Neurol. Neurosurg. – Psychiatry.* – 2007. – 78. – P. 549-550.
10. Nath J., Jambhekar K., Rao C. et. al. Radiological and pathological changes in hemiballism-hemichorea with striatal hyperintensity// *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2006. – 23. – P. 564-568.
11. Carrion D. M., Carrion A. F. Non-ketotic hyperglycaemia hemichorea-hemiballismus and acute ischaemic stroke// *BMJ Case Rep.* – 2013. –P. 1-5.
12. Wang, L., Song C. Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia: An uncommon patient with bilateral movements// *J. Clin. Neurosci.* – 2015. – 22. – P. 1068-1069.
13. Das L., Pal R., Dutta P. et. al. "Diabetic striatopathy" and ketoacidosis: Report of two cases and review of literature// *Diabetes Res. Clin. Pract.* –2017. – 128. – P. 1-5.
14. Lee P.C., Kek P.C., Soh A.W. Hyperglycemia-associated Hemichorea-hemiballism: Te Spectrum of Clinical Presentation// *Intern. Med.* – 2015. – 54. – P. 1881-1884.
15. Kitagawa M, Yamanaka Y, Adachi T et al. Diabetic Hemichorea-hemiballism after Prompt Improvement in Hyperglycemia// *Intern Med.* – 2017. – 56. – P. 3073-3076.



16. Bizet J., Cooper C.J., Quansah R. et al. Chorea, hyperglycemia, basal ganglia syndrome (C-H-BG)// Am J Case Rep. – 2014. – 15. – P. 143–146.
17. Abe Y., Yamamoto T., Soeta T. et al. Neuroimaging and pathology of diabetic striatopathy// European J Neurology. – 2005. – 12 (Suppl. 2). – P. 142,
18. Suárez-Vega V.M., Sánchez Almaraz C., Bernardo A.I. et al. et al. CT and MR Unilateral Brain Features Secondary to Nonketotic Hyperglycemia Presenting as Hemichorea-Hemiballism// Hindawi Publishing Corporation Case Rep Radiol. – 2016. – 2016. – Article ID 5727138.
19. Nakajima N., Ueda M., Nagayama H. et al. Putaminal changes before the onset of clinical symptoms in diabetic hemichorea-hemiballism// Intern. Med. –2014. –53. – P. 489–491.

L.N. Anatskaia<sup>1</sup>, G.A. Karasev<sup>2</sup>, S.V. Marchenko<sup>2</sup>, T.I. Corotkaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery;

<sup>2</sup> City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

## DIABETIC STRIATOPATHY IN A PATIENT WITH PANCREATOGENIC DIABETES MELLITUS TYPE 3 C

This article presents a clinical case of a rare neurological complication of diabetes mellitus - acutely occurred unilateral diabetic striatopathy in a 59-year-old patient with pancreatogenic diabetes mellitus type 3c. Diabetic striatopathy develops acutely in patients with uncontrolled diabetes mellitus and is characterized by hemichorea/ hemiballism on one or both sides and striatal hyperintensity on T1-weighted MRI or hyperdensity on CT. Hemichorea/hemiballismus is the most common hyperkinetic movement disorder at the ischemic or hemorrhagic stroke onset. In this regard, patients with acute hemichorea / hemiballismus are most often urgently hospitalized in stroke departments. The presented clinical case of acute hemichorea demonstrates the need to include DS in the diagnostic search in patients with pancreatogenic diabetes mellitus.

**Keywords:** Symptomatic diabetic striatopathy, hemichorea, hemiballismus, neuroimaging, computed tomography, magnetic resonance imaging

Л. Н. Анацкая<sup>1</sup>, Ю. А. Карасев<sup>2</sup>, С. В. Марченко<sup>2</sup>, Т. И. Короткая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республикалық неврология және нейрохирургия ғылыми-практикалық орталығы, Минск қ., Беларусь

<sup>2</sup> қалалық жедел медициналық жәрдем клиникалық ауруханасы, Минск қ., Беларусь

## ПАНКРЕАТОГЕНДІ ЗС ТИПІ ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ДИАБЕТТІК СТРИАТОПАТИЯ

Бұл мақалада қант диабетінің сирек кездесетін неврологиялық асқынуының клиникалық жағдайы – панкреатогендік 3 типті қант диабеті бар 59 жастағы науқаста өткір пайда болған біржақты симптоматикалық диабеттік стриатопатия (DS). Диабеттік стриатопатия бақыланбайтын қант диабеті бар пациенттерде өткір дамиды және бір немесе екі жағынан гемихорея/ гемибаллизм типіндегі гиперкинезбен және мидың МРТ-да өлшенген кескіндердің Т1 режимінде бір немесе екі жағынан базальды ганглиядағы сигналдың гипер қарқындылығымен немесе КТ-да гипер-сезімталдықпен сипатталады. Гемихорея/ гемибаллизм-бұл ишемиялық немесе геморрагиялық инсульт дебютінде жиі кездесетін гиперкинетикалық қозғалыс ауруы. Осыған байланысты жедел гемихорея/ гемибаллизммен ауыратын науқастар көбінесе шұғыл түрде инсульт бөлімшелеріне жатқызылады. Жедел гемихореяның ұсынылған клиникалық жағдайы панкреатогенді қант диабеті бар пациенттерде диагностикалық іздеу қажеттілігін көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** симптоматикалық диабеттік стриатопатия, гемихорея, гемибаллизм, нейровизуализация, компьютерлік томография, магниттік-резонанстық томография.

**УДК 616.5-005.3**

А.К. Рахимова<sup>1</sup>, А.Г. Сахипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГКП на ПХВ «Мангистауская областная многопрофильная больница», г.Актау, Казахстан

<sup>2</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г.Нур-Султан, Казахстан

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ. ПАЦИЕНТ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ЛИВЕДО**

*Синдром Снеддона это редкая васкулопатия средних сосудов, которая обычно проявляется кожным ливедо, осложнениями такими как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в молодом возрасте. В данном клиническом случае описывается мужчина 1990 г.р. с ОНМК, у которого с детства наблюдалось кожное ливедо. При диагностике синдрома Снеддона следует дифференцировать такие состояния, как системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, т.к. синдром Снеддона может быть скрытой формой данных заболеваний. Пациент получал варфарин с последующим контролем МНО (2,0-3,0), в результате такого лечения у пациента далее признаков кожного ливедо и повторного ОНМК не наблюдалось. К сожалению, после выписки пациент был потерян из виду, у врачей не наблюдался. Используя международные источники литературы можно сделать вывод, что кожное ливедо не всегда является доказательным признаком синдром Снеддона. Данный синдром является одной из причин проявления ОНМК у молодых пациентов, также его следует рассматривать при любых васкулопатиях средних артерий.*

**Ключевые слова:** синдром Снеддона, антифосфолипидный синдром, ОНМК, ишемический инсульт.

В последнее время участились случаи развития у молодых пациентов явлений преходящих нарушений мозгового кровообращения и ОНМК. Одной из причин развития ОНМК у молодых является васкулопатия, входящая в так называемый синдром Снеддона. Синдром Снеддона (СС) – это редкая невоспалительная васкулопатия, которое сочетает в себя явления цереброваскулярных нарушений с распространенным ливедо, т.к. тромботическая васкулопатия, поражает кожные и церебральные артерии среднего и малого диаметра соответственно [1]. Распространенное ливедо - стойкое сетчатое цианотично-фиолетовое мраморное окрашивание кожи. В некоторых случаях наблюдается сетчатое ливедо, которое захватывает только конечности и развивается только на холоде. Неврологические проявления включают в себя повторные транзиторные нарушения мозгового кровообращения и ишемическое поражение мозга, что приводит к контралатеральному гемипарезу, афазии и/или дефектам полей зрения, нарушению речи. В редких случаях возможны инсульт спинного мозга [1,2]. Появлению распространенного ливедо и цереброваскулярных симптомов могут предшествовать головная боль и головокружения, которые появляются на несколько лет раньше. На более поздней стадии заболевания часто развиваются нарушения памяти, изменения личности и снижение когнитивных функций, веду-

щие к деменции [2]. Редкие неврологические симптомы - эпилептические припадки, хорей, миелопатии. Часто развиваются вторичная артериальная гипертония, пороки клапанов сердца, поражение глаз и почек. Этиопатогенез СС неизвестен, предполагается 2 основных механизма: аутоиммунный/воспалительный и тромбофилический. СС в первую очередь классифицируется как антифосфолипидный положительный или отрицательный тип [3,4]. СС может быть связан с аутоиммунными заболеваниями, такими как СКВ, антифосфолипидный синдром, болезнь Бехчета, смешанное заболевание соединительной ткани. Согласно оценкам ежегодная заболеваемость СС составляет приблизительно 1:250 000 [1]. Заболевание поражает преимущественно молодых женщин. Средний возраст появления неврологических симптомов - 39 лет, хотя ливедо, как правило, развивается на 10 лет раньше, в некоторых случаях уже в детстве [2]. Симптомы при СС вызваны прогрессирующей артериопатией невоспалительного характера, обычно поражающей артерии малого или среднего калибра, которая ведет к их окклюзии вследствие избыточной пролиферации клеток эндотелия с нарушением кровотока и повышенным свертыванием крови. В патогенезе СС может играть роль генетическая предрасположенность [5,6,7,8]. Наличие СС можно заподозрить на основании клинической картины. Его возможность

следует учитывать при не имеющем видимой причины инсульте в молодом возрасте, снижении когнитивных функций в отсутствие инсульта и подозрении на васкулит аутоиммунного генеза, при котором неэффективны иммуносупрессивные препараты. Подтвердить диагноз могут результаты биопсии кожи (окклюзия артериол вследствие пролиферации клеток интимы). На МРТ обычно выявляются изменения белого вещества мозга, в том числе инфаркты, микрокровоизлияния или атрофия; МРТ более чувствительна, чем КТ [5,9]. Анализ на антитела к фосфолипидам примерно в 60% случаев дает положительные результаты [5,9,1]. Дифференциальный диагноз проводят с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции, синдромом MELAS, сосудистой деменцией, мигренью, аутоиммунными заболеваниями, которые могут сопровождаться СС и церебральным ангиитом [5,9,10,11]. Большинство случаев заболевания являются спорадическими, однако сообщалось о семейных случаях с аутосомно-доминантным наследованием. В этих случаях вероятно наличие наследственной предрасположенности. Наиболее широко применяется антикоагуляционная терапия варфарином. Многие исследования предлагают такой подход к лечению больных, у которых не выявляются антитела к фосфолипидам, как назначение антиагрегант-

ной терапии (тромбАСС, кардиомагнил, аспирин), в то время как другие исследования показывают результат от назначения варфарина, но поддерживать более высокое значение МНО [5,1,12]. Так же рекомендовалось назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента для подавления пролиферации эндотелия и простагландины для улучшения микроциркуляции. При ишемическом инсульте сообщалось об эффективности системного фибринолиза тканевым активатором плазминогена, вводимым внутривенно. Иммуносупрессивная терапия согласно исследованиям неэффективна [1,4]. В данной статье хотелось бы описать клинический случай, когда причиной ОНМК стало очень редкое заболевание.

#### Клинический случай

Пациент Р.А. 1991 года рождения. 08.02.2021 года самостоятельно с женой обратился в приемный покой Мангистауской областной больницы, с жалобами на отсутствие речи. Со слов жены пациент заболел остро, на фоне полного здоровья жена заметила искривление лица, нарушение речи в виде невозможности выговорить слова. Так же из анамнеза удалось выяснить, что пациент в детстве часто болел, болезнь проявлялась резким изменением цвета кожи, появлением на коже рисунков (рис. 1).



Рисунок 1 – Сетчатое ливедо пациента, у которого подозревался синдром Снеддона

Со слов лечились и обследовались в городе Санкт-Петербург, однако соответствующих документов пациент не предоставил. Неврологический статус при поступлении: уровень сознания по ШКГ 15 баллов, ясное. Обращенную речь понимает в полном объеме, инструкции выполняет правильно. Со стороны 12 пар ЧМН: зрачки OD=OS, фотореакция сохранена. Движение глазных яблок

в полном объеме. Лицо асимметричное, сглаженность носогубной складки слева. Язык по средней линии, глоточные рефлексы вызывается, речь - моторная афазия. Активные движения в конечностях сохранены. Сухожильные рефлексы D=S, сила мышц в конечностях: в руках по 5,0 баллов, в ногах по 5,0 баллов. Менингеальных знаков нет.



В позе Ромберга пошатывается. Функции тазовых органов контролирует.

У пациента на уровне приемного покоя взяты анализы и проведено КТ головного мозга, патологии обнаружено не было. Общий анализ крови: гемокрит 41%, лейкоциты  $8,6 \cdot 10^9$  г/л, тромбоциты  $211 \cdot 10^9$  г/л, эритроциты  $4,81 \cdot 10^{12}$  /л, гемоглобин 144 г/л. Биохимический анализ крови: креатинин 93 мкмоль/л, мочевина 3,7 ммоль/л, глюкоза 8,9 ммоль/л, общий белок 88 г/л, АлАт 27,7 МЕ/л, АсАт 17,9 МЕ/л, общий билирубин 7,5 мкмоль/л, прямой билирубин 2 мкмоль/л, холестерин 4,1, ЛПНП 2,28, ЛПВП 1,18. Коагулограмма: АЧТВ 31 сек, ПТИ 100%, ПВ 11,4 сек, МНО 1,0.

Общий анализ мочи: удельный вес 1005, эритроциты 3 в п/з, лейкоциты 5 в п/з, прозрачная, цвет соломенно-желтый. КТ головного мозга от 08.02.2021: На сканах МСКТ головного мозга, исследованы суб- и супратенториальные образования головного мозга без контрастного усиления. В «мягкотканном» окне участков цитотоксического отека, геморрагического пропитывания, внутримозговых, суб- и эпидуральных гематом, кистозно-атрофических участков, объемных образований в веществе головного мозга (а также образований оболочек мозга) не определяется. Граница между серым и белым веществом выражена отчетливо. Базальные ядра, наружная и внутренняя капсула дифференцируются. Межполушарная борозда располагается в центре по срединной линии. Отсутствуют кальцификаты. Обызвествлены сосудистые сплетения боковых желудочков, эпифиз (норма). Центральные ликворные пространства мозга: боковые желудочки симметричные, размеры желудочков – в норме. Третий желудочек щелевидной формы. Четвертый желудочек в форме палатки и не расширен. Боковые ликворные пространства не расширены, Сильвиевы борозды, симметричны с обеих сторон; заполнены ликвором. Без признаков церебральной атрофии. Субарахноидальные пространства не расширены. Миндалины мозжечка не опущены в большое затылочное отверстие. Червь полушария мозжечка, ствольные структуры и вещество спинного мозга без особенностей. Краниоцервикальный переход, а также костные структуры основания и свода черепа – без особенностей. КТ признаков органических изменений со стороны структур головного мозга не выявлено.

Пациент был госпитализирован в неврологическое отделение – инсультный центр с предварительным диагнозом: ОНМК по ишемическому

типу в бассейне средней мозговой артерии (СМА) слева, осложнение: моторная афазия. После чего пациент получал антикоагулянтную, антиагрегантную, гипотензивную терапию. В ночь с 08 на 09 февраля в 02:55 у пациента наблюдается дрожание по всему телу, психомоторное возбуждение, «синюшность» кожных покровов, внутривенно струйно введены следующие препараты: гепарин 5000 ед., диазепам (реланиум) 2,0, после чего данное состояние купировалось. 09.02.21 в 14:00 вызов в палату, при осмотре кожные покровы «синюшные», диффузно по всему телу усилен сосудистый рисунок, отмечается снижение сатурации кислорода в крови до 84%, АД 130 и 100 мм.рт.ст, после чего был cito осмотрен кардиологом. В связи с подозрением на Тромбоэмболию легочных артерий внутривенно струйно введен гепарин 15,000 ед., начата терапия препаратом альтеплаза по схеме, выполнена КТ органов грудной клетки: патологии нет. Альтеплаза внутривенно прекращена. На фоне данной терапии кожное ливедо исчезло. 09.04.21 года проведен консилиум в составе неврологов, ревматологов, кардиологов, где был под вопросом выставлен диагноз: Антифосфолипидный синдром (АФС)? Гиперкоагуляционный синдром. Было рекомендовано провести анализы на наличие АФС, УЗДГ нижних конечностей, гепаринотерапию через перфузор под контролем АЧТВ до 60-70с.

Анти-фосфолипид IgM – 1,00 (до 9,99)

Анти-фосфолипид IgG – 2,20 (до 9,90)

Антитела к В2 гликопротеину – 6,9 (норма до 9,99)

Антитела к двуспиральной ДНК (скрининг) – 4,60 (до 24,99)

Антитела к фосфатидилсерину IgG – 2,8 (норма до 9,99)

Волчаночный антикоагулянт 42,7 (31,4-43,4)

Комплемент С3 – 0,33 (0,10-0,40)

Комплемент С4 – 1,62 (0,90-1,80)

УЗДГ артерий нижних конечностей: ТИМ 0,9 мм. Справа и слева НПА, ОБА, ГБА, ПКА, ПББА, ЗББА артерия обеих нижних конечностей проходима. Линейная скорость кровотока не изменена. Просвет однородный. при ПДК прокрашивается удовлетворительно. гемодинамических нарушений не выявлено.

МРТ головного мозга от 08.04.21: На серии МР томограмм взвешенных по T1, T2, Flair и DWI в трёх проекциях визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Полушария мозга симметричные, срединные структуры не смещены, граница



серого и белого вещества отчетливая. Ствол мозга и мозжечок без изменения положения, формы и структуры. Аномалии краниовертебрального перехода нет. Боковые желудочки мозга симметричны, не расширены, без перивентрикулярной инфильтрации. III-й желудочек не расширен. IV-й желудочек не расширен, не деформирован. Внутренние слуховые проходы не расширены. Мостомозжечковые углы без признаков патологических изменений. Хиазмально-селлярная и пинеальная области без патологии. Зрительные орбиты и пути обычной структуры и формы, не деформированы. Определяется пролабирование надседельной цистерны в полость седла с признаками компрессии тканей гипофиза. Воронка гипофиза не смещена. Базальные цистерны не расширены, не деформированы. Субарахноидальные конвекситальные пространства и борозды полушарий большого мозга и мозжечка не расширены. Боковые щели мозга симметричны, не расширены. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия, не выступая за его пределы. Заключение: МР-картины патологии головного мозга не выявлено.

ЭхоКГ (08.04.21): Аорта не расширена. Полости сердца не дилатированы. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная. ФВ 65%. Зон локальных нарушениях сократимости миокарда не выявлено. Перикард б/о.

После анализов повторные консультации ревматолога – данных за аутоиммунный процесс не выявлено; гематолога – данных за патологию систему крови нет.

По решению повторного консилиума было решено назначить пациенту постоянный прием варфарина 3,75 мг (1,5 таблеток) под контролем МНО, держать МНО в пределах 2,5-3,0. С целью верификации диагноза рекомендовано направить в НИИ кардиологии и внутренних болезней города Алматы.

Неврологический статус при выписке: уровень сознания по ШКГ 15 баллов, ясное. Обращенную речь понимает в полном объеме, инструкции выполняет правильно. Со стороны 12 пар ЧМН: зрачки OD=OS, фотореакция сохранена. Движение глазных яблок в полном объеме. Лицо асимметричное, сглаженность носогубной складки

слева. Язык по средней линии, глоточные рефлексы вызывается, речь – элементы моторной афазии. Активные движения в конечностях сохранены. Сухожильные рефлексы D=S, сила мышц в конечностях по 5 баллов. Менингеальных знаков нет. В позе Ромберга пошатывается. Функции тазовых органов контролирует.

После начала терапии с варфарином в дозе 3.75 мг, у пациента приступов с ливедо не повторялись. Далее пациент был выписан с рекомендациями принимать варфарин, так же направиться по порталу в НИИ внутренних болезней города Алматы. Однако дальнейшая связь с пациентом была утеряна, амбулаторно пациент нигде не наблюдался.

В заключении можно суммировать, что СС является невоспалительной васкулопатией, характеризующейся цереброваскулярными нарушениями и распространённым ливедо. Раннее выявление заболевания, так же своевременное назначение варфарина, может предотвратить развитие цереброваскулярных заболеваний. Наличие СС можно заподозрить на основании клинической картины. Возможность диагноза СС следует учитывать в случаях инсульта в молодом возрасте, особенно у женщин, снижении когнитивных функций в отсутствие инсульта и подозрении на васкулит аутоиммунного генеза, при котором неэффективны иммуносупрессивные препараты. Клинические признаки СС сопоставимы в разных исследованиях. В обзоре, состоящем из 53 пациентов, не обнаружено различий в основных клинических признаках между пациентами позитивными либо негативными на АФС [3]. Подтвердить диагноз могут результаты биопсии кожи, выявляя окклюзию артериол вследствие пролиферации клеток интимы. На МРТ обычно обнаруживаются изменения белого вещества мозга, в том числе инфаркты, микрокровоизлияния или атрофия.

Антитромбоцитарные и антитромботические средства используются для профилактики вторичного инсульта, а недавнее исследование показало относительно более низкую частоту рецидивов инсульта при универсальном использовании антитромбоцитарных/антитромботических средств [4].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Prof. Berlit P. «Sneddon's Syndrom» // Orphanet. – 2014. – 820. – P. 1–3
2. Гулевская Т.С., Насонов Е.Л., Калашникова Л.А. Синдром Снеддона и системная красная волчанка с цереброваскулярными нарушениями и распространенным ливедо // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – 105(7). – С. 21–25 [Gulievskaya T.S., Nasonov E.L., Kalashnikova L.A., Syndrom Sneddona, systemnaya krasnaya volchanka s serebrovaskulyarnymi narusheniami i rasprostranennym livedo (Sneddon's Syndrom and systemic lupus erythematosus with brain disfunction and livedo) // journal of neurology and psychiatry. – 2005. – 105(7) – P. 21–25. In Russian].
3. Starmans NLP, van Dijk MR, Kappelle LJ, Frijns CJM. Sneddon syndrome: a comprehensive clinical review of 53 patients // J Neurol. – 2021. – 268(7). – P. 2450-2457.
4. Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2019. – 28(8). – P. 2098-2108.
5. Сидорович Э.К., Глеб О.В., Чернуха Т.Н., Беззубик С.Д. Синдром снеддона с отсутствием антифосфолипидных антител: современное состояние проблемы диагностики и лечения. клиническое наблюдение // Неврология и нейрохирургия. – 2015. – 3. – С. 1–5. [Sidorovich E.K., Glebo O.V., Chernuxa T.N., Bezzubik S.D. // Sneddon's syndrom without antibodies: modern methods of treatment and diagnosis // Neurology and neurosurgery. – 2015. – 3. – P. 1–5. In Russian].
6. Jonathan Cleavera, Mario Teob, Shelley Renowden, Keith Miller, Harsha Gunawardena, Philip Clatworthy. Sneddon Syndrome: A Case Report Exploring the Current Challenges Faced with Diagnosis and Management // Case reports in Neurology. – 2019. – 11. P. 357–368.
7. Shengjun Wu, Ziqi Xu, and Hui Liang. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature // orphan.net. – 2014.
8. Kalashnikova L.A. · Nasonov E.L. · Stoyanovich L.Z. · Kovalyov V.U. · Kosheleva N.M. · Reshetnyak T.M. Sneddon's Syndrome and primary antiphospholipid Syndrome // Journal Karger. – 2004. – P. 1-7.
9. Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова – 2017 год – Спецвыпуск 117 [Kalashnikova L.A., Stroke at young age // journal of neurology and psychiatry. 2017. Special episode 117 In Russian].
10. В.В. Скворцов, А.В.Тумаренко Клиническая ревматология // 2019 год [Skvorsov V.V., Tumarenko A.V. // Clinical rheumatology. 2019. In Russian].
11. Царев В.П. Системные васкулиты. – 2010. [Carev V.P. System vasculitis. 2010. In Russian].
12. Светлова М.С., Кочетова Е.В. Антифосфолипидный синдром // 2017 [Svetlova M.C., Kochetova E.B. // Antiphospholipid syndrome. 2017. In Russian].

А.Қ. Рахимова<sup>1</sup>, А.Г. Сахинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Маңғыстау облыстық көпбейінді ауруханасы» ШЖҚ МКК, Ақтау қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## ПРАКТИДАҒЫ ЖАҒДАЙ. ТЕРІЛІК ЛИВЕДОСЫ БАР НАУҚАС

Снеддон синдромы бұл орта тамырлардың сирек кездесетін васкулопатиясы, ол әдетте жас кезінде ми қан айналымының жедел бұзылуы (ОНМК) сияқты асқынулармен көрінеді. Бұл клиникалық жағдайда 1990 жылы туылған ер адам сипатталған. Бала кезінен тері ливедосы бар ОНМК. Снеддон синдромын диагностикалау кезінде жүйелі қызыл жегі, антифосфолипид синдромы сияқты жағдайларды ажырату керек, өйткені Снеддон синдромы осы аурулардың жасырын түрі болуы мүмкін. Пациент варфаринді кейіннен ХҚҚ бақылауымен (2,0–3,0) алды, осындай емдеу нәтижесінде пациентте бұдан әрі тері ливедосы және қайталама ОНМК белгілері байқалмады. Өкінішке орай, ауруханадан шыққаннан кейін науқас назардан тыс қалды, дәрігерлер байқалмады. Халықаралық әдебиет көздерін қолдана отырып, тері жамылғысы әрдайым дәлел бола бермейді деген қорытынды жасауға болады Снеддон синдромы. Бұл синдром жас

пациенттерде ОНМК көріну себептерінің бірі болып табылады, сондай-ақ оны орта артериялардың кез келген васкулопатиясы кезінде қарау керек.

**Негізгі сөздер:** Снеддон синдромы, антифосфолипидті синдром, жедел ми қан айналым бұзылысы, ишемиялық инсульт

A.K. Rakhimova<sup>1</sup>, A.G. Sakhipova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> GKP on PCV "Mangystau regional multidisciplinary Hospital", Aktau, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> JSC "National Center of Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## ONE PRACTICAL CASE . PATIENT WITH LIVEDO

Sneddon syndrome is a rare vasculopathy of the middle vessels, which is usually manifested by cutaneous livedo, complications such as acute cerebrovascular accident (ONMC) at a young age. This clinical case describes a man born in 1990 with ONMC, who has had skin livedo since childhood. When diagnosing Sneddon syndrome, conditions such as systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome should be differentiated, since Sneddon syndrome may be a latent form of these diseases. The patient received warfarin with subsequent control of INR (2.0-3.0), as a result of such treatment, the patient did not have further signs of cutaneous livedo and repeated ONMC. Unfortunately, after discharge, the patient was lost sight of, was not observed by doctors. Using international literature sources, it can be concluded that skin livedo is not always an evidence-based sign of Sneddon syndrome. This syndrome is one of the reasons for the manifestation of ONMC in young patients, and it should also be considered for any vasculopathy of the middle arteries.

**Key words:** Sneddon's syndrome, antiphospholipid syndrome, ischemic stroke.



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

578.834.11

Е.Б. Адильбеков, А.Г. Сахинова, С.Г. Медуханова

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

### ИНСУЛЬТ И ДРУГИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19 И ИХ ДИАГНОСТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В данной обзорной статье представлено описание клиники неврологической симптоматики при COVID-19, их диагностика и последствия заболевания. Был проведен литературный поиск в PubMed, общедоступных поисковых системах в Интернете и на веб-сайтах медицинских журналов для выявления статей, опубликованных в 2020–2021 гг., в которых описывались неврологические симптомы у пациентов с COVID-19, результаты МРТ – изображений, ЭЭГ – исследований.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, неврологические симптомы, инсульт, МРТ, ЭЭГ.

Новый коронавирус 2019 (COVID-19), пандемия, вызванная тяжелой формой острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), заразила более 496 миллионов человек во всем мире и стали причиной более 6 миллионов смертей на момент написания этой статьи [1]. Хотя пандемия продолжает вызывать беспрецедентную нагрузку на глобальные системы здравоохранения, остается множество нерешенных вопросов, касающихся долгосрочных последствий инфекции SARS-CoV-2. Основным среди этих вопросов является долгосрочное влияние на психическое и физическое здоровье людей, переживших COVID-19.

Во-первых стоит разобраться в классификации самой коронавирусной инфекции. Была предложена следующая классификация симптомов пост-COVID (ожидающих подтверждения в будущих исследованиях). Эту категоризацию следует рассматривать как динамичный и сложный процесс, который может включать в себя потенциальные биологические, психологические и социальные факторы, которые могут предрасполагать или способствовать развитию симптомов пост-COVID. Эта классификация также обусловлена тем, требуется ли пациенту госпитализация или нет. А. Переходная фаза: симптомы, потенциально связанные с острым COVID-19: симптомы до 4–5 недель; Фаза 1: Острые симптомы после COVID: симптомы с 5 по 12 неделю; Фаза 2: длительные симптомы после COVID: симптомы с 12 по 24 неделю; Фаза 3:

стойкие симптомы после COVID: симптомы длятся более 24 недель [2].

По данным авторов Meo S.A. et al., которые проанализировали 284 опубликованных исследования, SARS-CoV-2 оказывает свое воздействие на нервную систему и особые органы чувств, развивая детерминантные неврологические и клинические проявления особых органов чувств, включая головную боль, менингит, энцефалит, нарушение сознания, острое цереброваскулярное заболевание, атаксию, тремор, церебральное кровоотечение, лобная доля, височная доля и внутримозговая гематома, гемипарез и судороги. Он также вызывает обонятельные, слуховые и вкусовые расстройства, включая покраснение глаз, безболезненное монокулярное нарушение зрения, аносмию, дизосмию, агевзию, дисгевзию и гипоакузию [3].

Каким же образом SARS-CoV-2 влияет на организм человека и вызывает все вышеперечисленные симптомы. SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2-R) для проникновения во внутриклеточное пространство. Было описано, что мозг экспрессирует ACE2-R, который был обнаружен в глиальных клетках и нейронах, а также в эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц. Следовательно, эти клетки и нейроны являются потенциальными мишенями COVID-19. COVID-19 может достигать центральной нервной системы через системный

кровоток или через криволинейную пластину решетчатой кости во время ранней или поздней фазы инфекции, как сообщалось в SARS-CoV. Как только нейрональные ткани достигнуты, взаимодействие между SARS-CoV-2 и ACE2-R может инициировать цикл вирусного роста с одновременным возникновением повреждения нейронов без значительного воспаления, как это было замечено в случаях SARS-CoV [4,5].

НCoV является нейротропным и потенциально нейровирулентным. Были описаны случаи энцефалита, острый вялый паралич и другие неврологические симптомы, включая возможные осложнения инфекции НCoV, такие как синдром Гийена – Барре или ADEM (acute disseminated encephalomyelitis – острый диссеминированный энцефаломиелит). Было высказано предположение, что наличие и сохранение НCoV в мозге человека вызывает долгосрочные последствия, связанные с развитием или обострением хронических неврологических заболеваний [6].

Различные штаммы НCoV, включая SARS-CoV, могут инфицировать разные миелоидные клетки, чтобы влиять на врожденный иммунитет и распространяться в другие ткани, включая центральную нервную систему (ЦНС). Более того, постоянно инфицированные лейкоциты могут служить резервуаром и переносчиком нейроинвазивного НCoV. Следовательно, нейроинвазивный НCoV может проникать в ЦНС гематогенным путем. Вторая форма любого вирусного распространения в ЦНС – это распространение нейронов, когда данный вирус заражает нейроны на периферии и использует механизмы активного транспорта внутри этих клеток, чтобы получить доступ к ЦНС [6].

Среди 2820 стационарных пациентов с коронавирусной болезнью (COVID-19) 59 (2,1%) прошли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Из них шесть (10,2%) имели результаты МРТ, подозрительные на вызванную COVID-19 диссеминированную лейкоэнцефалопатию (CRDL), которая характеризуется обширными сливными или мультифокальными поражениями белого вещества (с характеристиками и локализацией, нетипичными для других причин), микрокровоизлияниями, ограничением диффузии. (CRDL – COVID-19-related disseminated leukoencephalopathy) – редкое, но важное дифференциальное условие у пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19 [7].

Нейропсихологическое воздействие COVID-19 было связано с различной степенью депрессии, нарушением сна и тревогой у семидесяти медицинских работников после COVID-19 [8]. Другое исследование 714 пациентов с COVID-19 в Китае показало, что почти у 97% пациентов наблюдались симптомы тяжелого посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [9]. Наконец, в крупном исследовании, проведенном в Бельгии и Нидерландах с участием 112 госпитализированных и 2001 не госпитализированных пациентов с COVID-19, было отмечено, что даже среди большого числа бессимптомных пациентов или пациентов с очень легкими симптомами наблюдаются продолжительные симптомы, такие как мышечные боли, головокружение, головные боли, усталость и аносмия продолжалась в течение нескольких месяцев, что подчеркивает необходимость постоянной бдительности неврологов в отношении ПЦНС [10].

Корейские ученые выявили независимые предикторы госпитальной смерти от COVID-19. Проанализировали 1697 пациентов с COVID-19 с диагнозом, подтвержденным полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Общая летальность составила 3,5% (59 из 1697 пациентов). По данным многомерного логистического регрессионного анализа, независимыми предикторами госпитальной смерти от COVID-19 были пожилой возраст, хроническое заболевание легких и деменции. Стратифицированный по возрасту анализ смертей, связанных с COVID-19, показал, что пациенты в возрасте  $\geq 60$  лет имели сопутствующие хронические заболевания легких (OR, 2,14; 95% ДИ, 1,13–4,04) и деменцию (OR, 2,68; 95% ДИ, 1,41) –5,09), тогда как пациенты моложе 60 лет имели сопутствующий анамнез злокачественных новообразований (OR, 30,31; 95% ДИ 6,58–139,60) и деменции (ОШ 32,37; 95% ДИ 3,95–265,10). Это исследование показало, что деменция является важным фактором риска госпитальной смерти пациентов с COVID-19 в Южной Корее, независимо от возраста. Пациенты с деменцией сталкиваются с «двойным бременем», поскольку пандемия усугубляет как их уязвимость из-за увеличения заболеваемости и смертности, так и прекращение их социальной поддержки и доступа к системе здравоохранения из-за мер изоляции и социального дистанцирования [11].

В США было проведено исследование, в котором провели онлайн-опрос у 999 участников, среди них 76 (7,6%) имели в анамнезе COVID-19 и 19



из 76 (25%) положительных участников COVID-19 сообщили о длительных симптомах. Оценивали по шкале Neuro-QoL усталость, когнитивную дисфункцию, беспокойство, депрессию и нарушение сна. Показатели когнитивной дисфункции по Neuro-QoL были значительно хуже среди участников, инфицированных COVID-19, даже с учетом демографических переменных и факторов стресса. Показатели усталости, беспокойства, депрессии и сна не различались между положительными и отрицательными респондентами COVID-19 [12].

Согласно метаанализу, у пациента с COVID-19 с ранее существовавшими цереброваскулярными заболеваниями вероятность неблагоприятных исходов была в 2,67 раза (1,75–4,06) раза выше [13].

Из 1760 пациентов с COVID-19 у 137 были неврологические проявления, которые проявились после симптомов COVID-19 у 98 пациентов и были симптомом у 39. Неврологические проявления были классифицированы как: (а) цереброваскулярные заболевания [53 пациента (38,7%)], включая 37 ишемических и 11 геморрагических инсультов, 4 транзиторных ишемических атак, 1 тромбоз вен головного мозга; (б) заболевания периферической нервной системы [31 (22,6%)], включая 17 синдромов Гийена - Барре; (с) измененный психический статус [49 (35,8%)], включая один некротический энцефалит и 2 случая с обнаружением РНК SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости с помощью ПЦР; (d) различные расстройства, среди которых 2 пациента с миелопатией, связанной с антителами к SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости. Пациенты с поражением периферической нервной системы чаще имели тяжелый ОРДС по сравнению с пациентами с цереброваскулярными заболеваниями и с измененным психическим статусом [14].

Метаанализ был проведен в соответствии с рекомендациями по отчетности PRISMA и MOOSE. Риск систематической ошибки оценивали с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы (NOS). Было отобрано десять статей, включающих 26 691 участника и 280 пациентов с ишемическим инсультом и COVID-19. Совокупная распространенность ишемического инсульта при COVID-19 составила 2% (95% ДИ 1–2%;  $p < 0,01$ ). Совокупная доля артериальной гипертензии, гиперлипидемии и диабета при ишемическом инсульте, связанном с COVID-19, составила 66% (95% ДИ 51–81%;  $p < 0,01$ ), 48% (95% ДИ 19–76%;  $p < 0,01$ ) и 40% (95% ДИ 29–51%;  $p < 0,01$ ) соответственно. Примечательно, что совокупная доля женщин составила 36%

(95% ДИ 21–50%;  $p < 0,01$ ) у пациентов с COVID-19 и инсультом. Кроме того, в классификации TOAST криптогенный подтип инсульта был связан с высокой тенденцией, и его суммарная доля составила 35% (95% ДИ 12–59%;  $p < 0,01$ ) [15].

Не стоит игнорировать важность электроэнцефалографического (ЭЭГ) –исследования. В мировой литературе встречаются исследования, описывающие отклонения на ЭЭГ диаграмме у пациентов с COVID-19. Опубликованы ограниченные отчеты с описанием аномалий ЭЭГ у пациентов с COVID-19. В этих статьях сообщалось о неспецифических паттернах энцефалопатии, эпилептиформных выделениях и, в редких случаях, припадках. Например, в одной статье оценили аномалии ЭЭГ у пациентов с COVID-19 и оценили эпилептиформную активность или судороги. Выявили пятерых взрослых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, которым проводился ЭЭГ-мониторинг. ЭЭГ с быстрым ответом вначале и две продолжены традиционной долгосрочной видео ЭЭГ. У всех 5 пациентов была энцефалопатия, а у 3 также были судорожные движения, что потребовало мониторинга ЭЭГ. Все ЭЭГ показали неспецифические маркеры энцефалопатии, включая диффузное замедление и генерализованную ритмическую дельтаактивность. У двоих также были эпилептиформные выделения, достигающие 2 время от времени 3 Гц, у одного пациента не судорожный эпилептический статус, а у другого развивается клинический эпилептический статус с миоклоническими движениями. ЭЭГ и клинические симптомы улучшились с помощью противосудорожных препаратов. Таким образом, эпилептический статус присутствовал у 2 из когорты 5 пациентов в критическом состоянии, которым проводился мониторинг ЭЭГ. Эти результаты подчеркивают важность мониторинга ЭЭГ у пациентов из группы высокого риска с COVID-19 и энцефалопатией. Записи ЭЭГ у таких пациентов могут выявить патологические паттерны, которые улучшатся при лечении противосудорожными препаратами [16].

Опубликован обзор, в который вошли 26 статей (включая 21 отчет о клинических случаях и 5 когортных исследований). Анализ данных у 361 пациента показал, что аномалии головного мозга были отмечены в 124 из 361 (34%) рассмотренных случаях. Неврологические симптомы были основной причиной направления на нейровизуализацию во всех исследованиях. Методы включали компьютерную томографию (КТ) (-ангиограмма,



-перфузия, -венограмма), ЭЭГ, МРТ (-ангиограмма, функциональная) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Наиболее частыми аномалиями головного мозга были гиперинтенсивность белого вещества головного мозга на МРТ 66/124 (53% пораженных случаев) и гиподенсность на КТ (дополнительно 23% пораженных случаев), за которыми следовали микрокровоизлияния, кровоизлияния и инфаркты, в то время как другие типы были обнаружены в <5% пораженных случаев. Аномалии белого вещества головного мозга чаще всего отмечались при двустороннем переднем и заднем церебральном поражении белого вещества (50% пораженных случаев).

Около трети пациентов с острым или подострым COVID-19, направленных на нейровизуализацию, демонстрируют аномалии головного мозга, указывающие на этиологию, связанную с COVID-19. Преобладающие особенности нейровизуализации были диффузная гиподенсность или гиперинтенсивность белого вещества головного мозга, связанная с лейкоэнцефалопатией, лейкоареозом или разреженностью белого вещества [17].

Было проведено исследование, включавшее пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом из-за SARS-CoV-2. Неврологическое обследование и анализ спинномозговой жидкости, электроэнцефалографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) были выполнены некоторым пациентам с делирием и / или отклонением при неврологическом обследовании. Первичной конечной точкой было описание частоты делирия и / или отклонений от нормы неврологического обследования. Вторичные конечные точки заключались в описании характеристик делирия, для сравнения продолжительности инвазивной искусственной вентиляции легких и продолжительности пребывания в ОИТ у данных пациентов. Средний возраст 140 пациентов составлял 62 года [IQR 52; 70] лет. Неврологическое обследование было нормальным у 22 пациентов (15,7%). У 118 пациентов (84,3%) развился делирий с сочетанием острых нарушений внимания, осведомленности и когнитивных функций. Восемьдесят восемь пациентов (69,3%) проявили неожиданное состояние возбуждения, несмотря на высокие скорости инфузии седативных препаратов и нейролептиков, и 89 (63,6%) пациентов имели признаки кортикоспинального тракта. МРТ головного мозга, проведенная у 28 пациентов, продемонстрировала усиление субарахноидальных пространств у 17

из 28 пациентов (60,7%), интрапаренхиматозные аномалии преимущественно белого вещества у 8 пациентов и нарушения перфузии у 17 из 26 пациентов (65,4%). На 42 электроэнцефалограммах в основном выявлены неспецифические или диффузные аномалии, особенно бифронтальные, медленная активность. Исследование спинномозговой жидкости выявило воспалительные нарушения у 18 из 28 пациентов, в том числе олигоклональные полосы с зеркальной структурой и повышенный уровень IL-6. Делирий / неврологические симптомы у пациентов с COVID-19 были ответственны за более длительную механическую вентиляцию легких по сравнению с пациентами без делирия / неврологических симптомов. Делирий / неврологические симптомы могут быть вторичными по отношению к системной воспалительной реакции на SARSCoV-2 [18].

МРТ показала усиление субарахноидальных пространств, интрапаренхиматозные нарушения и нарушения перфузии. МРТ головного мозга была проведена 32 пациентам. У шести были неврологические заболевания в истории болезни до поступления в ОИТ: у 2 пациентов был инсульт (и ранее не было МРТ), у 2 была транзиторная ишемическая атака с нормальным предыдущим изображением и у 2 пациентов была частичная эпилепсия. Однако исследователи не описали никаких отклонений, связанных с этими ранее существовавшими неврологическими заболеваниями. Среди 28 МРТ у 8 пациентов были обнаружены интрапаренхиматозные аномалии преимущественно белого вещества: у 7 были микрокровоизлияния в белое вещество. Ассоциированная с левой лобной интрапаренхиматозной гематомой в 1 случае. У 4 пациентов была гиперинтенсивность FLAIR с небольшими очагами контрастного усиления в 2 случаях и диффузной гиперинтенсивности в 2 случаях. У 17 пациентов (60,7%) наблюдались субарахноидальные пространства FLAIR и усиление контраста T1, гиперинтенсивность, которых не было на преконтрастных изображениях T1 или FLAIR. У 3 пациентов был церебральный ишемический инсульт, который был острым в двух случаях с гиперинтенсивностью на диффузионно-взвешенных изображениях и сниженным коэффициентом диффузии и, вероятно, существовал до инфекции COVID-19. 26 пациентам была выполнена перфузионная МРТ (маркировка артериального спина - ASL). Карты церебрального кровотока (CBF) продемонстрировали аномальный паттерн CBF у 17/26 пациентов (65,4%) [18].



Электрэнцефалография была выполнена 42 из 118 пациентам с делирием и / или отклонением от нормы при неврологическом обследовании. 5 ЭЭГ в норме. 26 ЭЭГ выявили неспецифические аномалии с низким напряжением, быстрым ритмом и отсутствие асимметрии в хорошем соответствии с контекстом замешательства и седации. Остальные 11 исследований показали диффузную, особенно бифронтальную, медленную активность. Ни один пациент не страдал судорожным эпилептическим статусом [18].

Присутствие корковых микроинфарктов (СМІ) было связано со снижением церебральной перфузии в переднем круге кровообращения у пациентов с клиникой нарушения памяти, но перфузия в области, непосредственно окружающей СМІ, не оказывала избирательного влияния. Следовательно, СМІ преимущественно связаны с глобальным снижением перфузии. Это может быть результатом прямой причинной связи гипоперфузии с развитием СМІ, проксимальная сосудистая патология и сосудистые факторы риска, или их комбинации. Дальнейшее раскрытие связи между СМІ и снижением перфузии внесет значительный вклад в понимание сосудистых когнитивных нарушений и имеет важные клинические последствия для лечения [19].

Группой исследователей был проведен литературный поиск в PubMed, общедоступных поисковых системах в Интернете и на веб-сайтах медицинских журналов для выявления статей, опубликованных до 30 мая 2020 года, в которых описывались результаты МРТ-изображений у пациентов с COVID-19. В анализ были включены 22 статьи: 5 исследовательских исследований, 6 серий случаев и 11 отчетов о случаях, охватывающих МРТ головного мозга у 126 пациентов. Статьи из 7 разных стран были опубликованы в 14 медицинских журналах. Результаты МРТ-визуализации головного мозга включали конкретные диагнозы (например, острый инфаркт, синдром задней обратной энцефалопатии) или определенные особенности визуализации (такие как нарушение кортикального сигнала FLAIR, микрокровоизлияния) [20].

В одном исследовании было 43 пациента, их разделили на пять основных категорий по симптоматике и полученным данным МРТ-исследования: (1) 10 пациентов с делирием / психозом и без явных аномалий МРТ или спинномозговой жидкости; (2) воспалительные синдромы ЦНС, в том числе энцефалит, острый диссеминирован-

ный энцефаломиелит, миелит и изолированный миелит; (3) ишемические инсульты; (4) периферические неврологические расстройства, с синдромом Гийена-Барре, с плечевой плексопатией; (5) пациенты с различными центральными расстройствами, не попадающими под эти категории. Инфекция SARS-CoV-2 связана с широким спектром неврологических синдромов, поражающих весь нервный тракт, включая сосудистую сеть головного мозга и, в некоторых случаях, поддающихся иммунотерапии. Поразительна высокая частота острого диссеминированного энцефаломиелита, особенно с геморрагическими изменениями [21].

В проспективном моноцентрическом исследовании описали серии случаев пациентов, которые соответствовали следующим критериям включения: смерть менее 24 часов, обнаружение SARS-CoV-2 в образце мазка из носоглотки, компьютерная томография грудной клетки, указывающая на COVID-19, отсутствие известных очаговых поражений головного мозга и совместимость с МРТ. 19 умерших соответствовали критериям включения. Паренхиматозные аномалии головного мозга наблюдались у 4 умерших: подкорковые микрокровоизлияния и макрокровоизлияния (2 умерших), корково-подкорковые отечные изменения, свидетельствующие о синдроме задней обратной энцефалопатии (PRES; 1 умерший), и неспецифические глубокие изменения белого вещества (1 умерший). Асимметричные обонятельные луковицы были обнаружены у 4 других пациентов, без аномалий нижестоящего обонятельного тракта. Никаких отклонений от нормы сигнала МРТ ствола головного мозга не наблюдалось [22].

Пятьдесят восемь пациентов с COVID-19 после выписки из больницы и контрольные группы 30, соответствующие возрасту, полу и массе тела, были зарегистрированы для мультиорганной (головного мозга, легких, сердца, печени и почек) магнитно-резонансной томографии (МРТ), спирометрии, шести- тест минутной ходьбы, сердечно-легочная нагрузка, оценка качества жизни, когнитивного и психического здоровья. На МРТ аномалии были замечены в легких (60%), сердце (26%), печени (10%) и почках (29%). Пациенты показали изменения в таламусе, задней таламической радиации и сагиттальном слое на МРТ головного мозга и продемонстрировал нарушение когнитивных функций, особенно в исполнительской и зрительно-пространственной областях. Толерантность к физической нагрузке (максимальное потребление кислорода и эффективность



вентиляции при СРЕТ) и шестиминутная прогулка были значительно снижены. Степень внелегочных аномалий МРТ и непереносимости физических упражнений коррелировала с сывороточными маркерами воспаления и тяжестью острого заболевания. Пациенты имели более выраженные симптомы депрессии, о которых сообщали сами, и испытывали значительное ухудшение во всех областях качества жизни по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$  до  $0,044$ ). Значительная часть пациентов, выписанных из больницы, сообщила о симптомах одышки, усталости, депрессии и ограниченной способности к физической нагрузке. Устойчивые изменения на МРТ легких и внелегочных органов часто встречаются у пациентов и связаны с воспалением и тяжестью острого заболевания [23].

Было проведено ретроспективное исследование пациентов во Франции, с 23 марта 2020 по 27 апреля 2020 в 16 больницах. Критерии включения: (1) положительные результаты анализа обратной транскриптазы-полимеразной цепной реакции в носоглотке или нижних дыхательных путях; (2) тяжелая инфекция COVID, определяемая как необходимость госпитализации и кислородной терапии; (3) неврологические проявления; (4) измененная МРТ головного мозга. Критериями исключения были пациенты, у которых отсутствовали или не учитывались данные МРТ головного мозга или МРТ головного мозга, показывающие ишемические инфаркты, тромбоз вен головного мозга или хронические поражения, не связанные с текущим событием. Наиболее частыми неврологическими проявлениями были изменение сознания (73%), патологическое бодрствование при прекращении седации (41%), спутанность сознания (32%) и возбуждение (19%). Наиболее частыми результатами МРТ были: аномалии сигнала, расположенные в медиальной височной доле у (43%, 95% ДИ 27–59%) пациентов, неконфлюэнтные мультифокальные гиперинтенсивные поражения белого вещества на FLAIR и диффузных последовательностях, с переменным усилением, с ассоциированными геморрагическими поражениями у (30%, 95% ДИ 15–45%) и обширные и изолированные микрокровоизлияния белого вещества у (24%, 95% ДИ 10–38%). Только у одного пациента была обнаружена РНК SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 и без ишемических инфарктов имели широкий спектр неврологических проявлений, которые были связаны с измененными МРТ го-

ловного мозга. Было описано восемь отличительных нейрорадиологических паттернов. У пациентов с COVID-19 наиболее частыми нейровизуализационными особенностями были: поражение медиальной височной доли, неконфлюэнтные мультифокальные гиперинтенсивные поражения белого вещества на FLAIR с переменным усилением и геморрагическими поражениями, а также обширные и изолированные микрокровоизлияния в белое вещество. У большинства пациентов наблюдались внутримозговые геморрагические поражения, которые были связаны с ухудшением клинического состояния [24].

За период включения в исследование было госпитализировано 1176 пациентов с подозрением на COVID-19. Из 308 пациентов с острыми неврологическими симптомами 73 пациента попали под критерии включения (23,7%) и были включены: 35 пациентов в ОИТ (47,9%) и 38 пациентов без ОИТ (52,1%). Сорок три пациента представили патологические данные МРТ через 2–4 недели после появления симптомов. Дебютом (58,9%), в том числе 17 с острым ишемическим инфарктом (23,3%), 1 с глубоким венозным тромбозом (1,4%), 8 с множественными микрокровоизлияниями (11,3%), 22 с аномалией перфузии (47,7%), 3 с ограниченными очагами диффузии внутри мозолистого тела, согласованные с цитотоксическим поражением мозолистого тела (4,1%). Мультифокально усиление белого вещества наблюдалось у 4 пациентов ОИТ (5%). Аномалии базальных ганглиев были замечены у 4 других пациентов (5%). Анализ спинномозговой жидкости был отрицательным на SARS-CoV-2 у всех обследованных пациентов ( $n = 39$ ). Нарушения МРТ включали цереброваскулярные поражения, нарушения перфузии, цитотоксичность, поражения мозолистого тела, осложнения, связанные с интенсивной терапией, поражения белого вещества и аномалии базальных ганглиев [25].

Скудные данные о психических изменениях после перенесенной болезни COVID-19, требуют дальнейших наблюдений. На сегодняшний день нет подробных сообщений о пациентах, у которых развиваются стойкие психотические симптомы после заражения коронавирусной болезнью (COVID-19). Были сообщения о пациентах, у которых развивался преходящий делирий (с гипоксией и без нее) после инфекции COVID-19, а также других неврологических проявлений. Существуют разрозненные данные о единичных и частных случаях. Например, пациентка, у которой после



заражения COVID-19 развился начальный делирий, за которым последовали стойкие и витиеватые психотические симптомы, состоящие из бреда преследования, сложных зрительных и слуховых галлюцинаций и феномена Капгра в отсутствие гипоксии, но с повышенным фактором некроза опухоли TNF-альфа. Психотические симптомы сохранялись около 40 дней. Ее магнитно-резонансная томография, сканирование мозга, электроэнцефалограмма, исследование спинномозговой жидкости и обширная аутоиммунная панель не показыва-

ли никаких отклонений. Причина психотических симптомов у этого пациента не была установлена, но авторы данной статьи предполагают воспалительное состояние, характерное для пациента. Повышенный уровень TNF-альфа как возможный механизм, способствующий ее психозу, соответствует провоспалительным изменениям, наблюдаемым в некоторых случаях психоза. Или альтернативная, но недоказанная гипотеза - это один из опосредованных антителами энцефалит, вызванный вирусной инфекцией [26].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – 20(5). – P. 533-534.
2. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Florencio L.L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – 18(5). – P. 2621.
3. Meo S.A., Abukhalaf A.A., Alomar A.A., Al-Hussain F. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and neurological manifestations in SARS-CoV-2 patients // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2021. – 25(2). – P. 1101-1108.
4. Verstreppe K., Baisier L., De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS // *Acta Neurol Belg.* – 2020. – 120(5). – P. 1051-1060.
5. 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(7). – P. 995-998.
6. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P.J. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? // *Viruses.* – 2019. – 12(1). – P. 14.
7. Freeman C.W., Masur J., Hassankhani A., Wolf R.L., Levine J.M., Mohan S. Coronavirus Disease (COVID-19)-Related Disseminated Leukoencephalopathy: A Retrospective Study of Findings on Brain MRI // *AJR Am J Roentgenol.* – 2021. – 216(4). – P. 1046-1047.
8. Mei Junhua Z.Q., Gong Xue, Li Lijuan, Zhang Zhongwen, Wang Jing, Chen Guohua, Wang Junli, Xu Jinmei, Shao Wei Analysis of psychological and sleep state of medical staff with novel coronavirus pneumonia // *Herald Med.* – 2020. – 39(3). – P. 345-349.
9. Bo H.-X., Li W., Yang Y., Wang Y., Zhang Q., Cheung T., et al., Post-traumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China // *Psychol. Med.* – 2021. – 51(6). – P. 1052-1053.
10. Goërtz Y.M., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V., et al., Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? // *ERJ Open Res.* – 2020. – 6(4). – P. 00542-2020.
11. Kyoung D.S., Lee J., Nam H., Park M.H. Dementia and COVID-19 Mortality in South Korea // *Dement Neurocogn Disord.* – 2021. – 20(3). – P. 38-40.
12. Frontera J.A., Lewis A., Melmed K., Lin J., Kondziel-la D., Helbok R., Yaghi S., Meropol S., Wisniewski T., Balcer L., Galetta S.L. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States // *Front Aging Neurosci.* – 2021. – 13.
13. Patel U., Malik P., Shah D., Patel A., Dhamoon M., Jani V. Pre-existing cerebrovascular disease and poor outcomes of COVID-19 hospitalized patients: a meta-analysis // *J Neurol.* – 2021. – 268(1). P. 240-247.
14. Rifino N., Corsari B., Agazzi E., Alimonti D., Bonito V., Camera G., Conti M.Z., Foresti C., Frigeni B., Gerevini S., Grimoldi M., La Gioia S., Partziguan T., Quadri S., Riva R., Servalli M.C., Sgarzi M., Storti B., Vedovello M., Venturelli E., Viganò M., Callegaro A., Arosio M., Sessa M. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to

- Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy // *J Neurol.* – 2021. – 268(7). – P. 2331–2338.
15. Luo W., Liu X., Bao K., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* – 2022. – 269(4). – P. 1731–1740.
  16. Chen W., Toprani S., Werbaneth K., Falco-Walter J. Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series // *Seizure.* – 2020. – 81. – P. 198–200.
  17. Egbert A.R., Cankurtaran S., Karpiak S. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review // *Brain Behav Immun.* – 2020. – 89. P. 543–554.
  18. Helms J., Kremer S., Merdji H., Schenck M., Severac F., Clere-Jehl R., Studer A., Radosavljevic M., Kummerlen C., Monnier A., Boulay C., Fafi-Kremer S., Castelain V., Ohana M., Anheim M., Schneider F., Meziani F. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients // *Crit Care.* – 2020. – 24(1). – P. 491.
  19. Ferro D.A., Mutsaerts H.J., Hilal S., Kuijf H.J., Petersen E.T., Petr J., van Veluw S.J., Venketasubramanian N., Yeow T.B., Biessels G.J., Chen C. Cortical microinfarcts in memory clinic patients are associated with reduced cerebral perfusion // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2020 40(9). – P. 1869–1878.
  20. Gulko E., Oleksk M.L., Gomes W., Ali S., Mehta H., Overby P., Al-Mufti F., Rozenshtein A. MRI Brain Findings in 126 Patients with COVID-19: Initial Observations from a Descriptive Literature Review // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. – 41(12). – P. 2199–2203.
  21. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L., et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings // *Brain.* – 2020. – 143(10). – P. 3104–3120.
  22. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S., Creteur J., Henrard S., Goffard J.C., Dewitte O., Naeije G., Goldman S., De Tiège X. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors // *Neurology.* – 2020. – 95(14). – P. 2016–2027.
  23. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M., et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // *EClinicalMedicine.* – 2021. – 31.
  24. Kremer S., Lersy F., de Sèze J., et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study // *Radiology.* – 2020. – 297(2). – P. 242–251.
  25. Chougar L., Shor N., Weiss N., Galanaud D., Leclercq D., Mathon B., Belkacem S., Ströer S., Burrell S., Boutolleau D., Demoule A., Rosso C., Delorme C., Seilhean D., Dormont D., Morawiec E., Raux M., Demeret S., Gerber S., Trunet S., Similowski T., Degos V., Rufat P., Corvol J.C., Lehericy S., Pyatigorskaya N., CoCo Neurosciences Study Group. Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations // *Radiology.* – 2020. – 297(3). – P. 313–323.
  26. Lim S.T., Janaway B., Costello H., Trip A., Price G. Persistent psychotic symptoms following COVID-19 infection // *BJPsych Open.* – 2020. – 6(5). – P. 105.

*Е.Б. Адильбеков, А.Г. Сахипова, С.Г. Медуханова*

*«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ, Қазақстан*

## **STROKE AND OTHER NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COVID-19 AND THEIR DIAGNOSIS (LITERATURE REVIEW)**

Осы шолу мақаласында COVID-19 кезіндегі неврологиялық белгілер клиникасының сипаттамасы, олардың диагнозы және аурудың салдары көрсетілген. 2020-2021 жылдары жарияланған мақалаларды анықтау үшін PubMed, интернеттегі қоғамдық іздеу жүйелерінде және медициналық журналдардың веб-сайттарында әдеби іздеу жүргізілді, онда COVID-19 пациенттеріндегі неврологиялық белгілер, МРТ суреттері, ЭЭГ – зерттеулер нәтижелері сипатталған.

**Негізгі сөздер:** COVID-19, SARS-Cov-2, неврологиялық белгілер, инсульт, МРТ, ЭЭГ.



*E.B. Adilbekov, A.G. Sakhipova, S.G. Medukhanova*

*"National Centre for Neurosurgery" JSC, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

## **COVID-19 КЕЗІНДЕГІ ИНСУЛЬТ ЖӘНЕ БАСҚА НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ КӨРІНІСТЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ДИАГНОЗЫ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)**

This review article describes the clinic of neurological symptoms in COVID-19, their diagnosis and the consequences of the disease. A literature search was conducted in PubMed, public Internet search engines and on the websites of medical journals to identify articles published in 2020-2021 that described neurological symptoms in patients with COVID-19, the results of MRI images, EEG studies.

**Keywords:** COVID-19, SARS-Cov-2, neurological symptoms, stroke, MRI, EEG.

**УДК 616-039.42-002.77**

Б. Адильбекова (PhD)<sup>1</sup>, Д. Садыкова (к.м.н.)<sup>1</sup>, А. Аман<sup>1</sup>, Н. Нұрпейісова<sup>1</sup>, Е.Б. Адильбеков (PhD)<sup>2</sup>,  
А.Б. Тургумбаева (к.м.н.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии,  
НАО «Медицинский Университет Астана», г.Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup>АО «Национальный центр нейрохирургии» г. Нур-Султан, Казахстан

**БОЛЕЗНЬ ФАБРИ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Болезнь Фабри - это мультисистемное рецессивное лизосомальное заболевание, связанное с X-хромосомой, вызванное снижением активности альфа-галактозидазы А и приводящее к лизосомальным скоплениям нейтральных гликофинголипидов, глоботриаозилцерамида GL-3. Болезнь Фабри - редкое орфанное заболевание, часто дебютирует в детском и подростковом возрасте, характеризующееся тяжелым прогрессирующим течением. Первые симптомы болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, желудочно-кишечные нарушения, снижение или отсутствие потоотделения). Также, одним из частых симптомов являются боли дистальных межфаланговых суставов верхних и нижних конечностей, которые обычно расцениваются как признак ревматических патологий. Причины низкой выявляемости болезни Фабри, является ее полиморфизм клинической картины, неспецифичность ранних симптомов (микропротеинурия; боль в конечностях, животе; аритмия) и малой осведомленности медицинских работников об этой проблеме.

Цель обзора литературы - привлечь внимание к болезни Фабри, повысить информированность врачей ревматологов и увеличить их настороженность в отношении диагностики и подключения своевременной патогенетической терапии, улучшающей продолжительность и качество жизни больных.

**Ключевые слова:** Болезнь Фабри, орфанное заболевание,  $\alpha$ -галактозидаза, боли в суставах, диагностика, ферментозаместительная терапия

**Определение**

Болезнь Фабри – это прогрессирующее наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое характеризуется накоплением гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов в результате недостаточности или отсутствия  $\alpha$ -галактозидазы А [1-4]. В 1898 году независимо друг от друга ученые-дерматологи из двух разных стран — Джон Фабри из Германии и Вильям Андерсон из Англии — дали описание новой патологии, поэтому существует менее распространенный вариант названия заболевания — болезнь Андерсона–Фабри [5-12].

**Эпидемиология**

Долгое время полагали, что из-за рецессивного X-сцепленного наследования большинство пациентов, страдающих болезнью Фабри, это лица мужского пола, а клинические проявления у женщин и девочек либо минимальны, либо от-

сутствуют. Затем было доказано, что клиническая картина у женщин, страдающих этой патологией, может быть такой же яркой, как и у мужчин. Наконец, хотя болезнь Фабри относят к редким генетическим заболеваниям, поскольку частота ее встречаемости, по данным ранее проведенных в различных странах исследований, колеблется от 1:117 000 до 1:476 000 живых новорожденных [12-14], результаты выполненных массовых неонатальных скринингов, проведенных в Италии (2003–2005 годы) и на Тайване (2006–2008 годы), продемонстрировали удивительно высокую частоту БФ среди новорожденных мальчиков за счет частой встречаемости мутаций, вызывающих атипичные формы болезни с поздней манифестацией [15,25,26]. В России частота БФ неизвестна, но по расчетным данным, более 5000 российских пациентов страдают БФ [27]. Хотя это недостаточно диагностируемое заболевание, заболевание



наблюдается во всех расовых и этнических группах [11,16].

### Этиология и патогенез

Причиной дефицита этого фермента являются мутации гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме [5,7]. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы (участок Xq22), т. е. тип наследования болезни — X-сцепленный, в связи с чем чаще болеют мальчики и мужчины. Весьма интересным фактом является то, что женщины-носительницы мутантного гена могут иметь клиническую картину заболевания, в некоторых случаях не менее тяжелую, чем у гомозиготных мужчин [12,16].

Ген *GLA* состоит из 7 экзонов, которые распределены более чем по 12 тыс. пар нуклеотидов. Дефекты гена *GLA* чрезвычайно разнообразны, описано более 400 мутаций, большинство из которых являются семейными. Наиболее часто встречаются миссенс- и нонсенс- мутации. Более протяженные делеции и инсерции обнаруживают значительно реже [12,17].

Недостаточность лизосомного фермента -галактозидазы А, кодируемого *GLA*, вызывает аккумуляцию нейтральных сфинголипидов с терминальными остатками-галактозила в лизосомах различных тканей и физиологических жидкостях человеческого организма. Основным аккумуляруемым сфинголипидом является глоботриозилцерамид (Gb3), называемый также керамидтригексотидом. В организме здорового человека Gb3, являющийся одним из продуктов распада стареющих эритроцитов, расщепляется - галактозидазой А на лактозу и лактазилцерамид. У человека, страдающего болезнью Фабри, Gb3 накапливается в эндотелиальных, периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиоцитах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, а также в роговице, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, что приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, органов зрения, слуха [12,18,19].

Высказано предположение, что определенный вклад в патогенез болезни Фабри вносит аутовоспаление. Этот термин был предложен в конце XX века М.МcDermott и соавт., которые описали группу пациентов с TRAPS-синдромом (семейной периодической лихорадкой, ассоциированной с патологией рецептора к фактору некроза опухоли-а)

[20]. В отличие от аутоиммунного воспаления, в развитии аутовоспалительных болезней главную роль играют генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаление, а не антиген-индуцированные синтез антител или активация Т-лимфоцитов [21]. Соответственно, при обследовании у пациентов выявляют высокие лабораторные показатели активности воспаления при отсутствии аутоантител или признаков активации иммунных клеток, а причиной повреждения тканей являются провоспалительные цитокины, хемокины и молекулы адгезии.

Пусковым механизмом аутовоспаления является образование инфламмосомы (от англ. *inflammation* – воспаление) – макромолекулярного комплекса, в состав которого входят NLRP3 (криопирин) или другие родственные белки, а также белок ASC и прокаспазы-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает секрецию интерлейкина (ИЛ)-1b и ИЛ-18, которые, в свою очередь, индуцируют выделение ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли-а. Индукторами воспалительного ответа при аутовоспалительных заболеваниях могут служить молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (*damage-associated molecular patterns* – DAMP), – эндогенные молекулы, которые высвобождаются поврежденными клетками и распознаются специфическими рецепторами иммунных клеток. В экспериментальных исследованиях добавление глоботриозилцерамида к неизмененным клеткам вызывало апоптоз и секрецию цитокинов [22]. В связи с этим высказано предположение, что гликофинголипиды, откладывающиеся в лизосомах, могут выступать в роли DAMP или индуцировать их образование в поврежденных клетках с последующим развитием хронического воспалительного ответа [23]. Подтверждением этой гипотезы может служить повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-а, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), молекул адгезии у пациентов с болезнью Фабри и их снижение под действием ферментозаместительной терапии [24].

Концепция аутовоспаления может служить дополнительным доводом в пользу ранней ферментозаместительной терапии, так как персистирующее хроническое воспаление, вызванное отложением гликофинголипидов, может способствовать развитию необратимых изменений в органах и тканях. Кроме того, аутовоспаление может быть причиной некоторых проявлений болезни Фабри,

таких как преходящие лихорадка или артрит, характерных для ревматологических заболеваний [5].

### **Клинические проявления и формы заболевания**

Начало клинических признаков болезни Фабри чаще всего встречаются в подростковом и юношеском возрасте, хотя иногда симптомы заболевания могут дебютировать в 3–4 года или не проявляться вплоть до 3-го десятилетия жизни. Первоначально в качестве классического варианта болезни Фабри рассматривали мультисистемное поражение у пациентов мужского пола. В последующем были описаны такие нетипичные моносистемные варианты, как кардиологический, ренальный и промежуточный (в зависимости от преимущественного поражения той или иной системы) [12, 28, 29, 30].

Начальные симптомы заболевания имеют неспецифический характер, что значительно затрудняет и откладывает постановку диагноза. Это

могут быть боль и дискомфорт в животе, сухость кожного покрова, плохая переносимость жары, периодическая микроальбуминурия, эпизодическая боль в стопах или кистях [12].

### **Кожный синдром**

Типичным симптомом болезни Фабри являются ангиокератомы – мелкие темно-красные мягкие узелки [5]. Патогенез образования ангиокератом связан с накоплением ГТЦ в эндотелиальном слое сосудов кожи, его набуханием и локальным увеличением давления в поврежденных сосудах. Скопление липидов в стенках сосудов приводит к увеличению количества ангиокератом с возрастом. Локализация ангиокератом преимущественно в нижней части живота, паховой области, половых органах, на бедрах, ягодицах, а также на слизистых оболочках – в области рта, конъюнктивы. Ангиокератомы встречаются у 83% пациентов мужского пола (рис.1) [31, 32, 33, 34].



Рисунок 1 - Ангиокератомы у больного Н. на коже околопупочной области (а) и боковой поверхности бедер (б) [35]

### **Синдром поражения почек**

Поражение почек — наиболее серьезный симптом болезни Фабри. Одним из первых признаков поражения функции почек, часто имеющих место у детей и подростков с болезнью Фабри, является микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут). В силу их неспецифичности и нетипичности, этим симптомам часто не придают должного значения, что приводит к поздней постановке диагноза. По мере прогрессирования заболевания и постепенного накопления Gb3 в клубочках и канальцах, снижается фильтрационная и концентрационная способность почек с последующим формированием хронической почечной недостаточности,

требующей гемодиализа и являющейся наиболее частой причиной летального исхода при данной патологии [52, 53]. Нужно учитывать, что у данной категории больных в отличие от пациентов с нефритами симптомы поражения почек могут быть минимальными вплоть до развития почечной недостаточности. Как правило, у них нет стойкого повышения артериального давления, отеков, а также изменения содержания сывороточного креатинина [53].

### **Синдром поражения периферической нервной системы и цереброваскулярные нарушения**

Классическая форма болезни манифестирует в детстве, обычно в возрасте от 4 до 10 лет



или раньше, неврологическими симптомами, отражающими повреждение тонких нервных волокон периферической и автономной нервной системы. Одним из первых таких симптомов являются невропатические боли или акропарестезии, Акропарестезии — это длительная, интенсивная, жгучая, колющая, изнуряющая боль, возникающая в дистальных отделах конечностей. В зависимости от длительности и силы проявления различают хроническую невропатическую боль, имеющую среднюю интенсивность, но присутствующую практически постоянно, и так называемые кризы Фабри. Кризы возникают эпизодически, продолжаются от нескольких часов до нескольких суток и протекают в виде быстро нарастающей боли в конечностях, часто описываемой больными как «невыносимая», почти всегда сопровождающейся гипертермией [36].

Боли также могут иррадиировать в область живота, имитируя висцеральную патологию. Болевые кризы длятся от нескольких минут до нескольких дней и могут быть настолько интенсивными, что буквально «приковывают» пациента к постели. К факторам, провоцирующим невропатические боли, относятся быстрая смена метеорологических условий (температуры окружающей среды, влажности), стресс, физическая активность, переутомление, гипертермия. Невропатические боли наблюдаются у 60–80% мальчиков, страдающих БФ, и могут начинаться очень рано – с 2 лет. С возрастом болевой синдром может регрессировать в связи с гибелью нервных волокон, но в ряде случаев отмечается даже усиление болей, что значительно снижает качество жизни и может стать причиной суицидальных попыток [37, 38, 39, 40, 41]. Уменьшение болевых ощущений отмечается при отдыхе и/или приеме антиконвульсантов [42]. Считается, что в основе патогенеза периферической невропатии лежит отложение гликолипидов в нейронах дорсально-корешковых ганглиев. В исследовании чувствительности, проведенном R. Schiffmann, D.F. Moore в 2006 г., было выявлено преимущественное нарушение температурной чувствительности, т.е. поражение тонких миелиновых (А) и безмиелиновых (С) волокон. Существует гипотеза ишемического повреждения нервов вследствие аккумуляции гликолипидов в *vasa nervorum*. Принято считать, что в поврежденных нервных волокнах происходит увеличение числа кальциевых каналов и, как следствие, образование патологических афферентных связей и растормаживание путей ноцицептивной

чувствительности [43, 44]. На ранней стадии нарушение температурной чувствительности является наиболее выраженным в дистальных отделах нижних конечностей, постепенно прогрессирует и распространяется на проксимальные отделы. В первую очередь нарушается холодовое восприятие (т.е. в патологический процесс вовлекаются сначала А-волокна), затем тепловое (С-волокна) [39]. Одним из манифестных симптомов БФ, свидетельствующих о расстройстве функции вегетативной нервной системы, является нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, включающее абдоминалгии, метеоризм, тошноту и диарею. Парасимпатическая дисфункция поджелудочной железы может быть спровоцирована употреблением богатой жирами пищи. К другим признакам вегетативной дисфункции относятся снижение слезоотделения, гипосаливация, снижение вариабельности сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, снижение кожной реакции (неадекватная барорефлексопосредованная вазоконстрикция), гипогидроз, ангидроз. Из-за пониженного потоотделения больным трудно переносить жару, пребывание в душных помещениях и физические нагрузки, на фоне этих факторов могут наблюдаться обморочные состояния. Кроме того, нарушение терморегуляции вследствие гипогидроза является дополнительным фактором, провоцирующим развитие невропатических болей. Нарушение потоотделения обусловлено отложением ГТЦ в потовых железах, кровоснабжающих их сосудах и волокнах вегетативной нервной системы [31, 39, 45, 46, 47, 48, 49].

Другими неврологическими проявлениями болезни Фабри являются цереброваскулярные нарушения, сопровождаемые повышенным риском развития инсульта. Однако в детской популяции эти симптомы достаточно редки. Имеются лишь единичные описания пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения с двенадцатилетнего возраста [50]. Также заслуживает внимания публикация A. Rolfs и соавт., представивших данные исследования «Инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри», в ходе которого в 15 европейских странах были обследованы 5023 пациента с ишемическим и геморрагическим инсультами, а также транзиторными ишемическими атаками. Диагноз болезни Фабри был достоверно установлен у 27 (0,5%) больных [51]. Некоторые из наиболее тяжелых неврологических проявлений БФ являются следствием мультифокального поражения микроциркуляторного русла головно-

го мозга [51, 52]. Вовлечение сосудов головного мозга может приводить к разнообразным клиническим проявлениям, включая головную боль, го-

ловокружение, транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты с различной (от умеренной до тяжелой) степенью выраженности (рис. 2).

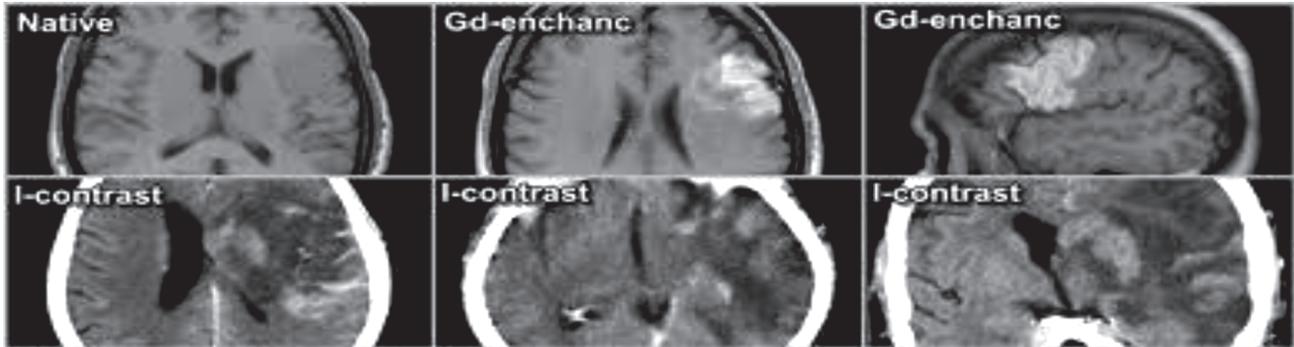


Рисунок 2 - Ишемические инсульты с различной степенью выраженности

Для диагностики цереброваскулярных поражений у пациентов с БФ могут использоваться МРТ, транскраниальная доплерография (ТКД), протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и диффузионно-тензорная методика визуализации [53]. МРТ головного мозга может выявить перивентрикулярные участки поражения белого вещества, микроочаги геморрагического пропитывания, инфаркты коркового вещества, а также глубокие лакунарные инфаркты как белого, так и серого вещества (рис 3.) [53, 54].

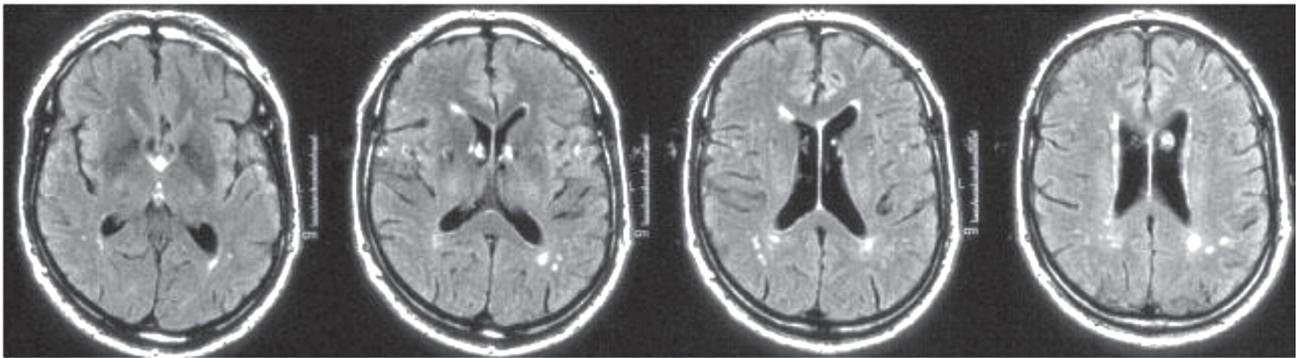


Рис. 3. Множественное поражение белого вещества при болезни Фабри

Рисунок 3 - Множественное поражение белого вещества при болезни Фабри

### Синдром поражения сердечно-сосудистой системы

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри могут выражаться разнообразными нарушениями ритма сердца (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия и пр.), повышением артериального давления, проявлениями гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточностью. Причиной кардиологических симптомов болезни служит накопление сфинголипидов практически во всех структурах сердца: эндокарде, миокарде, проводящей системе сердца, крупных и мелких коронарных сосудах, вегетативной нервной системе,

осуществляющей регуляцию сердечного ритма. Поражение сердца характеризуется различными симптомами. В подростковом возрасте у больных бывают периодические подъемы артериального давления, как правило, бессимптомные варианты аритмий, зарегистрированные на электрокардиограмме. В более старшем возрасте пациенты могут предъявлять жалобы на боль в области сердца, сердцебиение, головокружение, диспноэ, синкопальные состояния (Рис.4). Кардиологические осложнения — еще одна причина уменьшения продолжительности жизни и раннего летального исхода пациентов с болезнью Фабри [54, 55].

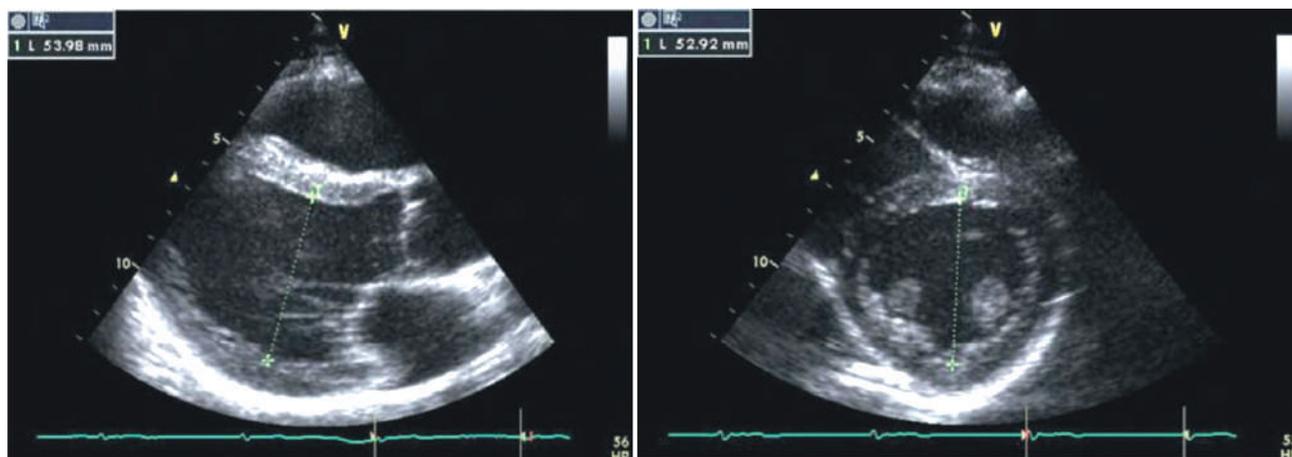


Рисунок 4 - Трансторакальная ЭхоКГ больного Н.: гипертрофия свободной стенки ЛЖ (а) и межжелудочковой перегородки (б)

### Офтальмологический синдром

Еще один типичный симптом болезни Фабри – воронковидная (или вихревидная) кератопатия (*cornea verticillata*) – коричнево-золотистые отложения в роговице в виде изогнутых линий при отсутствии других причин сходных изменений, например, приема амиодарона или гидроксихлорохина. Вихревидная кератопатия не приводит к нарушению зрения, однако имеет важное значение для подтверждения диагноза болезни Фабри, особенно в сомнительных случаях [56].

### Атипичические проявления БФ

У пациентов с болезнью Фабри могут наблюдаться не только нейропатия, но и боли в суставах и лихорадка, сопровождающиеся лабораторными признаками воспаления. По мнению некоторых экспертов, болезнь Фабри следует включать в алгоритм обследования пациентов с лихорадкой неясного генеза [56].

У больных мужчин могут наблюдаться фенотипические изменения, напоминающие таковые у пациентов с акромегалией: грубые черты лица, лобные бугры, выступающая нижняя челюсть. У пациентов с БФ часто встречается обструкция дыхательных путей, лимфедема, описаны скелетно-мышечные аномалии, гипотиреоз, остеопения, задержка полового развития [37, 57]. Часто отмечались остеопороз и признаки дисплазии соединительной ткани, повышение подвижности почек, гипермобильность суставов, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника I степени, плоскостопие.

### Диагностика

Диагноз болезни Фабри обычно устанавливают на основании наличия типичных симптомов, та-

ких как эпизоды болей в конечностях, сниженная или полное отсутствие потливости (гипогидроз или ангидроз), типичные кожные проявления (ангиокератомы), гастроинтестинальные нарушения и корнеальная дистрофия в детстве и юношестве [58]. Заболевание прогрессирует до почечной недостаточности и / или сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте. Диагноз часто пропускают, и он может быть установлен во взрослом возрасте, когда заболевание сердца и / или почек становится явным. Многие мужчины были диагностированы путем скрининга пациентов в клиниках гемодиализа, кардиологии и инсульта [59]. В детском возрасте возможна постановка диагноза на доклинической стадии при верифицировании заболевания у взрослых членов семьи и по результатам последующего обследования ребенка [60].

### Биохимическое исследование

Подтверждением диагноза болезни Фабри для представителей мужского пола служит выявление очень низкого уровня активности  $\alpha$ -галактозидазы А в крови (норма 4–22 нмоль/ч/мл), материале биопсии почек, культуре кожных фибробластов или биологических средах [61]. Следует помнить, что уровень  $\alpha$ -галактозидазы А в крови у девочек и женщин не является информативным, т. к. вследствие процессов инактивации X-хромосомы у представительниц женского пола активность фермента может быть как резко сниженной, так и нормальной даже при наличии клинических проявлений болезни Фабри [60]. Именно поэтому наиболее точным диагностическим методом для них является молекулярно-генетический анализ и обнаружение специфических (патогенетических) мутаций в гене GLA. В случае наличия



семейных анамнестических данных о болезни Фабри возможно проведение пренатальной диагностики путем исследования ворсин хориона и/или культуры амниотических клеток на 9–11-й нед гестации с последующим изучением активности галактозидазы А и проведением ДНК-анализа [62].

Биомаркеры (Gb3 и лизоглоботриаозилцерамид), определяемые при БФ в плазме, фибробластах и/(или) моче, могут служить подспорьем для мониторинга проводимого лечения. Вместе с тем у женщин, а также у пациентов с неклассической формой БФ концентрация Gb3 и лизоглоботриаозилцерамида может нечетко коррелировать со степенью поражения внутренних органов и темпами прогрессирования заболевания, что связано с инактивацией одной из X хромосом [63, 64, 65, 66].

### Молекулярная диагностика

Большинство из найденных в гене GLA мутаций являются уникальными для каждого вновь выявленного пробанда [65]. Это обуславливает целесообразность проведения секвенирования всего гена и фланкирующих его областей с целью выявления мутации БФ в конкретной семье. Проведение ДНК-исследования необходимо при неоднозначных результатах биохимических исследований и для проведения пренатальной или предимплантационной диагностики.

Проведение биопсии сердца или почки не является обязательным для диагностики БФ. Однако может служить подтверждением диагноза при выявлении в биоптате признаков накопления гликофинголипидов.

При выявлении у пациента БФ в базовое обследование необходимо включить общий анализ крови (в том числе подсчет тромбоцитов), определение концентрации креатинина, мочевины и Gb3 в крови, исследование тиреоидного профиля, коагулограмму, общий анализ мочи, исследование суточной мочи с определением креатинина, скорости клубочковой фильтрации и клиренса белка, исследование первой утренней порции мочи с определением креатинина и белка, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ сердца, МРТ/КТ головного мозга, исследование слуха, офтальмологическое обследование, исследование функции внешнего дыхания и оценку депрессии/тревоги [67].

### Лечение

Еще около десяти лет назад лечение БФ заключалось лишь в поддерживающей терапии. В 2001

году впервые для проведения заместительной терапии были зарегистрированы два рекомбинантных ферментных лекарственных препарата – агалсидаза  $\alpha$  (Реплагал) и агалсидаза  $\beta$  (Фабразим), которые были зарегистрированы как орфанные на особых условиях [68].

Агалсидаза  $\beta$  (Фабразим) является рекомбинантной формой  $\alpha$ -галактозидазы А. После внутривенного введения агалсидаза  $\beta$  быстро уходит из системного кровотока и, очевидно, через маноно-6-фосфатные и асиалогликопротеиновые рецепторы поступает в лизосомы эндотелиальных и паренхиматозных клеток. Препарат вводится из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 2 нед в виде внутривенной инфузии. Изначально приблизительно у половины пациентов могут развиваться инфузионные нежелательные реакции, чаще всего в виде лихорадки/озноба, а также одышки, ощущения сдавливания в горле, чувства стеснения в груди, гиперемии кожных покровов, зуда, крапивницы, отека лица, ринита, болей в животе, тошноты и рвоты, миалгии и прочие реакции гиперчувствительности, обусловленные инфузией, уменьшаются при снижении скорости введения и при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, антигистаминных препаратов и (или) глюкокортикостероидов. Практически у всех пациентов рано или поздно могут образовываться антитела класса IgG к агалсидазе  $\beta$  (особенно в течение первых 3 мес после начала лечения). У таких больных чаще возникают реакции гиперчувствительности.

Агалсидаза  $\alpha$  (Реплагал) катализирует гидролиз глоботриаозилцерамида. Этот препарат производится на человеческой клеточной линии. Профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента, позволяет агалсидазе  $\alpha$  специфически связываться с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Нежелательные реакции аналогичны таковым при применении агалсидазы  $\beta$  [69].

Ферментозаместительная терапия на данном этапе развития медицины является наиболее эффективным методом лечения болезни Фабри и позволяет рассчитывать на нормализацию метаболических нарушений и замедление прогрессирования болезни. При помощи своевременно начатой патогенетической терапии удастся добиться значительного уменьшения интенсивности нейропатической боли вплоть до ее полного исчезновения [70], улучшения слуха [71], положительной динамики характеристик функции почек



[72, 73], сердечно-сосудистой системы [74, 75], купирования гастроинтестинальных симптомов болезни [76].

Симптоматическая терапия болевого синдрома у пациентов с болезнью Фабри включает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, местных анестетиков (пластырей с лидокаином) и антиконвульсантов [77, 78, 79]. С этой целью используют прегабалин, габапентин, дифенилгидантоин, карбамазепин и другие препараты.

Наркотических анальгетиков в детской практике рекомендуется избегать. Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы используют антиаритмические и гипотензивные препараты, имплантацию искусственных водителей ритма, коронарное шунтирование. При развитии у пациентов с болезнью Фабри почечной недостаточности возникает необходимость в проведении про-

цедур гемодиализа и/или трансплантации почек [80].

В качестве профилактики инсультов и транзиторных ишемических атак могут применяться антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты [81].

Из фармакологических препаратов в коррекции гастроинтестинальных симптомов при болезни Фабри наиболее часто используют метоклопрамид и панкреатин [82, 83].

Для коррекции нарушений слуха находят применение слуховые аппараты, проводят мероприятия по ограничению так называемой шумовой травмы.

В лечении ангиокератом используют жидкий азот, электрокоагуляцию, хирургическое удаление, а также различные варианты лазеротерапии [84].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, Fomin VV, Germain DP, Hughes DA, Jovanovic A, Kantola I, Linhart A, Mignani R, Monserrat L, Namdar M, Nowak A, Oliveira JP, Ortiz A, Pieroni M, Spada M, Tylki-Szymańska A, Tøndel C, Viana-Baptista M, Weidemann F, Hilz MJ. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease // *Mol. Genet. Metab.* – 2018. – 124(3). – P. 189–203.
2. Lenders M, Brand E. Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2018. – 29(9). – P. 2265–2278.
3. Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, Desnick RJ, Edelmann L, Estrella L, Holzman I, Kelly NR, Kornreich R, Kupchik SG, Martin M, Nafday SM, Wasserman R, Yang A, Yu C, Orsini JJ. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants // *Genet. Med.* – 2019. – 21(3). – P. 631–640.
4. Syed Rizwan A. Bokhari; Hassam Zulfiqar; Anis Hariz. Fabry Disease // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020.
5. Моисеев С.И., Новиков П.И., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Каровайкина Е.А., Фомин В.В. Болезнь Фабри в практике ревматолога // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2018. – 27 (1). – P. 39–45. [Moiseev S.V., Novikov P.I., Bulanov N.M., Moiseev A.S., Karovaikina E.A., Fomin V.V. Bolezn Fabri v practice revmatologa // *Clinicheskaya Farmacologiya i Terapiya.* – 2018. – 27 (1). – P. 39–45. In Russian]
6. Комаров В.Т., Хичина Н.С. Болезнь Фабри в практике ревматолога // ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – №1(4). [Komarov V.T., Hichina N.S. Bolezn Fabri v practice revmatologa (Fabry's disease in the practice of a rheumatologist) // *Effectivnaya farmacoterapiya. Revmatologia. Travmatoloia. Ortopedia.* – №1(4). In Russian]
7. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis // *Nephrol Dial Transplant.* – 2015. – 30. – P. 14–22.
8. Chan B, Adam DN. A Review of Fabry Disease // *Skin Therapy Lett.* – 2018. – 23(2). – P. 4–6.
9. Del Pino M, Andrés A, Bernabéu AA, de Juan-Rivera J, Fernández E, de Dios García Díaz J, Hernández D, Luño J, Fernández IM, Paniagua J, Posada de la Paz M, Rodríguez-Pérez JC, Santamaría R, Torra R, Ambros JT, Vidau P, Torregrosa JV. Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – 43(2). – P. 406–421.



10. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Maurer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients // *Mol. Genet. Metab.* – 2018. – 123(4). – P. 416–427.
11. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. *Fabry Disease // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2022. – 7
12. Кузенкова Л. М., Намазова-Баранова Л. С., Подклетнова Т. В., Геворкян А. К., Вашакмадзе Н. Д., Савостьянов К. В., Студеникин В. М., Пушков С. А. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. – 2015. – 14 (3). P. 341–348. [Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Podkletnova T.V., Gevorkyan A.K., Vashakmadze N.D., Savostianov K.V., Studenikin V.M., Pushkov S.A. Bolezn Fabri: osobennosti zabolevaniya u detei i podrostkov (Fabry's disease: features of the disease in children and adolescents) // *Voprosi sovremennoi pediatrii.* –2015. –14(3). P. 341–348. In Russian]
13. Poorthuis B. J., Wevers R. A., Kleijer W. J., Groener J. E., de Jong J. G., van Weely S., Niezen-Koning K. E., van Diggelen O. P. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands // *Hum. Genet.* – 1999. – 105. – P. 151–156.
14. Meikle P. J., Hopwood J. J., Clague A. E., Carrey W. F. Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA.* – 1999. – 281. – P. 249–254.
15. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M., Tukul T., Thiagarajan G., Sakuraba H., Ponzzone A., Desnick R. J. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – 79. P. 31–40.
16. Lyon M. F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.) // *Nature.* – 1961. – 190. P. 372–373.
17. Eng C. M., Desnick R. J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene // *Hum. Mutat.* – 1994. – 3(2). – P. 103–111.
18. Ashton-Prolla P., Tong B., Shabbeer J., Astrin K. H., Eng C. M., Desnick R. J. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes // *J. Investig. Med.* – 2000. – 48(4). – P. 227–235
19. Knol I. E., Ausems M. G., Lindhout D., van Diggelen O. P., Verwey H., Davies J., Ploos van Amstel J. K., Poll-The B. T. Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation // *Am. J. Med. Genet.* –1999. – 82(5). P. 436–449.
20. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes // *Cell.* – 1999. – 97(1). – P. 133–44.
21. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению // *Нефрология.* – 2012. – 16(2). – 49-63. [Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autovospalitelnie zabolevaniya: obshee ponyatie, mehanisimi razvitiya, klinicheskaya kartina, podhodi k lecheniu (Autoinflammatory diseases: general concept, mechanisms of development, clinical picture, treatment approaches) // *Nephrologiya.* – 2012. – 16(2). – 49-63 In Russian]
22. De Francesco PN, Mucci J M, Ceci R, et al. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide // *Mol Genet Metab.* – 2013. – 109. – P. 93–9.
23. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis // *Mol Genet Metab.* – 2017. – 122(3). – P. 19–27.
24. Chen K.H, Chien Y, Wang K.L, et al. Evaluation of proinflammatory prognostic biomarkers for Fabry cardiomyopathy with enzyme replacement therapy // *Can. J. Cardiol.* – 2016. –32. – P. 1221.
25. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al. High incidence of lateronset Fabry disease revealed by newborn screening // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – V.79. – №1. – P. 31–40.
26. Hwu W.L., Chien Y.H., Lee N.C. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) // *Hum. Mutat.* – 2009. – V.30. – №10. – P. 1397–1405.
27. Постнов А.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Фабри. Кардиологические аспекты заболевания // *Новости кардиол.* – 2014. – №4. – С.10–15. [Postnov A.IU. Sovremennie podhodi k diagnostike i lecheniu bolezni Fabri. Cardiologicheskie aspekt zabolevaniya (Modern approaches to the diagnosis and treatment of Fabry's disease. Cardiological aspects of the disease) // *Novosti cardiol.* – 2014. – №4. – P. 10–15. In Russian]



28. Elleder M., Bradova V., Smid F., Budesinsky M., Harzer K., Kustermann-Kuhn B., Ledvinova J., Belohlavek X., Kral V., Dora zi Iova V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1990. – 41. – P. 449–455.
29. Nakao S., Takenaka T., Maeda M., Kodama C., Tanaka A., Tahara M., Yoshida A., Kuriyama M., Hayashibe H., Sakuraba H., Tanaka H. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – 333. P 288–293.
30. Nakao S., Kodama C., Takenaka T., Tanaka A., Yasumoto Y., Yoshi da A., Kanzaki T., Enriquez A. L., Eng C. M., Tanaka H., Tei C., Des nick R. J. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype // *Kidney Int.* – 2003. – 64. – P. 801–807.
31. Голивец Л.Т., Круглова О.В., Гусарова Е.А., Цыганкова П.Г., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Болезнь Фабри – наследственное метаболическое заболевание нервной системы. Основные клинические проявления, проблемы диагностики и лечения // *Нервные болезни.* – 2016. – 1. – С. 36–46. [Golivec L.T., Kругlova O.V., Gusarova E.A., Cygankova P.G., Came nec E.A., Zakharova E.IU. Bolezn Fabri – nasledstvennoe metabolicheskoe zabolevanie nervnoi sistemy. Osnovnyye clinicheskije proyavlenija, problemy diagnostiki i lechenia (Fabry's disease is a hereditary metabolic disease of the nervous system. Main clinical manifestations, problems of diagnosis and treatment) // *Nervnye bolezni.* – 2016. – 1. – P. 36–46. In Russian]
32. Schiffmann R., Moore D.F. Neurological manifestations of Fabry disease // *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* / Ed. by A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis. – 2006. – P. 215–225
33. Lidove O., Jausaud R., Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy // *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* / Ed. by A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis. – 2006. – P. 233–240.
34. Larralde M., Boggio P., Amartino H., Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations // *Arch. Dermatol.* – 2004. – V.140. – №12. – P. 1440–1446
35. Салогуб Г.Н. Клиническая гетерогенность болезни Фабри // *Нервно-мышечные болезни. Клинический разбор.* – 2015. – 5(4). – С. 39–45. [Salogub G.N. Clinicheskaya geterogennost bolezni fabri (Clinical heterogeneity of Fabry's disease) // *Nervno-myshechnye bolezni. Clinicheskij razbor.* – 2015. – 5(4). – P. 39–45. In Russian]
36. Hiltz M. J., Stemper B., Kolodny E. H. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients // *Pain.* – 2000. – 84. – P. 361–365.
37. *Fabry Disease* / Ed. by D. Elstein, G. Altarescu, M. Beck. Dordrecht; Heidelberg; London; N.Y. // Springer. – 2010.
38. Germain D.P. Fabry disease // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2010. – V.5. – P. 30.
39. Alessandro A.P., Sims K.B., Politei J.M. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel // *BMC Neurol.* – 2011. – V.11. – P. 61.
40. 33. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males // *J. Med. Genet.* – 2001. – V.38. – P. 750–760.
41. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. – 2005. – С. 57 [Crasnopol'skaya C.D. Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv: Spravochnoe posobie dlya vrachej (Hereditary metabolic diseases: A reference guide for doctors). – 2005. – P. 57. In Russian]
42. Ioannou Y.A., Zeidner K.M., Grace M.E., Desnick R.J. Human alpha-galactosidase A: glycosylation site 3 is essential for enzyme solubility // *Biochem. J.* – 1998. – V.332. – №3. – P. 789–797
43. Schiffmann R., Moore D.F. Neurological manifestations of Fabry disease // *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* / Ed. by A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis. – 2006. – P. 215–225
44. Hiltz M.J. Peripheral nervous system involvement in Fabry disease: role in morbidity and mortality // *Clin. Ther.* – 2007. – V.29. – P. 11–12
45. Schiffmann R. Fabry disease // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – V.122. – P. 65–77
46. Hiltz M.J. Evaluation of peripheral and autonomic nerve function in Fabry disease // *Acta Paediatr. Suppl.* – 2002. – V.91. – P. 38–42.

47. Hilz M.J. Peripheral nervous system involvement in Fabry disease: role in morbidity and mortality // *Clin. Ther.* – 2007. – V.29. – P. 11–12.
48. Hilz M.J., Marthol H., Schwab S. et al. Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients // *J. Hypertens.* – 2010. – V.28. – P. 1438–1448.
49. Подклетнова Т.В. Болезнь Фабри у детей и подростков // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2015. – №1(3). – С. 16–23. [Podkletnova T.V. Bolezn Fabri u detei i podrostkov (Fabry's disease in children and adolescents) // *Effectivnaya farmacoterapia. PediatRIA.* – 2015. – №1(3). – P. 16–23. In Russian]
50. Tuttolomondo A., Duro G., Miceli S., Di Raimondo D., Pecoraro R., Serio A., Albeggiani G., Nuzzo D., Iemolo F., Pizzo F., Sciarrino S., Licata G., Pinto A. Novel alpha-galactosidase A mutation in a female with recurrent strokes // *Clin. Biochem.* – 2012. – 45. – P. 1525–1530.
51. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., Dichgans M., Martus P., Holzhausen M., Bottcher T., Heuschmann P. U., Tatlisumak T., Tanislav C., Jungehulsing G. J., Giese A. K., Putaala J., Huber R., Bodechtel U., Lichy C., Enzinger C., Schmidt R., Hennerici M. G., Kaps M., Kessler C., Lackner K., Paschke E., Meyer W., Mascher H., Riess O., Kolodny E., Norrving B. Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study // *Stroke.* – 2013. – 44. – P. 34–349.
52. Warnock D. G., West M. L. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2006. – 13. – P. 138–147.
53. Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V. Renal Complications of Fabry Disease // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – 19(33). – P. 6046–6050.
54. Kampmann C., Wiethoff C. M., Perrot A., Beck M., Dietz R., Osterziel K. J. The heart in Anderson Fabry disease // *Z. Kardiol.* – 2002. – 91. – P. 786–795.
55. Linhart A., Kampmann C., Zamorano J. L., Sunder-Plassmann G., Beck M., Mehta A., Elliott P. M. European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey // *Eur. Heart J.* – 2007. – 28. – P. 1228–1235.
56. Manna R, Cauda R, Feriozzi S, et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin // *Intern Emerg Med.* – 2017. – 12(7). – P. 1059–1067.
57. Amann-Vesti B.R., Gitzelmann G., Widmer U. et al. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease // *Lymphat. Res. Biol.* – 2003. – V.1. – №3. – P. 185–189.
58. Desnick R.J. Prenatal diagnosis of Fabry disease // *Prenat Diagn.* – 2007. – 27. – P. 693–694.
59. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick R.J.: Fabry disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017 // *J. Med Genet.* – 2018. – 55. – P. 261–268.
60. Linthorst G. E., Vedder A. C., Aerts J. M., Hollak C. E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers // *Clin. Chim. Acta.* – 2005. – 353. – P. 201–203.
61. Евтушенко И.С. Дермато-нефро-цереброкardiaльные проявления болезни Фабри // ЛИКАРЮ-ПРАКТИКУ. – 2013. – №4(96). – VII/VIII. [Evtushenko I.S. Dermato-nephro-cerebrocardialnye proyavlenia bolezni Fabri (Dermato-nephro-cerebrocardial manifestations of Fabry's disease) // *Licariu-praktiku.* – 2013. – №4(96). – P. – 7–8. In Russian]
62. Kleijer W. J., Hussaarts-Odijk L. M., Sachs E. S., Jahoda M. G., Niermeijer M. F. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi // *Prenat. Diagn.* – 1987 – 7(4). – P. 283–287.
63. Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease // *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* / Ed. By C.R. Scriver, A.L. Bealidet, W.S. Sly et al. 8th ed. N.Y.: Mc Graw-Hill. – 2001. – P. 3733–3774.
64. Fern L. Guido C., la Marca G. et al. Fabry disease: polymorphic haplotypes and a novel of missense mutation in the GLA gene // *Cin. Genet.* – 2012. – V.81. – P. 224–233.
65. Germain D. P. Fabry disease // *Orphanet. J. Rare dis.* – 2010. – V.5. – P. 30.
66. Wang R.Y., Bodamer O.A., Watson M.S., Wilcox W.R. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals // *Genet. Med.* – 2011. – V.13. – P. 457–484.
67. Laney D.A., Bennett R.L., Clarke V. et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors // *J. Genet. Couns.* – 2013. – V.22. – P. 555–564.



68. Rombach S.M., Smid B.E., Linthorst G.E. et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2014. – V.37. – P. 341–352.
69. Постнов А.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Фабри. Кардиологические аспекты заболевания // *Атмосфера. Новостикардиологии.* – 2014. – 4. – С. 10–14. [Postnov A.IU. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniu bolezni Fabri. Cardiologicheskie aspekty zabolevaniya (Modern approaches to the diagnosis and treatment of Fabry's disease. Cardiological aspects of the disease) // *Atmosfera. Novosti cardiologii.* – 2014. – 4. – P. 10–14. In Russian]
70. Ramaswami U., Stull D. E., Parini R., Pintos-Morell G., Whybra C., Kalkum G., Rohrbach M., Raluy-Callado M., Beck M., Chen W. H., Wiklund I. FOS Investigators. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ) // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2012. – 10. – P. 116.
71. Palla A., Hegemann S., Widmer U., Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy // *J. Neurol.* – 2007. – 254. – P. 1433–1442.
72. Thofehrn S., Netto C., Cecchin C., Burin M., Matte U., Brustolin S., Nunes A. C., Coelho J., Tsao M., Jardim L., Giugliani R., Barros E. J. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience // *Ren. Fail.* – 2009. – 31. – P. 773–778.
73. Tondel C., Bostad L., Larsen K. K., Hirth A., Vikse B. E., Houge G., Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – 24. – P. 137–148.
74. Caballero L., Climent V., Hernandez-Romero D., Quintanilla M. A., de la Morena G., Marin F. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – 17. – P. 1679–1689.
75. Rozenfeld P. A., Fritz M., Blanco P., Gonzalez P., Rinaldi G. J. Myocardial alterations in the murine model of Fabry disease can be reversed by enzyme replacement therapy // *Can. J. Cardiol.* – 2011. – 27. – P. 339–345.
76. Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A., Keshav S. Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – 5. – P. 1447–1453.
77. Vedder A. C., Strijland A., vd Bergh Weerman M. A., Florquin S., Aerts J. M., Hollak C. E. Manifestations of Fabry disease in placental tissue // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2006. – 29. – P. 106–111.
78. Sestito S., Ceravolo F., Concolino D. Anderson-Fabry disease in children // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – 19(33). – P. 6037–6045.
79. Ramaswami U., Stull D. E., Parini R., Pintos-Morell G., Whybra C., Kalkum G., Rohrbach M., Raluy-Callado M., Beck M., Chen W. H., Wiklund I. FOS Investigators. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ) // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2012. – 10. – P. 116.
80. Cybulla M., Walter K. N., Schwarting A., Divito R., Feriozzi S., Sunder-Plassmann G. European FOS Investigators Group. Kidney transplantation in patients with Fabry disease // *Transpl. Int.* – 2009. – 22. – P. 475–481.
81. Hughes D. A., Mehta A. B. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies // *Acta Paediatr. Suppl.* – 2005. – 94(447). P. 28–33.
82. Argoff C. E., Barton N. W., Brady R. O., Ziessman H. A. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide // *Nucl. Med. Commun.* – 1998. – 19(9). – P. 887–891.
83. Ries M., Ramaswami U., Parini R., Lindblad B., Whybra C., Willers I., Gal A., Beck M. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents // *Eur. J. Pediatr.* – 2003. – 162(11). – P. 767–772.
84. Jansen T., Bechara F. G., Altmeier P. Angioceratomas: symptoms, diagnosis and therapy // *Danderyd Swede: TKT Europe 5S AB.* – 2004.

Б. Адильбекова (PhD)<sup>1</sup>, Д. Садыкова (м.ф.к.)<sup>1</sup>, А. Аман<sup>1</sup>, Н. Нұрпейісова<sup>1</sup>, Е.Б. Адильбеков (PhD)<sup>2</sup>,  
А.Б. Тургумбаева (м.ф.к.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> КЕАҚ «Астана медицина университеті», №2 ішкі аурулар кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы « АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## РЕВМАТОЛОГ ТӘЖІРБИЕСІНДЕГІ ФАБРИ АУРУЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Фабри ауруы - бұл А альфа-галактозидазасы белсенділігінің төмендеуінен туындаған және бейтарап гликофинголипидтердің, GL-3 глоботриаозилцерамидінің лизосомалдық жиналуына әкелетін х-хромосомамен байланысты мультисистемиялық рецессивті лизосомалық ауру. Фабри ауруы - сирек кездесетін орфандық ауру, жиі балалар мен жасөспірімдік жаста, ауыр үдемелі ағыммен сипатталады. Фабри ауруының алғашқы белгілері (нейропатия ауруы, ангиокератомалар, асқазан-ішек бұзылыстары, тер бөлінуінің төмендеуі немесе болмауы). Сондай-ақ, жиі симптомдардың бірі-ревматикалық патологиялардың белгісі ретінде бағаланатын аяқ-қолдардың дистальды фалангааралық буындарының ауыруы. Фабри ауруының төмен анықталу себептері оның клиникалық көрінісінің полиморфизмі, аурудың ерте симптомдарының спецификалық емес болуы (микропротеинурия; аяқ-қолдың, іштің ауыруы; аритмия) және медицина қызметкерлерінің осы мәселе туралы аз хабардар болуы болып табылады.

**Негізгі сөздер:** Фабри ауруы, орфандық ауру, α-галактозидаза, буындардың ауыруы, диагностика, фермент-алмастыру терапиясы.

*B. Adilbekova (PhD)<sup>1</sup>, D. Sadykova (Cand.Med.Sci)<sup>1</sup>, A. Aman<sup>1</sup>, N. Nurpeyisova<sup>1</sup>, E.B. Adilbekov (PhD)<sup>2</sup>, A.B. Turgumbayeva (Cand.Med.Sci)<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup> *Medical University Astana, Department of № 2 Internal Diseases JSC, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

<sup>2</sup> *"National Centre for Neurosurgery" JSC, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

## FABRY'S DISEASE IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST (LITERATURE REVIEW)

Fabry's disease is a Multisystem recessive lysosomal disease associated with the X chromosome, caused by a decrease in the activity of alpha-galactosidase A and leading to lysosomal accumulations of neutral glycosphingolipids, globotriaosylceramide GL-3. Fabry's disease is a rare orphan disease that often debuts in childhood and adolescence, characterized by a severe progressive course. The first symptoms of Fabry disease (neuropathic pain, angiokeratoma, gastrointestinal disorders, decreased or lack of sweating). Also, one of the most frequent symptoms is pain in the distal interphalangeal joints of the upper and lower extremities, which are usually regarded as a sign of rheumatic pathologies. The reasons for the low detectability of Fabry's disease are its polymorphism of the clinical picture, the non-specific nature of early symptoms (microproteinuria; pain in the extremities, abdomen; arrhythmia) and the low awareness of medical professionals about this problem.

The purpose of the literature review is to draw attention to Fabry's disease, raise awareness of rheumatologists and increase their alertness in relation to the diagnosis and implementation of timely pathogenetic therapy that improves the duration and quality of life of patients.

**Keywords:** Fabry's Disease, orphan disease, α-galactosidase, joint pain, diagnostics, enzyme replacement therapy.



УДК 616.831-005.1/8-036

Л.Н. Анацкая

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, Беларусь

## СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛАКУНАРНОГО ИНФАРКТА МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

Лакунарный инфаркт мозга (ЛИМ) является распространенным и гетерогенным подтипом ишемического инсульта, который в 3/4 случаев возникают на фоне уже имеющих субклинических проявлений церебральной микроангиопатии (ЦМА), способствующей развитию повторных ЛИМ. Основными патогенетическими механизмами формирования ЛИМ и ЦМА считается дисфункция сосудистого эндотелия и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), развивающаяся на фоне действующих сосудистых ФР и острой или хронической ишемии ГМ, которые проявляется нарушением ауторегуляции мелких церебральных сосудов, дисфункцией нейро-сосудистого сопряжения в нейрососудистой единице, приводят к снижению уровня мозгового кровотока (МК), гипоперфузии белого вещества головного мозга, увеличению проницаемости ГЭБ. Существует несколько потенциальных атеросклеротических механизмов, которые могут привести к ЛИМ - атероматозная болезнь в области ответвления мелких артерий и . атеросклеротические бляшки материнской артерии, которые могут вовлекать устье перфорирующих ветвей с их окклюзией, связанные с стенозирующим атеросклерозом внутричерепных артерий. Адекватная реперфузионная и ранняя анитромботическая терапия, контроль ФР повторного ЛИМ, основными из которых является артериальная гипертензия, считаются критическим элементом эффективной вторичной профилактики не только лакунарного инсульта (ЛИ), но и сосудистой деменции, сосудистого паркинсонизма и сосудистой депрессии.

**Ключевые слова:** Лакунарный инфаркт мозга, церебральная микроангиопатия, лакунарные синдромы, эндотелиальная дисфункция, лечение, вторичная профилактика

### Введение

Лакунарные инфаркты мозга составляют от 11 до 27% всех острых ишемических инсультов [1-4]. Не смотря на то, что ЛИМ меньше по размеру, чем вызванные окклюзией крупных сосудов инфаркты мозга (ИМ), они оказались наиболее распространенным подтипом ишемических инсультов (ИИ), согласно данным Гарвардского регистра инсультов (37%) [1]. Частота повторных ЛИМ с инвалидизацией пациента составляет до 20% в течение 3 лет 17. Через пять лет наблюдения 25 % пациентов не выжили, а 30% имели некоторую степень функциональной зависимости [2]. В настоящее время отмечается повышенная заболеваемость ЛИМ у пациентов молодого возраста [3]. В Соединенных Штатах Америки бессимптомные ЛИМ ежегодно регистрируется у 11 млн. человек, большинство из которых связаны с церебральной микроангиопатией (ЦМА). Бессимптомные или немые ЛИМ составляют большую часть сосудистых когнитивных расстройств, 21 распространенность которых продолжает увеличиваться [4].

Лакунарные инфаркты мозга определяются как малые (< 20 мм в диаметре) глубинные очаги ИМ, формирующиеся в результате нарушения кровообращения в одной из пенетрирующих артерий, и со временем в большинстве случаев разрешающиеся в небольшие кисты (лакуны), локализуются в белом веществе полушарий головного мозга, подкорковых ганглиях, таламусе, внутренней капсуле, лучистом венце, семиовальном центре, мосту и стволе головного мозга [5, 6]. Чаще всего ЛИМ возникают в бассейне лентиклостриатных ветвей среднемозговой артерии, пенетрирующих ветвей переднемозговой (стриатной и Heubner), базиллярной (хориоидальной и парамедианной) и заднемозговой артерий (таламоперфорирующих) [5]. Инфаркты мозга больше > 15 мм в диаметре (15-20 мм) могут быть связаны с вовлечением нескольких перфорирующих артериол в путамино-капсуло-хвостатой области, так называемые «гигантские» лакуны [7]. Более крупные ЛИМ отражают гетерогенную этиологию их возникновения, включая кардио- и атероэмбо-

лию или атеросклероз крупных пенетрирующих артерий в месте их отхождения, чаще проявляются большим неврологическим дефицитом, инвалидизирующим пациентов [7].

Лакунарные инсульты не являются изолированными цереброваскулярным событием, а часто представляют собой верхушку айсберга системной болезни мелких сосудов, исходом которых является сосудистая деменция, сосудистый паркинсонизм, депрессии и синдром хронической усталости у пожилых людей [8].

### Факторы риска ЛИМ

Среди васкулярных факторов риска (ФР) ЛИМ выделяют микроангиопатические, макроангиопатические и кардиоэмболические. К микроангиопатическим ФР относится артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), злоупотребление алкоголем, повышенный уровень креатинина в плазме крови при хронической болезни почек, хронические обструктивные легочные заболевания. Лакунарный инфаркт мозга является самым частым подтипом ИИ в группе пациентов с СД второго типа. Артериальная гипертензия и СД являются также основными ФР повторных и рецидивирующих ЛИМ (Arboix A, et al, 2007) [9]. Вероятность возникновения ЛИМ возрастает при одновременном присутствии двух ведущих ФР.

Ведущими кардиоэмболическими ФР являются постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), постинфарктный кардиосклероз [10]. Гомолатеральный стеноз каротидных артерий >50%, умеренное стенозирование периферических артерий как макроангиопатические ФР также могут привести к развитию ЛИМ [49]. Вероятность возникновения ЛИМ возрастает при одновременном присутствии двух ведущих ФР.

В 75-83% ЛИМ обусловлены артериолосклерозом и спорадической церебральной амилоидной ангиопатией, 17-25% ассоциированы с кардио- или атероэмболией (Arboix A. Et al, 2010) [5, 11], в 5% случаев причиной формирования ЛИМ могут быть инфекционные (при нейросифилисе, нейроцистецаркозе, нейроборрелиозе, герпесе, СПИДе и геликобактериальной инфекции), воспалительные и аутоиммунные васкулиты мелких церебральных артерий, наследственная или генетическая ЦМА; гематологические заболевания (полицитемия *rubra vera*, тромбоцитемия, эритремия и первичный антифосфолипидный синдром). Очень редко к формированию ЛИМ может привести диссекция сонных артерий [6].

### Возможные механизмы ЛИМ

Основным патогенетическим механизмом формирования ЛИМ и ЦМА является эндотелиальная дисфункция церебрального микроциркуляторного русла и дисфункция ГЭБ, развивающаяся на фоне действующих сосудистых ФР и острой или хронической ишемии ГМ [7, 8, 12]. Эндотелиальная дисфункция мелких церебральных артерий, проявляющаяся нарушением ауторегуляции церебральных сосудов, дисфункцией нейро-сосудистого сопряжения в нейрососудистой единице, опосредуемая оксидантным стрессом и дефицитом оксида азота, приводит к снижению уровня мозгового кровотока (МК), гипоперфузии белого вещества головного мозга, увеличению проницаемости ГЭБ [3, 4, 8, 12]. Дисфункция церебрального эндотелия вызывает в первую очередь патологические изменения сосудистой стенки церебральных артериол (липогиалиноз, микроатеромы, фиброзные изменения), изменение просвета церебральных сосудов и формирование ЦМА. Церебральное микроциркуляторное русло теряет способность к ауторегуляции сосудистого тонуса, появляется склонность к вазоконстрикции в связи с уменьшением адекватной вазодилатации в ответ на ишемию [3, 8, 12]. Продукты оксидантного стресса (свободные кислородные радикалы и перекиси) вызывают повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии ЛИМ связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с поддержанием целостности сосудистой стенки, участием в воспалительных и аутоиммунных реакциях, процессах гемостаза.

Существует несколько потенциальных атеросклеротических механизмов, которые могут привести к ЛИМ. Самый главный механизм, доказанный патологически, атероматозная болезнь в области ответвления мелких артерий [16]. Атеросклеротические бляшки материнской артерии могут вовлекать устье перфорирующих ветвей, что приводит к их окклюзии и инфаркту дистальной паренхимы ГМ и в этом случае ЛИМ классифицируется, как связанный с внутрочерепным атеросклерозом, а не с атеросклеротической ЦМА. С другой стороны, некоторые атеросклеротические бляшки могут вызвать перфорантную болезнь без значительного сужения просвета мелких артерий. Другие описанные механизмы атеросклероза включают эмболию из проксимальной внутрочерепной или экстракраниальной артерии [4], а также дуги аорты [14, 16].



### Современная концепция церебральной микроангиопатии

Церебральная микроангиопатия представляет собой различные варианты патологических и функциональных изменений сосудистой стенки мелких перфорирующих церебральных сосудов (артерий, артериол, вен, венул и капилляров), кровоснабжающих паренхиму головного мозга (базальные ганглии, белое вещество полушарий головного мозга, таламуса и мозжечка, моста и ствола головного мозга). Этиопатогенетическая классификация включает 5 типов ЦМА: тип 1: атеросклероз при сосудистых факторах риска или возрастные изменения мелких церебральных артерий (фибриноидный некроз, липогиалиноз, микроатеромы, микроаневризмы, сегментарная артериальная дезорганизация микроциркуляторного русла; тип 2: спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия; тип 3: наследственная или генетическая церебральная микроангиопатия (CADASIL, MELAS, болезнь Фабри, наследственная цереброретинальная васкулопатия, наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультами, микроангиопатия обусловленная COL4A1 мутацией); тип 4: воспалительная и аутоиммунная микроангиопатия (грануломатоз Вегенера, синдром Churg-Strauss, микроскопический полиангиит, криоглобулинемический васкулит, кожный лейкоцитокластный ангиит, пурпура Henoch-Schonlein, первичный ангиит ЦНС, синдром Снеддона, вторичный системный васкулит при воспалительных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, дерматомиозит)); тип 5: венозный коллагеноз; тип 6: другие виды церебральной микроангиопатии (пострадиационная микроангиопатия). Чаще всего превалирует первый и второй тип ЦМА [6].

Церебральная микроангиопатия поражает головной мозг в 3 этапа: на первой стадии - преимущественно базальные ганглии, на второй стадии - глубокое белое вещество, а также мозжечок и таламус, на 3 стадии - ствол головного мозга [6].

При диффузном поражении мелких артерий нарушение сосудистой ауторегуляции коллатерального кровотока приводит к блокированию феномена функциональной гиперемии, разобщению стратегически важных участков мозга и повышению чувствительности головного мозга к ишемическим нарушениям [8].

Церебральная микроангиопатия приводит к развитию единичных или множественных ЛИМ, очагов лейкоареоза, микрокровоизлияний и мелкоочаговых внутримозговых геморрагий, увеличению периваскулярных пространств (status cribrosus), артериопатической лейкоэнцефалопатии, и клинически проявляется преимущественно лакунарными синдромами, сосудистыми когнитивными нарушениями и деменцией, постуральной неустойчивостью, сосудистым паркинсонизмом и сосудистой депрессией [5,8].

Болезнь мелких сосудов является мультисистемным расстройством в таких органах, как почки, сердце и в сетчатке. Было показано, что пациенты с ЦМА чаще имеют патологические изменения в артериях сетчатки параллельные изменениям в мелких мозговых артериях даже у пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) [14]. Кроме того, БМС может быть одновременно причиной «сердечного синдрома Х» или «микроангины», а также хронической болезни почек и ишемической нефропатии [17]. Эта концепция также подтверждается генетическими данными болезни мелких сосудов головного мозга, такими, как CADASIL, которая также влияет вне мозга на кожу и сердце [17]. Эти данные подчеркивают важность комплексной мультисистемной оценки пациентов с ЛИМ, что может не только помочь определить вероятный механизм инсульта, но и привести к изменению тактики лечения у пациентов с признаками ретинопатии.

### Клинические проявления

Согласно результатам проведенного мультисистемного рандомизированного исследования «Вторичная профилактика малых подкорковых инсультов» (The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study), включавшего 3000 пациентов из семи стран, средний возраст пациентов с ЛИМ составлял 63 года, в 63% случаев ЛИМ наблюдались у мужчин. Вероятность развития ЛИМ увеличивалась с возрастом и максимально возрастала после 85 лет [18]. В 70-92% случаев ЛИМ возникают очень быстро в виде легкого или умеренно выраженного неврологического дефицита, но могут развиваться постепенно в течение 3-х суток или прогрессировать в течение 7 дней.

Клинически ЛИМ обычно сопровождаются традиционными лакунарными синдромами (ЛС). Фишер описал 21 ЛС [19]. Отличительной чертой ЛС является отсутствие общемозговой симптоматики (ступора, комы, потери сознания или су-

дорог), таких корковых нарушений, как афазия, апраксия, агнозия, сужение поля зрения, ухудшение памяти [20]. Пять ЛС являются наиболее частыми – чисто двигательный, чисто сенсорный и сенсомоторный ЛС в пределах одной конечности или по гемитипу, атаксия-гемипарез, дизартрия-свисающая кисть. В дополнение к ЛС нейровизуализация ГМ с помощью КТ или МРТ позволяет выявлять подкорковые ЛИМ, в белом веществе и в стволе головного мозга диаметром < 15 мм. Стерiotипные транзиторные ишемические атаки (ТИА) могут предшествовать ЛИМ, которые чаще всего наблюдаемые за день до его развития [21]. Для ЛИМ характерно полное или частичное восстановление неврологического дефицита в короткие сроки от начала заболевания [6].

Острые ЛИМ могут проявляться в синергии с ЦМА, что неблагоприятно сказывается на восстановлении имеющегося неврологического дефицита, уменьшая пластичность мозга. В отдаленном периоде ЛИМ, как правило, при отсутствии профилактических мероприятий в отношении модифицируемых сосудистых ФР, наблюдается прогрессирование ЦМА и повторные ЛИМ.

При диагностике ЛИМ должны быть исключены потенциальные источники кардиоэсболии, стенозирующего атеросклероза крупных артерий более 50% в ипсилатеральной проксимальной артерии. Комплексная диагностическая оценка важна для осмотра и доказательства заболевания мелких сосудов в других органах, таких как почки, сердце и сетчатка. Несмотря на то, что результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) и кардиомониторинга у больных с ЛИМ не являются информативными. Однако, некоторым пациентам с подозрением на отдаленный источник эмболии по данным нейровизуализации при отсутствии признаков ЦМА или более молодого возраста без сосудистых ФР требуется исключение кардиоэмболического генеза ЛИМ, включая трансторакальную ЭхоКГ, а при необходимости, чреспищеводную ЭхоКГ, а также холтеровское мониторирование сердечного ритма у некоторых пациентов для определения потенциального сердечного механизма [22, 23].

#### **Биомаркеры плазмы крови у пациентов с ЛИМ**

Вклад ведущих патофизиологических механизмов, вовлеченных в формирование ЛИМ, таких как эндотелиальная дисфункция и воспаление, коагуляция/ фибринолиз, может быть оценен измерения специфических биомаркеров плазмы крови

[24-26]. У пациентов с ЛИМ протромботическое состояние характеризуется общим повышением уровня тканевого активатора пламиногена, ингибитора активатора пламиногена, фибриногена и D-димеров в плазме крови, по сравнению с пациентами без ИИ, но с более низким уровнем по сравнению с другими подтипами инсульта с большим объемом инфаркта мозга [24, 26]. Экспрессия маркеров активации эндотелия (гомоцистеин и фактор фон Виллебранда) и молекул адгезии лейкоцитов (E-селектин, P-селектин, ICAM-1 и VCAM-1) так же увеличиваются у пациентов с ЛИМ, по сравнению со здоровым контролем, но не отличается от других подтипов ИИ [24, 25]. В нескольких исследованиях у пациентов с ЛИМ на фоне ЦМА оценивали маркеры воспаления [26]. Уровни большинства воспалительных маркеров были одинаковыми или даже ниже у пациентов с ЛИМ по сравнению с другими подтипами ИИ, предполагая, что большинство этих маркеров связано с влиянием острого ишемического повреждения и может зависеть больше от ударного объема, чем от различной этиологии ИИ [24].

#### **Нейровизуализация у пациентов с подозрением на ЛИМ**

В остром периоде ЛИМ лучше выявляются с помощью МРТ, чем на КТ в виде гиперинтенсивных очагов на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI), а в первые 72 ч - на T2-взвешенных изображениях или в режиме FLAIR [27].

Для подтверждения ЛИМ у пациентов с ЛС требуется выявление при нейровизуализации (КТ или МРТ) поражения, соответствующее небольшому ИИ на территории одной глубокой перфорирующей артерии, соответствующей подкорковому белому веществу или темно-серым подкорковым структурам и в стволе головного мозга. Мелкие подкорковые ИМ практически не видны на КТ, так в первые часы ранние мелкие ишемические изменения трудно отличить от предыдущих поражений у пациентов с ЦМА. Внедрение МРТ сделало возможным более точное топографическое исследование ЛИМ [5], особенно DWI имеет решающее значение для раннего их выявления (через несколько минут после дебюта) и остаются видимыми в течение примерно 3-5 недель), в то время, как более старые поражения видны в других структурные последовательности [8]. Несмотря на высокую диагностическую точность МРТ, небольшие очаги тоже могут быть пропущенными [8]. Таким образом, отсутствие гиперин-



тенсивных поражений на DWI не должно исключать ЛИМ при наличии ЛС. Нейровизуализация помогает клиницистам в ранней предполагаемой диагностической ориентации для оценки возможной реперфузионной терапии у подходящих пациентов, стратегии ранней вторичной профилактики и клинической интерпретации неврологического ухудшения при ЛИМ. Хотя точность бесконтрастной КТ оценки чрезвычайно низка в острой фазе, мультимодальная визуализация, включая КТ-ангиографию и карты перфузии, могут улучшить обнаружение небольшого дефицита перфузии, соответствующего ЛИМ. Несколько исследований подтвердили полезность КТ перфузии при ЛИ.

Лакунарные инфаркты мозга чаще всего (в 3/4 случаев) возникают на фоне уже имеющих субклинических проявлений ЦМА, которая способствует развитию повторных ЛИМ и сосудистой деменции. В связи с тем, что само микроциркуляторное русло очень сложно визуализировать, то о наличии и выраженности ЦМА судят по патологическим изменениям, которые она вызывает в паренхиме мозга с помощью КТ или МРТ по нейровизуализационным признакам. J.M. Wardlaw et al [5, 8] разработан единый международный унифицированный стандарт нейровизуализационной диагностики ЦМА (STRIVE (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging)), включающий наличие 6 основных адаптированных диагностических признаков: 1) недавних мелкоочаговых подкорковых инфарктов головного мозга; 2) лакун сосудистого генеза; 3) очагов глиоза в белом веществе головного мозга сосудистого происхождения; 4) расширения периваскулярных пространств; 5) церебральных микрокровоизлияний и 6) атрофии головного мозга, взаимосвязанной с подкорковыми сосудистыми изменениями.

Было показано, что у пациентов, поступивших в течение первых 6 ч после появления лакунарного инсульта с тяжестью клинических проявлений по шкале NIHSS <7 баллов, повышенным систолическим АД, наличием прежних лакун на первом КТ было взаимосвязано с повышенной вероятностью обнаружения острого ЛИМ и на повторном КТ ГМ через 24-48 часов.

Было показано, что параллельно с формированием церебральной микроангиопатии при АГ и СД происходят изменения и в сосудах глазного дна. Артерии сетчатки аналогично пенетрирующим артериям мозга являются концевыми, не имеют анастомозов, имеют общее эмбриональное происхождение, такой же диаметр (церебральные -

50-400µm; ретинальные - 50-250µm), относятся к одному сосудистому бассейну (каротидных артерий), по аналогии с ГЭБ образуют гематоретинальный барьер. Сужение центральной артериол сетчатки, расширение центральной ретинальной вены, фокальное сужение артериол и формирование артериовенозного перешейка являются признаками ретинальной микроангиопатии и доказанными предикторами ЛИМ [16, 28, 29].

### Лечение лакунарного инсульта

Современное лечение пациентов с ЛИМ основано на реперфузионной терапии и вторичной антитромботической профилактике антиагрегантами, а также других вмешательствах в отношении модифицируемых сосудистых ФР (модификация образа жизни, прием антигипертензивных препаратов, сахароснижающих и гиполипидемических лекарственных средств (ЛС). В настоящее время не существует специфического лечения, нацеленного на внутренние механизмы ЦМА.

Были высказаны некоторые опасения по поводу эффективности системной тромболитической терапии (ТЛТ) при ЛИМ, поскольку основная патофизиология может быть связана с механизмами, альтернативными тромбозу при ЦМА. Однако основные рандомизированные клинические исследования (РКИ), доказавшие эффективность системной ТЛТ у пациентов с ИИ, включая и с ЛИМ не показали модификации эффекта в зависимости от предполагаемого сосудистого подтипа [30]. С точки зрения безопасности, риск геморрагических осложнений после ТЛТ у больных с ЛИМ выше, чем у пациентов с ИИ другой этиологии; однако дополнительные обсервационные исследования подтвердили пользу ТЛТ при всех подтипах ИИ [31, 32].

Таким образом, внутривенный тромболитизис показан пациентам с ЛС в первые 4,5 ч от появления симптомов, независимо от других подтипов ИИ [33]. Недавние исследования показали, что системный тромболитизис также эффективен при расширенном временном окне (более 4,5 часов от начала инсульта) у пациентов с жизнеопасной тканью инсульта, количественно оцениваемом с помощью МРТ по несоответствию DWI-FLAIR и при КТ перфузии [34]. Исследование WAKE-UP, основанное на несоответствии данных DWI/FLAIR при неотложной МРТ-оценке включало пациентов с ЛИМ, в ретроспективном анализе было показано, что эффективность внутривенной ТЛТ была сходна с таковой при атеротромбозе

крупных сосудов [35]. Другие исследования (продление времени тромболизиса в исследовании экстренного неврологического дефицита, ECASS IV-ExTEND), основанные на количественном определении полутени с помощью КТ-перфузии, продемонстрировали эффективность внутривенного тромболизиса только при ИИ с большим объемом, что исключает его применение у пациентов с небольшими подкорковыми инфарктами [36]. Будущие исследования должны определить, какие карты КТ-перфузии наиболее точные для отбора пациентов с небольшим очаговым дефицитом перфузии на территории перфорантной артерии для реперфузионной терапии в рамках расширенного временного окна, в том числе с легким неврологическим дефицитом, которые могут подвергаться риску неврологического ухудшения [37].

### **Ранняя вторичная профилактика ЛИМ**

Любая моно антиагрегантная терапия эффективна для вторичной профилактики почти для всех подтипов ИИ, включая ЛИМ [38]. Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) была оценена для вторичной профилактики ИИ, в том числе и для ЛИМ. Исследование SPS3 показало, что ацетилсалициловая кислота (АСК) в сочетании с клопидогрелем у больных с ЛИМ в предшествующие полгода не снижала частоту новых ЛИ, но увеличивала риск кровотечения и смерти [39]. Однако более поздние испытания продемонстрировали эффективность краткосрочной ДАТТ, начатой рано (в первые 12–24 ч ИИ) и продолжающейся в течение 21–90 дней по сравнению с моно антиагрегантной терапией у пациентов с легкими ИИ и ТИА. В исследованиях эффективности клопидогрела у пациентов группы высокого риска с острыми неинвалидизирующими нарушениями мозгового кровообращения (CHANCE) [40] и тромбоцитарно-ориентированного торможения при новой транзиторной ишемической атаке и малом ишемическом инсульте (POINT) [41] оценивали эффективность комбинации клопидогрела с АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с неврологическим дефицитом <3 баллов и <5 баллов по шкале NIHSS, рандомизированных в течение первых 24 и 12 часов ИИ в течение 21 и 90 дней соответственно. Совсем недавно в исследовании THALES оценивалась эффективность тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов рандомизированных в первые 24 часа и после 30 дней ИИ или ТИА и < 5 баллов по шкале NIHSS для вторичной профилактики ИИ и фатального

события [42]. В вышеперечисленных РКИ ДАТТ по сравнению с монотерапией АСК снижала частоту новых инсультов и сердечно-сосудистых событий, несмотря на незначительное увеличение геморрагического риска, который был выше в исследованиях с более длительным лечением ДАТТ. Тем не менее, в этих РКИ имеется мало данных о подгруппах пациентов с ЛИМ. Апостериорный анализ исследования CHANCE показал, что пациенты с множественными инсультами имели меньше повторных инсультов, чем при одиночном инсульте (около половины из них классифицировались как ЛИМ), при которых ДАТТ более эффективна, чем монотерапия АСК [43].

Некоторые обсервационные исследования показали, что ДАТТ безопасна у пациентов с ЛИМ и ранним неврологическим ухудшением, даже у тех, кто получил внутривенно tPA, и улучшила функциональные результаты [37, 44, 45]. В исследовании SPS3 у пациентов, получавших ДААТ, риск большого кровотечения по сравнению с монотерапией АСК был выше, но эта разница была обусловлена экстракраниальными кровотечениями, которые в основном возникали после одного года проведенной ДАТТ. Поэтому ДАТТ не показана пациентам с предшествующим ЛИМ. Тем не менее, ДАТТ может быть лучшим вариантом для ранней вторичной профилактики у пациентов с легким ЛИМ на короткий период в соответствии с рекомендациями американского и европейского руководств [33, 44]. Кроме того, ДАТТ может ограничить эффект антитромбоцитарной резистентности, измеряемой импедансной агрегатометрией, либо к АСК либо к клопидогрелу при легких ЛИМ, особенно у пациентов с ЦМА [46, 47]. Пациентам с ЛИМ и высокими баллами по шкале NIHSS также может быть эффективна ДАТТ, поскольку они имеют относительно небольшой объем инфаркта по сравнению с кортикальными инсультами с аналогичной клинической тяжестью и теоретически более низкий риск геморрагической трансформации.

Лекарственное средство цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы-3, обычно используемый в азиатских странах для профилактики ИИ с легким антитромбоцитарным эффектом и другими плейотропными механизмами действия в отношении дисфункции эндотелия, восстановления миелина, нейропротекции и воспаления.

Результаты системного обзора и метаанализа 20 рандомизированных контролируемых испытаний цилостазола в отношении предупреждения инсульта, снижения когнитивных функций и про-



грессирования заболевания мелких церебральных сосудов в сравнении с АСК и клопидогрелем, показали, что цилостазол значительно снижал риск повторного ишемического инсульта (OR, 0,68;  $P < 0,0001$ ), риск повторного геморрагического инсульта (OR, 0,43;  $P = 0,0001$ ), количество летальных исходов независимо от причины инсульта (OR, 0,64;  $P < 0,0009$ ); количество системных кровотечений (OR 0,73;  $P = 0,04$ ) [48]. Цилостазол оказался более эффективным в сравнении с АСК и клопидогрелем для долгосрочной профилактики повторного ИИ (более шести месяцев) без увеличения риска кровотечения. Исследование LACunar Intervention Trial-1 (LACI-1) включившее 57 пациентов с ЛИМ в Великобритании показало, что комбинация цилостазола и изосорбида мононитрата была безопасной и хорошо переносимой. [49]

Наилучшей вариант вторичной антитромботической профилактики ЛИМ все еще обсуждается, и необходимы дальнейшие РКИ. В настоящее время следует рассматривать сильную антитромботическую профилактику с помощью ДАТТ вместо моно-антитромботической терапии только при легких инсультах в течение первых нескольких недель после инсульта, когда риск повторного ЛИМ выше. Необходимы будущие испытания для подтверждения того, что добавление цилостазола к аспирину или клопидогрелу для долгосрочной вторичной профилактики ЛИМ может предложить дополнительные защитные эффекты из-за нетромботических механизмов действия цилостазола без увеличения геморрагического риска.

Цилостазол является перспективным препаратом для профилактики прогрессирования ЦМА, благодаря неантитромботической активности на целостность ГЭБ, вазодилатацию, воспаление и нейропротекцию. Небольшое РКИ, проведенное в Корее (эффективность цилостазола при остром ЛИМ, основанном на изменении индекса пульсации при транскраниальной доплерографии, ECLIPse), показало, что добавление цилостазола к АСК при вторичной профилактике ЛИМ снижало внутричерепную пульсацию в магистральных артериях головного мозга, подтверждая плейотропный эффект цилостазола помимо антиагрегантного [50]. Исследование LACI-1 фазы IIa, которое показало безопасность и переносимость цилостазола и изосорбида мононитрата (донор оксида азота, обычно стенокардия) у больных с ЛИМ также продемонстрировало улучшение сосудистой функции в белом веществе ГМ, измеряемое с помощью цереброваскулярной реак-

тивности зависимой от уровня оксигенации крови на (BOLD)-МРТ.

Несмотря на эффективность вторичной профилактики антитромботическими препаратами ЛИМ представляют собой лишь верхушку айсберга ЦМА. Течение болезни и внешний вид сопутствующих серьезных состояний, таких как когнитивные нарушения, экстрапирамидные синдромы, и психические расстройства, могут потребовать другие методы лечения профилактики, нацеленные на альтернативные механизмы ЦМА.

### **Контроль факторов риска кардиоэмболии**

Если ЛИМ возникает на фоне установленной ранее пароксизмальной или перманентной формы ФП, рекомендуется терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) для вторичной профилактики инсульта. В ряде рандомизированных исследований было показано, что ПОАК не уступают по эффективности варфарину в профилактике тромботических явлений с более низким риском внутричерепного кровоизлияния, что особенно важно для пациентов с ЛИМ и умеренно выраженным лейкоареозом, сопутствующими единичными микрокровоизлияниями, у которых риск внутримозговых кровотечений может быть увеличен [51].

### **Статины**

В перфорирующих артериях, кровоснабжающих территорию ЛИМ, может наблюдаться атеросклероз с микроатеромами в проксимальных отделах или атероматозное заболевание ветвей, закупоривающее место отхождения перфорантов [52], что обосновывает необходимость назначения гиполипидемической терапии. Испытание SPARCL продемонстрировало, что у пациентов с ИИ или ТИА и уровнем ХС-ЛПНП  $> 100$ , ежедневный прием 80 мг аторвастатина снижает риск новых цереброваскулярных событий, несмотря на легкий риск геморрагического инсульта. Апостериорный анализ по подтипам инсульта показал, что эффективность статинов у пациентов с окклюзиями крупных и мелких сосудов была одинаковой [52], но имелся незначительный риск геморрагий у больных ЦМА. Тем не менее, нет единого мнения о целевом снижении ХС-ЛПНП у пациентов с ЛИМ. Кроме того, исследование «Лечение инсульта до цели» показали, что у больных с ИИ или ТИА и признаками атеросклероза, целевой уровень липопротеинов низкой плотности  $< 70$  мг/дл имел более низкий риск последующих сердечно-сосудистых событий по сравнению с целевым диапазоном 90–110 мг/дл [53].



Пациентам с ЛИМ, если неизвестно о присутствии ИБС, нет основных источников кардиоэмболии и уровень ЛПНП (ХС-ЛПНП) > 100 мг/дл, показан аторвастатин 80 мг в день для уменьшения риска повторного ИИ. Пациентам с ЛИМ и атеросклерозом интра- или экстракраниальных артерий, аорты или коронарных артерий рекомендуется гиполипидемическая терапия статинами, а также эзетимибом, если необходимо, до целевого уровня ХС-ЛПНП <70 мг/дл для уменьшения риска серьезных сердечно-сосудистых событий [54]. Пациентам с ЛИМ и очень высоким риском (определяется как инсульт плюс еще одно значимое атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) или ИИ плюс множественные группы состояний высокого риска) принимающим максимально переносимые дозы статинов и эзетимиб, а уровень ХС-ЛПНП все еще > 70 мг/дл, целесообразно назначить ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9 типа для предотвращения события атеросклеротического ССЗ [54].

### **Антигипертензивная терапия**

Гипертензивные механизмы при ЦМА сложны и включают структурную и функциональную дезадаптацию к повышенному АД и артериальной пульсации, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции, нарушению проницаемости ГЭБ, разрежению капилляров и нарушению нейроваскулярного сопряжения в нейрососудистой единице [55]. Влияние АД может быть неодинаковым для глубоких перфорирующих артерий и кортикальных перфорирующих артерий. Первые более подвержены гипертензивным травмам из-за высокого градиента давления от главных (проксимальных) церебральных артерий, в то время как последние (глубокие церебральные артерии, проникающие в супратенториальное белое вещество) зависят от (дистального) лептоменингеального кровообращения с низким градиентом давления и могут быть более склонными к гипоперфузии [56].

Предупреждение АД показано при вторичной профилактике у пациентов с ИИ [33, 57]. Однако оптимальные целевые показатели артериального давления у пациентов с ЛИМ неизвестны. В исследовании SPS3 интенсивное лечение АД (систолическое < 130 мм рт. ст.) у пациентов с ЛИМ не было более эффективным по сравнению со стандартным целевым уровнем АД (130–150 мм рт. ст.) для снижения частоты повторных ИИ, не-

смотря на положительную динамику в пользу интенсивного лечения АД [38].

### **Модификация образа жизни**

Ключ к долгосрочной эффективной вторичной профилактике повторных ЛИМ - устойчивый контроль ведущих факторов риска (АД, малоподвижного образа жизни, курения, СД и гиперлипидемии). Физическая активность играет важную вспомогательную роль во вторичной профилактике ЛИМ, так как повышенная физическая активность снижает АД, способствует снижению уровня HbA1C, снижает резистентность к инсулину, улучшает липидный профиль и может уменьшить риск инсульта [59]. В текущих рекомендациях для взрослых: предлагается еженедельно 150 мин аэробной физической активности умеренной интенсивности. Отказ от курения и снижение потребления соли является важными модифицирующими факторами снижения риска повторного ЛИМ и сердечно-сосудистых событий.

### **Заключение.**

Лакунарный инфаркт мозга является распространенным и гетерогенным заболеванием, которое требует тщательного подхода к диагностике и лечению. Основным патогенетическим механизмом формирования ЛИМ и ЦМА является эндотелиальная дисфункция и дисфункция ГЭБ, развивающаяся на фоне действующих сосудистых ФР и острой или хронической ишемии ГМ, которая проявляется нарушением ауторегуляции мелких церебральных сосудов, дисфункцией нейро-сосудистого сопряжения в нейрососудистой единице, приводит к снижению уровня мозгового МК, гипоперфузии белого вещества головного мозга, увеличению проницаемости ГЭБ. Существует несколько потенциальных атеросклеротических механизмов, которые могут привести к ЛИМ - атероматозная болезнь в области ответвления мелких артерий и атеросклеротические бляшки материнской артерии, которые могут вовлекать устье перфорирующих ветвей с их окклюзией, связанные с стенозирующим атеросклерозом внутричерепных артерий. Адекватная реперфузионная и ранняя анитромботическая терапия, контроль ФР повторного ЛИМ, основными из которых является артериальная гипертензия, считаются критическим элементом эффективной вторичной профилактики не только ЛИ, но и сосудистой деменции, сосудистого паркинсонизма и сосудистой депрессии.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Arboix A.; Martí-Vilalta J.L. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease// *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. –17, Suppl. 1. – P. 58–62.
2. Norrving B. Long-Term Prognosis after Lacunar Infarction// *Lancet Neurol.* – 2003. – 2. – P. 238–245.
3. Regenhardt R.W., Das A.S., Ohtomo R. et al. Pathophysiology of lacunar stroke: history's mysteries and modern interpretations// *J Stroke Cerebrovasc Dis* – 2019. – 28. –P. 2079–2097.
4. Caplan L.R. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology// *J. Stroke.* – 2015. – 17. – P. 2–6.
5. Wardlaw J.M.; Smith E.E.; Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration// *Lancet Neurol.* 2013; 12: 822–838.
6. Pantoni L. & Gorelick P. (2014) Cerebral small vessel disease. In L. Pantoni L. & P. Gorelick (p. lii) Cambridge: University Press (Eds.), *Cerebral small vessel disease*.
7. Regenhardt R.W., Das A.S., Lo E.H., et al. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: a review// *JAMA Neurol.* – 2018. – 75. – P. 1273–1281.
8. Wardlaw J.M.; Smith C.; Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications// *Lancet Neurol.* – 2019. – 18. – P. 684–696.
9. Arboix A., Font A., Garro C. et al. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients// *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2007. – 78. – P. 1392–1394.
10. Park Y.S., Chung P.W., Kim Y.B. et al. Small deep infarction in patients with atrial fibrillation: evidence of lacunar pathogenesis// *Cerebrovasc Dis.* – 2013. – 36. – P. 205–210.
11. Arboix A, Alió J., Massons J. et al. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia?// *BMC Neurology.* – 2010. – 10. – P. 1–8.
12. Yaghi S., Raz E., Yang D., et al. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications// *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2021. – 92. – P. 823–830.
13. Petrone L., Nannoni S., Del Bene A., et al. Branch atheromatous disease: a clinically meaningful, yet unproven concept// *Cerebrovasc Dis.* – 2016. –41. – P. 87–95.
14. Arboix A., Altés E., García-Eroles L. et al. Clinical study of lacunar infarcts in non-hypertensive patients// *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2003. – 12. – P. 232–236.
15. Kwa V.I., van der Sande J.J., Stam J., et al. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease// *Neurology.* – 2002. – 59. – P. 1536–1540.
16. Song T.J., Kim Y.D., Yoo J., et al. Association between aortic atheroma and cerebral small vessel disease in patients with ischemic stroke// *J Stroke.* – 2016. – 18. – P. 312–320.
17. Berry C.; Sidik N.; Pereira A.C., et al. Small-Vessel disease in the heart and brain: current knowledge, unmet therapeutic need, and future directions// *J Am Heart Assoc.* – 2019. –8. – P. 1–11.
18. Benavente O.R., White C.L., Pearce L. et.al. SPS3 Investigators. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study// *Int J Stroke.* – 2011. – 6. – P. 164–175.
19. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review// *Neurology.* – 1982. – 32. – P. 871–876.
20. Lee M.J., Moon S., Cho S., et al. Mechanisms involved in lacunar infarction and their role in early neurological deterioration// *J Neurosurg Neurol.* – 2020. –12. – P. 26–32.
21. Kim J.G.; Choi H.; Sohn S.Y., et. al. Transient ischemic attacks preceding acute lacunar infarction// *Eur. Neurol.* – 2016. – 76. – P. 278–283.
22. Yaghi S., Chang A.D., Cutting S., et al. Troponin improves the yield of transthoracic echocardiography in ischemic stroke patients of determined stroke subtype// *Stroke.* – 2018. – 49. – P. 2777–2779.
23. Demeestere J., Fieuws S., Lansberg M.G., et al. Detection of atrial fibrillation among patients with stroke due to large or small vessel disease: a meta-analysis// *J Am Heart Assoc.* – 2016. – 5. – P. 1–8.
24. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F., et al. J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis// *Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – 37. – P. 64–75.

25. Consoli D., Nucera A., Massaro F et al. Small vessel disease and biomarkers of endothelial dysfunction after ischaemic stroke// *Eur Stroke J.* – 2019. – 4. P. – 119-126.
26. Boehme A.K., McClure L.A., Zhang Y. et al. Inflammatory Markers and Outcomes After Lacunar Stroke: Levels of Inflammatory Markers in Treatment of Stroke Study// *Stroke.* – 2016. – 47. – P. 659-667.
27. Patel B., Markus H.S. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker// *Int J Stroke.* – 2011. – 6. – P. 47-59.
28. McGrory S., Ballerini L., Doubal F.N. et al. Retinal microvasculature and cerebral small vessel disease in the lothian birth cohort 1936 and mild stroke study// *Sci Rep.* – 2019. – 9. – P. 1-11.
29. Geerling C.F., Terheyden J.H., Langner, S.M. et al. Changes of the retinal and choroidal vasculature in cerebral small vessel disease// *Sci Rep*12. – 2022. – P.1-8.
30. Chapman K.M., Woolfenden A.R.; Graeb D. et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke// *Stroke.* – 2000. – 31. – P. 2920-2924.
31. Pantoni L., Fierini F.; Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease// *Cerebrovasc. Dis.* – 2014 – 37. – P. 5-13.
32. Matusевич M., Paciaroni, M., Caso V., et al. Outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute lacunar stroke: an observational study based on SITS international registry and a meta-analysis// *Int. J. Stroke.* – 2019. – 14. – P. 878-886.
33. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association// *Stroke.* – 2018. – 49. – P. e46-e99.
34. Thomalla G., Boutitie F., Ma. H., et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data// *Lancet* 2020 – 396. – P. 1574-1584.
35. Barow E., Boutitie F., Cheng B., et al. Functional outcome of intravenous thrombolysis in patients with lacunar infarcts in the Wake-up trial// *JAMA Neurol.* – 2019. – 76. – P. 641-649.
36. Campbell, B.C.V.; Ma H.; Ringleb P.A.; et al. Extending thrombolysis to 4,5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data// *Lancet.* – 2019. – 394. – P. 139-147.
37. Vynckier J., Maamari B., Grunde, L., et al. Early neurologic deterioration in lacunar stroke: clinical and imaging predictors and association with long-term outcome// *Neurology.* – 2021. – 97. – P. e1437-e1446.
38. Kwok C.S., Shoamanesh A., Copley H.C., et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials// *Stroke.* – 2015. – 46. – P. 1014-1023.
39. Fergus I.V. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke// *N. Engl. J. Med.* – 2012. – 367. – P. 817-825.
40. Wang Y., Wan, Y., Zhao X., et al. Clopidogrel with Aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack// *N. Engl. J. Med.* – 2013. – 369. – P. 11-19.
41. Johnston S.C., Easton J.D., Farrant M., et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA// *N. Engl. J. Med.* – 2018. – 379 – P. 215-225.
42. Johnston, S.C., Amarenco P., Denison H., et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA// *N. Engl. J. Med.* – 2020. – 383. – P. 207-217.
43. Jing J., Meng X., Zhao X. et al. Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns subgroup analysis of the CHANCE randomized clinical trial// *JAMA Neurol.* – 2018. – 75. – P. 711-719.
44. Berberich A., Schneider C., Reiff T., et al. Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes// *Stroke.* – 2019. – 50. – P. 1007-1009.
45. Takeuchi M., Miyashita K., Nakagawara J., et al. Analysis of factors associated with progression and long-term outcomes of penetrating artery territory infarction: a retrospective study// *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2016. – 25. – P. 1952-1959.
46. Dawson J., Merwick Á., Webb A., et al. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA// *Eur. Stroke J.* – 2021. – 6.
47. Wiśniewski A., Filipka K. The Phenomenon of Clopidogrel high on-treatment platelet reactivity in ischemic stroke subjects: a comprehensive review// *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – 21. – P. 1-13.

48. McHutchison C., Blair G.W., Appleton J.P., et al. Cilostazol for secondary prevention of stroke and cognitive decline: systematic review and meta-analysis// *Stroke*. – 2020. – 51. P. 2374–2385.
49. Blair G.W., Appleton J.P., Flaherty K., et al. Tolerability, safety and intermediary pharmacological effects of cilostazol and isosorbide mononitrate, alone and combined, in patients with lacunar ischaemic stroke: the lacunar Intervention-1 (LACI-1) trial, a randomised clinical trial. / *E Clinical Medicine*. – 2019. – 11. – P. 34–43.
50. Han S.W., Lee S.S., Kim S.H. et al. Effect of Cilostazol in acute lacunar infarction based on pulsatility index of transcranial doppler (ECLIPse): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial// *Eur. Neurol.* – 2013. – 69. – P. 33–40.
51. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials// *Lancet*. – 2014. – 383. – P. 955–62.
52. Amarenco P., Benavente, O., Goldstein L.B. et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes// *Stroke*. – 2009. – 40. – P. 1405–1409.
53. Amarenco P., Kim J.S., Labreuche J., et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke// *N Engl J Med*. – 2020. – 382. – P. 9–19.
54. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association// *Stroke*. – 2021. – 52. – P. e364-e467.
55. Ungvari Z., Toth P., Tarantini S. et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health// *Nat. Rev. Nephrol.* – 2021. – 17. – P. 639–654.
56. Spence, J.D. Blood pressure gradients in the brain: their importance to understanding pathogenesis of cerebral small vessel disease// *Brain Sci.* – 2019. – P 1–8.
57. Liu, L., Wang Z., Gong L., et al. Blood Pressure Reduction for the Secondary Prevention of Stroke: A Chinese trial and a systematic review of the literature// *Hypertens. Res.* – 2009. – 32. – 1032–1040.58.
58. Zhou Z., Xia C., Carcel C. et al. Intensive versus guideline-recommended blood pressure reduction in acute lacunar stroke with intravenous thrombolysis therapy: The ENCHANTED Trial// *Eur. J. Neurol.* – 2021. – 28. – P. 783–793.
59. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases// *Scand J Med Sci Sports*. – 2015. – 25, Suppl 3. – P. 1–72.

*L.N. Anatskaia*

*Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus*

## **MODERN CONCEPTS OF LACUNAR INFARCTIONS AND CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE**

Lacunar infarction (LI) is a common and heterogeneous subtype of ischemic stroke, which in 3/4 cases occurs on the background of already existing subclinical manifestations of cerebral small vessel disease (SVD), which contributes to the development of recurrent LI. Dysfunction of the vascular endothelium and the blood-brain barrier (BBB) is considered to be the main pathogenetic mechanisms of the formation of LII and SVD, which develops a result of vascular risk factors action and acute or chronic cerebral ischemia and is manifested by impaired autoregulation of small cerebral vessels, dysfunction of the neurovascular interface in the neurovascular unit, leading to a decrease in the level of cerebral blood flow, hypoperfusion of the white matter of the brain, an increase in the permeability of the BBB. There are several potential atherosclerotic mechanisms that can lead to LI - atheromatous disease in the region of a branch of small arteries and atherosclerotic plaques of the maternal artery, which can involve the orifice of perforating branches with their occlusion, associated with atherosclerosis of intracranial arteries. Adequate reperfusion and early antithrombotic therapy, control of risk factors for recurrent LI, the main of which is arterial hypertension, are considered a critical element of effective

secondary prevention of not only lacunar stroke (LI), but also vascular dementia, vascular parkinsonism, and vascular depression.

**Keywords:** Lacunar infarction, cerebral small vessel disease, lacunar syndromes, endothelial dysfunction, treatment, secondary prevention

*Л. Н. Анацкая*

*Беларусь Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің неврология және Нейрохирургия республикалық ғылыми-практикалық орталығы, Минск қаласы, Беларусь*

## **МИДЫҢ ЛАКУНАРЛЫ ИНФАРКТИСІ ЖӘНЕ ЦЕРЕБРАЛЬДЫ МИКРОАНГИОПАТИЯНЫҢ ЗАМАНАУИ ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ**

Мидың лакунарлы инфарктісі (ЛИМ) ишемиялық инсульттің кең таралған және гетерогенді кіші түрі болып табылады, ол 3/4 жағдайда қайталама ЛИМ дамуына ықпал ететін церебральды микроангиопатияның (ЦМА) субклиникалық көріністері аясында пайда болады. ЛИМ мен ЦМА қалыптасуының негізгі патогенетикалық механизмдері-тамырлы эндотелийдің дисфункциясы және қан-ми тосқауылының (ГЭБ) белсенді тамырлы ФР және жедел немесе созылмалы ишемия аясында дамиды, ұсақ церебральды тамырлардың ауторегуляциясының бұзылуымен, нейро-тамырлы конъюгацияның дисфункциясымен көрінетін, церебральды қан ағымының (МК), гипоперфузияның төмендеуіне әкелетін ГМ. мидың ақ заты, ГЭБ өткізгіштігінің жоғарылауы. Бірнеше ықтимал атеросклеротикалық механизмдер бар, олар А - ға әкелуі мүмкін Лим-атероматикалық ауру ұсақ артериялардың тармақталу аймағында және . атеросклеротические бляшки ана артериясының мүмкін тарту сағасы перфорирующих бұталардың олардың окклюзией байланысты стенозирующим атеросклерозом внутрочерепных артерияларының. Тиісті реперфузиялық және ерте анитромботикалық терапия, фр-ны қайта емдеу, олардың негізгі артериялық гипертензия болып табылады, лакунарлық инсульттің (Лидің) ғана емес, сонымен қатар тамырлы деменцияның, тамырлы паркинсонизмнің және тамырлы депрессияның тиімді қайталама профилактикасының маңызды элементі болып саналады.

**Негізгі сөздер:** мидың Лакунарлы инфарктісі, церебральды микроангиопатия, лакунарлы синдромдар, эндотелиальды дисфункция, емдеу, қайталама алдын-алу



## РАЗНОЕ

УДК 61-616.83

М.Б. Аскарров (д.м.н.), А.М. Ганина

АО «Национальный научный медицинский центр», Институт фундаментальной и прикладной медицины, г.Нур-Султан, Казахстан

### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Статья посвящена изучению применения аутологичных стволовых клеток костного мозга после ишемического повреждения головного мозга, сосредоточив внимание на таких темах, как пути доставки, эффективность регенерации и оптимизация потенциала *in vivo*. Проведен поиск новых данных, посвященных применению терапии стволовыми клетками при ишемическом повреждении головного мозга, особенно после инсульта или остановки сердца. Также были включены другие исследования, обеспечивающие дальнейшее понимание или потенциальный вклад в лечение ишемического повреждения головного мозга.

Исследования показали, что применение стволовых клеток после ишемического повреждения головного мозга оказывают паракринные эффекты за счет высвобождения фактора роста, защиты целостности гематоэнцефалического барьера и позволяют высвободить экзосомы для смягчения ишемического повреждения.

Использование стволовых клеток для лечения ишемического повреждения головного мозга в клинических испытаниях находится на стадии исследования; однако все больше доклинических данных свидетельствуют о том, что стволовые клетки могут способствовать подавлению воспалительных фенотипов и регенерации после повреждения. Безопасность и терапевтические эффекты делают стволовые клетки эффективными терапевтическими средствами для пациентов с ишемическим повреждением головного мозга.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, мезенхимальные стволовые клетки, эндогенный нейрогенез.

На ишемический инсульт приходится около 80% всех случаев инсульта. Внутривенный тромболитический препарат с добавлением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) в течение 4,5 часов является единственным одобренным FDA средством для лечения острого ишемического инсульта (ИИ). Однако из-за узкого временного окна это лечение может быть применено только к 5% или менее пациентов с ишемическим инсультом. Даже при эффективной тромболитической терапии только 55 случаев из 1000 могут выжить с хорошим прогнозом. Кроме того, у 6% пациентов с ишемией, получавших rtPA, разовьется симптоматическое внутримозговое кровоизлияние. Именно поэтому необходимы новые терапевтические стратегии с более широким временным окном и меньшим риском геморрагии [1,2].

Последние достижения в биотехнологии стволовых клеток дали надежду на лечение ишемического инсульта. Трансплантация стволовых клеток с высоким потенциалом к пролиферации и дифференцировке, является методом выбора для облегчения регенерации нервной системы, модуляции микроокружения и замены поврежденных тканей. Экспериментальные исследования доказали эффективность и безопасность применения стволовых клеток в доклинических испытаниях на животных и клинических испытаниях [3].

Повреждение нейронов, повышенный апоптоз, воспалительная реакция и ремоделирование сосудов участвуют в патофизиологии ишемического инсульта. Основные механизмы терапии стволовыми клетками ишемического инсульта могут заключаться в обратном направлении этих



процессов, включая миграцию клеток и дифференцировку в различные клетки для замены поврежденных нейронов, нейротрофическую секрецию, ингибирование апоптоза и воспаления, ангиогенез и усиление реконструкции нервной цепи. VEGF, сосудистый эндотелиальный фактор роста; BDNF, мозговой нейротрофический фактор; bFGF, основной фактор роста фибробластов; NGF, фактор роста нервов; IGF-1, инсулиноподобный фактор роста-1[4]. Один из недостатков применения клеточных технологий в данном вопросе: клеточной культуре мезенхимальных стволовых клеток (далее МСК) для получения достаточного количества требуется несколько недель, что ограничивает ее использование при остром фаговом ишемическом инсульте.

### **Определение и биологические характеристики МСК**

Комитет по мезенхимальным и тканевым стволовым клеткам Международного общества клеточной терапии предложил некоторые фундаментальные стандарты для лучшего определения характеристик МСК. Эта характеристика МСК включает 1) адгезию клеток к пластиковым поверхностям; 2) экспрессия CD105, CD73 и CD90 при отсутствии других поверхностных маркеров, таких как CD45, CD34 или CD14; и 3) дифференцировка в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro*.

МСК не только содержатся в костном мозге взрослых организмов, но также обнаруживаются в различных других тканях: жировая ткань, кожа, печень и легкие. Считается, что МСК, происходящие из костного мозга, обладают самым высоким потенциалом мультилинейности, что является причиной их предпочтительного использования в экспериментальных или терапевтических целях [5].

Нейропротекторные эффекты стволовых клеток при ишемическом инсульте широко изучались, и механизм, вовлеченный в этот эффект, включает антиапоптоз, противовоспалительное действие, стимулирование ангиогенеза и нейрогенеза, образование новых нервных клеток и нейронных схем, антиоксидантное действие [5,6].

### **Механизмы действия МСК костного мозга в лечении ишемического инсульта**

МСК костного мозга, являющиеся взрослыми мультипотентными клетками, могут дифферен-

цироваться в остео-, адипо- и хондролинии. МСК обладают пропускной способностью мигрировать в зону ишемического поражения, возможно, через взаимодействие между фактором, производимым стромальными клетками (SDF)-1, и его хемокиновым рецептором, где они действуют двумя различными механизмами: 1) секреция факторов роста 2) стимуляция ангиогенеза в перинфарктной зоне. Исследователи Song et al (2005) предположили, что МСК также экспрессируют и секретуют натрийуретические пептиды (BNP) среди других факторов роста. BNP, как близкий гомолог предсердного натрийуретического пептида (ANP), может значительно уменьшить образование постшемического отека, который ранее был описан для BNP [6].

Факторы роста, секретируемые самой ишемизированной тканью хозяина, такой как сосудистый эндотелий фактора роста (VEGF) или эпидермальный фактор роста (EGF), также считаются критически вовлеченными в опосредованную нейропротекцию МСК [7]. Например, Wakabayashi et al наблюдали что МСК секретируют инсулиноподобный фактор роста-1 с последующим повышением экспрессии VEGF, EGF и основных фибробластоподобных факторов роста внутри эндогенных нервных клеток, что приводит к уменьшению инфаркта [8]. Системная инъекция МСК связана с прямым антиапоптотическим действием и модуляцией воспалительных реакций в ишемизированной ткани, что приводит к уменьшению повреждения нервной системы в перинфарктной зоне, где образование глиальных рубцов уменьшилось после трансплантации МСК. Показано, что МСК стимулируют ангиогенез ишемической пограничной зоны через механизмы, включающие усиление экспрессии эндогенного VEGF и рецепторов VEGF. Тогда как в других исследованиях отмечено об иных механизмах, таких как дифференцировка трансплантированных клеток в зрелые нервные клетки или индукция эндогенного нейрогенеза с усилением темпов пролиферации и дифференцировки субвентрикулярных нейронных клеток-предшественников (NPC). Otori et al (2008) [9] проанализировали опосредованные МСК эффекты и зависимость от времени трансплантации и дозировки клеток. Наблюдалось улучшение повреждений головного мозга, при поздней трансплантации небольшого количества МСК, т.е. доза  $1 \times 10^6$  клеток, терапия МСК была наиболее эффективной, когда в течение 6 часов после инсульта в дозе  $3 \times 10^6$  вво-



дились аутологичные клетки. Поскольку разницы в отношении плотности сосудов не выявлено между группами лечения, авторы сделали вывод о том, что ранняя трансплантация большего количества МСК была полезной за счет непосредственной нейропротекции, а не стимуляции постшемического ангиогенеза. Напротив, в других исследованиях описано значительное улучшение восстановления после инсульта при терапии МСК

### **Введение мезенхимальных стволовых клеток**

Введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) привлекло широкое внимание для лечения церебрального ишемического инсульта [10]. МСК обладают большим потенциалом для лечения ишемического инсульта, поскольку они высвобождают терапевтические биомолекулы, которые вызывают ангиогенез [11], антиапоптоз [12] и иммуномодуляцию [13]. Однако сложность доставки МСК в очаг инсульта ограничивает их клиническое применение для лечения церебрального ишемического инсульта. Интрацеребральная имплантация в ишемизированный мозг является инвазивной и может вызвать дополнительное повреждение нормальных тканей головного мозга [14]. Внутривенное введение проще и менее инвазивно по сравнению с прямой имплантацией. Однако это приводит к большому захвату МСК в легких и плохому накоплению в ишемизированном мозге. Из-за больших диаметров МСК (15–40 мкм), легочный капилляр действует как барьер, который захватывает внутривенно введенные МСК. Кроме того, хотя небольшое количество МСК может накапливаться в ишемическом очаге головного мозга после системной инфузии, МСК плохо выживают при воспалительном и гипоксическом состоянии [15].

Именно внутривенное введение костномозговых МСК приводит к высвобождению ангиогенных факторов роста, а также нейротрофических факторов во временной последовательности, которые включают ангиогенин, фактор роста гепатоцитов (HGF), BDNF, фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), IGF-1, нейтрофил, активирующий белок (NAP-2) и VEGF для стимуляции роста нейронов после инсульта и формирования сосудов [16]. Все эти факторы роста и нейротрофины функционируют паракринным или аутокринным образом, который может регулировать дифференцировку, пролиферацию и выживание клеток [17]. В перинфарктной области некоторые исследователи

через 4 недели после инсульта, хотя уменьшенные объемы поражения инфарктом наблюдались только при введении МСК в течение 7 дней после инсульта. Исследования Zacharek et al [10] (2010) о внутривенном введении МСК костного мозга после транзиторной очаговой ишемии головного мозга показали, что МСК, полученные из костного мозга, улучшают функциональный исход после инсульта.

обнаружили, что экспрессия этих факторов была повышена с помощью костномозговых МСК, включая фактор-1, полученный из стромальных клеток (SDF-1), BDNF, фактор роста-AA тромбоцитов (PDGF-1). Основным фактором роста фибробластов, ангиопоэтин-2, CXCL-16, белок-2, активирующий нейтрофилы, и рецептор фактора роста эндотелия сосудов-3 [18]. Кроме того, экспрессия белка-43, связанного с ростом аксонов (GAP-43), также значительно увеличивалась в тканях мозга, обработанных костномозговыми МСК.

В области церебрального инфаркта трансплантация МСК костного мозга также усиливает направленную иммиграцию и выживание нейробластов [19]. Уровень VEGF, фосфорилированных ERK1/2 и RAF1 заметно увеличивается благодаря обработке МСК, что также уменьшает повреждение белого вещества, стимулирует ангиогенез и способствует восстановлению когнитивных функций у крыс с двусторонней окклюзией общих сонных артерий [20].

По результатам метаанализа, собранного авторами Yuan Chunhua, Cui Zhenzhen, Wu De (2021) клинические данные, показывают, что аутологичная трансплантация МСК костного мозга может эффективно улучшить двигательную функцию и повседневную жизнь пациентов с ишемическим инсультом с меньшим количеством побочных реакций. Тем не менее, для дальнейшего изучения клинического применения трансплантации клеток костного мозга необходимы высококачественные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования с большой выборкой [21].

Ishibashi and et.al. (2014), продемонстрировали, что тотипотентные стволовые клетки могут перемещаться в области ишемии и дифференцироваться в зрелые нейроны, формируя новые нервные цепи, что может улучшить неврологические функции [22].

Таким образом, терапия ишемического инсульта с помощью стволовых клеток широко исследована на экспериментальных моделях и дает убедитель-



тельные доказательства. В этом обзоре проанализированы различные механизмы опосредованных эффектов действия МСК косного мозга при ишемическом инсульте, на основании которых можно сделать вывод, что за счет высвобождения факторов роста, регуляции микроокружения посредством паракринного механизма, ингибирования воспаления, индукции нейрогенеза и ангиогенеза

МСК КМ являются перспективным инструментом в лечении ишемического инсульта. Научный литературный анализ проведенных исследований позволяет нам говорить об эффективности и возможности применения МСК КМ для лечения пациентов с ишемическим инсультом в Республике Казахстан.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lapchak, PA, Zhang, JH. The high cost of stroke and stroke cytoprotection research//Transl Stroke Res. – 2017– 8 (4). – P.307–317.
2. Wardlaw, JM, Murray, V, Berge, E, del Zoppo, G, Sandercock, P, Lindley, RL, Cohen, G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis //Lancet. – 2012. – 379(9834). – P.2364–2372.
3. Huiyong L., Sydney R., Xiangyue Z. Insight Into the Mechanisms and the Challenges on Stem Cell-Based Therapies for Cerebral Ischemic Stroke//Neurosci.–2021.–P.270-271
4. Arvidsson, A., Collin, T., Kirik, D., Kokaia, Z., and Lindvall, O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke// Nat. Med. –2002. – 8. –P.963–970.
5. Keating A. Mesenchymal stromal cells// Curr Opin Hematol. –2006. – 13. –P. 419–425.
6. Song S, Kamath S, Mosquera D, et al. Expression of brain natriuretic peptide by human bone marrow stromal cells//Exp Neurol. –2004. –185. –P.191–197.
7. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials// Lancet. – 2004. – 363. –P.768–774.
8. Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model //J Neurosci Res. –2010. – 88. –P. 1017–1025.
9. Omori Y, Honmou O, Harada K, Suzuki J, Houkin K, Kocsis JD. Optimization of a therapeutic protocol for intravenous injection of human mesenchymal stem cells after cerebral ischemia in adult rats//Brain Res. –2008. –1236. –P.30–38
10. Zacharek A, Shehadah A, Chen J, et al. Comparison of bone marrow stromal cells derived from stroke and normal rats for stroke treatment// Stroke. – 2010. – 41. –P.524–530
11. Han Young Kim, Tae Jung Kim, Lami Kang, Young-Ju Kim, Min Kyoung Kang, Jonghoon Kim, Ju Hee Ryu, Taeghwan Hyeon, Byung-Woo Yoon, Sang-Bae Ko, Byung-Soo Kim. Mesenchymal stem cell-derived magnetic extracellular nanovesicles for targeting and treatment of ischemic stroke// Biomaterials. –2020. –P.243.
12. S.L. Dholakiya et al. Protective effect of diosmin on LPS-induced apoptosis in PC12 cells and inhibition of TNF-alpha expression//Toxicol. –2011. –P.273-274.
13. B. Zhang et al. Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway//Cytotherapy. –2018. –P. 687-696.
14. G.H. Li et al. Bone marrow mesenchymal stem cell therapy in ischemic stroke: mechanisms of action and treatment optimization strategies//Neural Regen Res. –2016. –P.377–379.
15. Y. Gu et al. Mesenchymal stem cells suppress neuronal apoptosis and decrease IL-10 release via the TLR2/NF kappa B pathway in rats with hypoxic-ischemic brain damage//Mol. Brain. –2015. –P.428-434
16. Bronckaers, A, Hilkens, P, Martens, W, Gervois, P, Ratajczak, J, Struys, T, Lambrechts, I. Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis//Pharmacol Ther. –2014. –143(2). –P.181–196.
17. Matsuda-Hashii, Y, Takai, K, Ohta, H, Fujisaki, H, Tokimasa, S, Osugi, Y, Ozono, K, Matsumoto, K, Nakamura, T, Hara, J. Hepatocyte growth factor plays roles in the induction and autocrine maintenance of bone marrow stromal cell IL-11, SDF-1 alpha, and stem cell factor//Exp Hematol. –2004. –32(10). –P.955–961.
18. Lin, YC, Ko, TL, Shih, YH, Lin, MY, Fu, TW, Hsiao, HS, Hsu, JY, Fu, YS. Human umbilical mesenchymal stem cells promote recovery after ischemic stroke//Stroke. – 2011. –42(7). –P.2045–2053.
19. Wang, J, Fu, X, Jiang, C, Yu, L, Wang, M, Han, W, Liu, L, Wang, J. Bone marrow mononuclear cell



- transplantation promotes therapeutic angiogenesis via upregulation of the VEGF-VEGFR2 signaling pathway in a rat model of vascular dementia//Behav Brain Res. – 2014. – 265. –P.171–180.
20. Du, S, Guan, J, Mao, G, Liu, Y, Ma, S, Bao, X, Gao, J, Feng, M, Li, G, Ma, W, Yang, Y, Zhao, RC, Wang, R. Intra-arterial delivery of human bone marrow mesenchymal stem cells is a safe and effective way to treat cerebral ischemia in rats//Cell Transplant. – 2014. –23(1). –P.73–82.
21. Yuan Chunhua, Cui Zhenzhen, Wu De. Meta-analysis of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of ischemic stroke//Chinese Journal of Tissue Engineering Research. – 2021. – 25(31). –P. 5018-5024.
22. S. Ishibashi, M. Sakaguchi, and H. Mizusawa, «Human neural stem/progenitor cells, expanded in long-term neurosphere culture, promote functional recovery after focal ischemia in Mongolian gerbils»// Journal of Neuroscience Research. –2014. – 2. –P.215–223.
21. Yuan Chunhua, Cui Zhenzhen, Wu De. Meta-analysis of autologous bone marrow mes-

*М. Б. Асқаров (м. ғ. д.), а. м. Ганина*

*«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, іргелі және қолданбалы медицина институты, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан*

## **ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТЫ ЕМДЕУДЕ СҮЙЕК КЕМІГІНІҢ МЕЗЕНХИМАЛЫҚ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРЫН ҚОЛДАНУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ**

Бұл мақалада жеткізу жолдары, регенерация тиімділігі және *in vivo* сыйымдылықты оңтайландыру сияқты тақырыптарға назар аудара отырып, мидың ишемиялық жарақатынан кейін аутологиялық сүйек кемігінің дің жасушаларының қолданбалары қарастырылады. Мидың ишемиялық зақымдануында, әсіресе инсульттан немесе жүрек тоқтағаннан кейін дің жасушалары терапиясын қолдану туралы жаңа деректер іздестірілді. Мидың ишемиялық зақымдануын емдеуге қосымша түсінік беретін немесе ықтимал үлес қосатын басқа зерттеулер де қамтылған.

Зерттеулер мидың ишемиялық жарақатынан кейін дің жасушаларын пайдалану өсу факторын босату, гематоэнцефалдық бөгеттің тұтастығын қорғау және ишемиялық зақымдануды жеңілдету үшін экзосомаларды шығаруға мүмкіндік беру арқылы паракриндік әсер ететінін көрсетті.

Клиникалық зерттеулерде мидың ишемиялық зақымдануын емдеу үшін дің жасушаларын пайдалану зерттелуде; дегенмен, өсіп келе жатқан клиникаға дейінгі дәлелдер дің жасушалары қабыну фенотиптерінің басылуына және жарақаттан кейін регенерацияға ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді. Қауіпсіздік пен емдік әсерлер дің жасушаларын мидың ишемиялық жарақаты бар науқастар үшін тиімді терапевтік агент етеді.

**Негізгі сөздер:** ишемиялық инсульт, мезенхималық дің жасушалары, эндогендік нейрогенез.

*M.B. Askarov (D. Med. Sci), A.M. Ganina*

*JSC "National Scientific Medical Center", Institute of Fundamental and Applied Medicine, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

## **PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF MESENCHYMAL BONE MARROW STEM CELLS IN THE THERAPY OF ISCHEMIC STROKE**

This article describes the use of autologous bone marrow stem cells after ischemic brain injury, focusing on topics such as delivery routes, regeneration efficiency, and *in vivo* capacity optimization. We analyzed new data on the use of stem cell therapy for ischemic brain damage, especially after a stroke or cardiac arrest. Other



studies providing further insight or potential contribution to the treatment of ischemic brain injury were also included.

Studies have shown that the use of stem cells after ischemic brain injury has paracrine effects by releasing growth factor, protecting the integrity of the blood-brain barrier, and allowing the release of exosomes to mitigate ischemic injury.

The use of stem cells to treat ischemic brain injury in clinical trials is under investigation; however, a growing body of preclinical evidence suggests that stem cells may contribute to the suppression of inflammatory phenotypes and regeneration after injury. The safety and therapeutic effects make stem cells an effective therapeutic agent for patients with ischemic brain injury.

**Key words:** ischemic stroke, mesenchymal stem cells, endogenous neurogenesis.

**УДК 614.72**

Т.М. Аюбаев<sup>1</sup>, Б.Б. Оразалиев<sup>1</sup>, А.Г. Сахипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г.Нур-Султан, Казахстан

## **ЗАГРЯЗНЕННЫЙ ВОЗДУХ – ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНСУЛЬТА**

*В статье представлен анализ особенностей влияния загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения. Показано, что в настоящее время обусловлено повышение как уровня загрязнения воздуха, так и его негативное влияние на здоровье человека. Инсульт, как и инфаркт миокарда, теперь ассоциируется с загрязнением воздуха. На основании собранных данных и литературных источников сделан вывод о наличии взаимосвязи между инсультом и загрязнением воздуха. Осуществлена попытка понять природу биологических механизмов, объясняющих связь между экспозицией загрязнителями воздуха и риском инсульта. Наиболее токсичными из загрязняющих веществ являются взвешенные частицы. Пациенты, у которых присутствуют классические нейрососудистые факторы риска, а также пациенты, уже пережившие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, подвергаются риску инсульта, вызванного загрязнением воздуха. Загрязнение воздуха является серьезным модифицируемым фактором риска инсульта, безмолвным убийцей, вызывающим инсульт. Необходимо учитывать этот новый нейрососудистый фактор риска при разработке политики в области здравоохранения.*

**Ключевые слова:** инсульт, экология, загрязнение воздуха, профилактика, заболеваемость, смертность, взвешенные частицы.

Загрязнение атмосферного воздуха наносит огромный вред здоровью и вызывает инсульт, сердечно-сосудистые болезни, хронические обструктивные болезни легких, рак легких, а также пневмонию у детей. Загрязненный воздух – один из главных факторов риска возникновения неинфекционных болезней. Большинство людей на планете дышат воздухом, уровень загрязнения которого превышает допустимые нормы, а это ведет к серьезному ухудшению здоровья и повальной гибели населения. От загрязнения воздуха в наибольшей степени страдают самые бедные и маргинализованные слои населения. Ухудшение качества воздуха связано с транспортом, промышленными предприятиями и выработкой энергии. Но многие не могут чувствовать себя в безопасности и в собственных домах, где дышат загрязненным воздухом из-за того, что используют для приготовления пищи и обогрева своих домов традиционные источники энергии, используют дрова, уголь или другие виды твердого топлива [1].

Нарушение церебрального кровообращения, приводящее к поражению головного мозга — инсульт — является одной из основных причин заболеваемости, инвалидности и смертности во мно-

гих странах. Необратимые последствия инсульта настолько велики, что повышение эффективности его профилактики становится одной из важнейших задач, стоящих перед современной медициной. Как известно, техногенное загрязнение атмосферного воздуха отягощает существующую патологию сердечно-сосудистой системы (ССС) и является фактором риска развития инсульта. Из всех загрязняющих атмосферу веществ антропогенного происхождения, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) населения и функциональное состояние ССС, наиболее активно изучаются в настоящее время взвешенные частицы, т.е. все твердые и жидкие вещества малого размера, содержащиеся в воздухе в виде аэрозоля, которые в англоязычной литературе принято называть строительством, транспортные выхлопы, дорожная пыль, продукты горения дерева, угля и других материалов, отличаются по составу, и оказывают различное влияние на здоровье человека [1,2].

Как известно, загрязнение воздуха - это комплексное явление, вызываемое присутствием в атмосферном воздухе загрязняющих веществ из различных источников. Загрязнение атмосферного воздуха возникает вследствие присутствия



в нем взвешенных частиц (PM - particulate matter), включающий смесь твердых и жидких частиц, находящихся в воздухе во взвешенном состоянии и газообразных загрязнителей, таких как диоксид серы (SO<sub>2</sub>), озон (O<sub>3</sub>), диоксид азота (NO<sub>2</sub>) и оксид углерода (CO). Сжигание топлива, транспортные потоки, отопление промышленных и жилых зданий углем, нефтью или дровами являются основными источниками частиц PM и SO<sub>2</sub>. Дизельные двигатели выбрасывают большие объемы наночастиц, NO<sub>2</sub> и CO, в то время как O<sub>3</sub> выделяется в результате фотохимических реакций [3,4].

Итак, можно рассмотреть проникающую способность PM в организм человека. На проникающую способность PM влияет размер частиц вещества. Крупнодисперсные частицы с аэродинамическим диаметром 2,5-10 мкм (PM<sub>10</sub>) достигают бронхов и могут накапливаться в тканях легких; мелкодисперсные — 0,1-2,5 мкм (PM<sub>2,5</sub>) — могут достигать бронхиол и альвеол; ультрамелкодисперсные с размером частиц 0,1- 0,001 мкм (PM<sub>0,1</sub>) проникают в кровоток и далее могут попасть в любую ткань организма. Также выделяют грубую фракцию PM<sub>2,5-10</sub>, которая составляет основную часть, в частности, дорожно-транспортной пыли. Химический состав PM зависит от многочисленных факторов: географических, метеорологических, особенностей источников их происхождения. Обычно PM включают в себя неорганические компоненты, элементарный и органический углерод, биологические компоненты — бактерии, споры и пыльцу растений. Металлы — железо, свинец, ртуть, кадмий, серебро, никель, хром, ванадий, марганец и медь, часто определяются в PM. На основании анализа многочисленных литературных данных можно сделать заключение, что из всех перечисленных выше фракций PM наиболее агрессивным действием по отношению к ССС обладают PM<sub>0,1</sub> и PM<sub>2,5</sub> (мелкодисперсные и ультрамелкодисперсные). Причем большему риску инсульта по сравнению со здоровыми и молодыми людьми подвержены пожилые люди и люди с ССЗ [5,6].

Долговременное воздействие мельчайших и ультрамелких частиц, может вызывать инсульт через различные механизмы: окислительный стресс, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию сосудов, повышение активности симпатической нервной системы, сопровождающееся вазоконстрикцией, повышением кровяного давления, ишемией и риском тромбоза сосудов [1]. Особенно вредны PM, содержащие металлы с пе-

ременной валентностью (редоксактивные). Железо, медь, хром, кобальт и др. могут способствовать возникновению активных радикалов оксидов кислорода и азота в биологических системах. Нарушение гомеостаза ионов металлов с переменной валентностью ведет к окислительному стрессу, повреждению ДНК, липидной перекиссации, модификации белков и другим нарушениям, способствующим возникновению многих болезней, в т.ч. цереброваскулярных. Редокснеактивные металлы такие, как кадмий, мышьяк и свинец, оказывают токсическое действие, связывая сульфгидрильные группы белков и уменьшая запасы клеточного глутатиона [6].

Исследовали взаимосвязь воздействия PM<sub>2,5</sub> в окружающей среде со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у 565 477 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 71 года по данным исследования диеты и здоровья Национального института здоровья в США. В течение 7,5 x 10<sup>6</sup> человеко-лет наблюдения с использованием Национального индекса смертности было установлено 41 286 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе 23 328 смертей от ишемической болезни сердца и 5894 смертей от инсульта [7].

В Китае было проведено крупное исследование, в котором оценили воздействия PM<sub>10-2,5</sub> на госпитализацию по поводу ишемического инсульта. В период с января 2014 г. по декабрь 2016 г. провели национальный анализ временных рядов взаимосвязей между ежедневными концентрациями PM<sub>10-2,5</sub> и ежедневными госпитализациями по поводу ишемического инсульта. Это общенациональное исследование Китая представило убедительные доказательства краткосрочной связи между воздействием PM<sub>10-2,5</sub> и увеличением числа госпитализаций по поводу ишемического инсульта [8].

Опубликованы результаты метаанализа, куда вошли семь когортных исследований с участием более 6 миллионов человек и 37 667 конечных точек (заболеваемость или смертность от геморрагического инсульта). В результате данного метаанализа доказано, что уровень атмосферного PM<sub>2,5</sub> в значительной степени связан с риском геморрагического инсульта, следовательно, может быть потенциальным фактором риска возникновения геморрагического инсульта [9].

Итак, выяснено, что факторы внешней среды, такие как PM, оказывают сильное влияние на вероятность возникновения инсульта. Поэтому неудивительно, что одной из мер профилактики



развития инсульта является реализация программ по снижению содержания опасных взвешенных частиц РМ в воздухе.

Благодаря анализу эпидемиологических и экспериментальных исследований, в окружающей среде обнаружен еще один модифицируемый фактор риска развития инсульта – загрязнение атмосферного воздуха. Меры, направленные на снижение загрязнения воздуха РМ до допустимых уровней в городах, являются также мерами профилактики ССЗ и острых нарушений мозгового кровообращения [10,11]. Оценка индивидуального риска развития инсульта и возможность снижения его частоты определяют суть современной стратегии высокого риска в профилактических программах. Повсеместное внедрение наиболее оптимальных мер по снижению уровня воздействия на организм человека РМ в перспективе

позволит значительно снизить уровень смертности от инсульта. Новые механизмы должны включать эффективные стратегии, внедряемые в сфере здравоохранения.

Вместе с тем, существует острая необходимость изучения влияния загрязнения воздуха на эпидемиологические показатели инсульта для выработки методов первичной профилактики. В этом плане особый интерес представляет улучшение экологической обстановки – это верный путь к первичной профилактике инсульта. Только сочетание первичной и вторичной профилактики среди населения позволит уменьшить заболеваемость и смертность от инсультов. Также, есть необходимость вести региональную статистику о количестве случаев заболевания населения инсультом, связанных непосредственно с загрязнением окружающей среды.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Табакаев М. В., Артамонова Г. В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди городского населения // Вестник РАМН. – 2014. – №3–4. – С. 55–60. [Tabakaev M.V., Artamonova G.V. Vliyanie zagryazneniya atmosfornogo vozduha na rasprostranennost serdechno-sosudistykh zabolevanii sredi gorodskogo naseleniya (Influence of atmospheric air pollution by suspended substances on the prevalence of cardiovascular diseases among the urban population) // Vestnic RAMN. – 2014. – 3–4. – P. 55–60. In Russian]
2. Graber M., Mohr S., Baptiste L. et al. Air pollution and stroke. A new modifiable risk factor is in the air // Revue Neurologique. – 2019. – 175(10). – P. 619–624.
3. Lee K.K., Miller M.R., Shah A.D. Air pollution and stroke // Journal of Stroke. – 2018. – 20(1). – P. 2–11.
4. Sarnat SE, Winquist A, Schauer JJ, et al. Fine particulate matter components and emergency department visits for cardiovascular and respiratory diseases in the St. Louis, Missouri-Illinois, Metropolitan Area // Environ. Health Perspect. – 2015. – 123. – P. 437–44.
5. Колпакова А.Ф. О связи между инсультом и загрязнением воздуха взвешенными частицами. Меры профилактики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – 16(1). – С. – 96–99. [Colpacova A.F. O svyazi mezhdu insultom i zagryazneniem vozduha vzveshennymi chasticami. Mery prophylactici (On the relationship between stroke and air pollution by suspended particles. Preventive measures) // Cardiovasculyarnaya terapia i prophylactica. – 2017. – 16(1). – P. – 96–99. In Russian].
6. Brauer M, Freedman G, Frostad J, et al. Ambient Air Pollution Exposure Estimation for the Global Burden of Disease 2013 // Env Sci Technol. – 2016. – 50(1). – P. 79–88.
7. Hayes RB, Lim C, Zhang Y, Cromar K, Shao Y, Reynolds HR, Silverman DT, Jones RR, Park Y, Jerrett M, Ahn J, Thurston GD. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality // Int J Epidemiol. – 2020. – 49(1). – P. 25–35.
8. Tian Y, Liu H, Xiang X, Zhao Z, Juan J, Li M, Song J, Cao Y, Wu Y, Wang X, Chen L, Wei C, Gao P, Hu Y. Ambient Coarse Particulate Matter and Hospital Admissions for Ischemic Stroke // Stroke. – 2019. – 50(4). – P. 813–819.
9. Zhao K, Li J, Du C, Zhang Q, Guo Y, Yang M. Ambient fine particulate matter of diameter  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  and risk of hemorrhagic stroke: a systemic review and meta-analysis of cohort studies // Environ Sci Pollut Res Int. – 2021. – 28(17). – P. 20970–20980.



10. Широков Е.А. Снижение индивидуального риска инсульта: принцип диссипации рисков. Неврология. – 2015. – 16. – С. 326-8. [Shirokov E.A. Snizhenie individualnogo riska insulta: princip dissipacii riskov (Reduction in the individual risk of the stroke: the principle of the dissipation of risks) // Neurologia. – 2015. – 16. – P. 326-8. In Russian]
11. Широков Е.А. Идеология современной системы профилактики инсульта. Клиническая медицина. – 2014. – 3. – С. 5–9. [Shirokov E.A. Ideologiya sovremennoi sistemy prophilactiki insulta (Ideology of the contemporary system of the stroke prevention) // Clin Med. – 2014. – 3. – P. 5–9. In Russian].

*Т. М. Аюбаев<sup>1</sup>, Б. Б. Оразалиев<sup>1</sup>, А.Г. Сахинова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## ЛАСТАНҒАН АУА ИНСУЛЬТ ҚАУПІНІҢ ФАКТОРЛАРЫНЫҢ БІРІ БОЛЫП ТАБЫЛАДЫ

Мақалада атмосфералық ауаның ластануының халық денсаулығына әсер ету ерекшеліктеріне талдау жасалған. Қазіргі уақытта ауаның ластану деңгейінің де, оның адам денсаулығына теріс әсерінің де артуы анықталды. Инсульт, миокард инфарктісі сияқты, қазір ауаның ластануымен байланысты. Жиналған мәліметтер мен әдеби дереккөздерге сүйене отырып, инсульт пен ауаның ластануы арасындағы байланыстың болуы туралы қорытынды жасалды. Ауаны ластанушы заттардың әсер етуі мен инсульт қаупі арасындағы байланысты түсіндіретін биологиялық механизмдердің табиғатын түсінуге әрекет жасалды. Ластанушы заттардың ішіндегі ең улы заттар-тоқтатылған бөлшектер. Классикалық тамырлы қауіп факторлары бар пациенттер, сондай-ақ инсульттан немесе қысқа мерзімді ишемиялық соққыдан аман қалған пациенттер ауаның ластануынан болатын инсульт қаупіне ұшырайды. Ауаның ластануы-инсульттің қауіпті факторы, инсультті тудыратын үнсіз өлтіруші. Денсаулық сақтау саласындағы саясатты әзірлеу кезінде осы жаңа нейро-тамырлы қауіп факторын ескеру қажет.

**Негізгі сөздер:** инсульт, экология, ауаның ластануы, алдын-алу, ауру, өлім, тоқтатылған бөлшектер.

*T.M. Ayubaev<sup>1</sup>, B.B. Orazaliev<sup>1</sup>, A.G. Sakhipova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> RSE on PCV "Hospital of the Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> JSC "National Center of Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## POLLUTED AIR IS ONE OF THE RISK FACTORS FOR STROKE

The article presents an analysis of the peculiarities of the influence of atmospheric air pollution on the health of the population. It is shown that at present the increase in both the level of air pollution and its negative impact on human health is caused. Stroke, like myocardial infarction, is now associated with air pollution. Based on the collected data and literature sources, it is concluded that there is a relationship between stroke and air pollution. An attempt has been made to understand the nature of biological mechanisms that explain the relationship between exposure to air pollutants and the risk of stroke. The most toxic of the pollutants are suspended particles. Patients who have classic neurovascular risk factors, as well as patients who have already experienced a stroke or a short-term ischemic stroke, are at risk of stroke caused by air pollution. Air pollution is a serious modifiable risk factor for stroke, a silent killer causing stroke. It is necessary to take into account this new neurovascular risk factor when developing health policy.

**Keywords:** stroke, ecology, air pollution, prevention, morbidity, mortality, particulate matter.

## УДК 614.2

Е.Б. Адильбеков<sup>1</sup>, С.Г. Медуханова<sup>1</sup>, А.Г. Сахипова<sup>1</sup>, Д.А. Карибаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г.Нур-Султан, Казахстан

## ФИНАНСИРОВАНИЕ НА НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, В ЧАСТНОСТИ, НА ИНСУЛЬТ В РК

Во всем мире расходы на здравоохранение имеют огромное значение для государств так как является национальной прерогативой для обеспечения хорошего здоровья граждан. Заболевания от неинфекционных заболеваний в том числе сердечно-сосудистые, онкологические, хронические респираторные, а также диабет и психические расстройства, являются ведущими причинами смертности во всем мире.

Вышеперечисленные заболевания являются основной причиной смерти во всем мире и влекут за собой огромные издержки, выходящие за рамки здоровья, поскольку они загоняют людей в нищету, лишают их достойной жизни. Каждый год НИЗ уносят жизни 40 миллионов человек, многие из которых умирают значительно младше 70 лет.

Инсульт входит в состав сердечно-сосудистых заболеваний и является одной из лидирующих причин смертности населения и инвалидизации. В 2019 году 12,2 миллиона человек во всем мире перенесли инсульт, из них 6,6 миллиона умерли. Это делает инсульт второй по значимости причиной смерти в мире. Более 100 миллионов человек во всем мире пережили и живут с последствиями инсульта.

**Ключевые слова:** инсульт, неинфекционные заболевания, НИЗ, расходы на здравоохранение, DALY.

Одним из целевых индикаторов государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы является снижение уровня риска преждевременной смертности от 30 до 70 лет от сердечно-сосудистых, онкологических, хронических респираторных заболеваний и диабета до 15,43%. При этом с учетом ОСМС новая модель финансирования отрасли здравоохранения будет доведена до 5% от ВВП к 2024 году. Согласно вышеупомянутой программы объем государственных расходов на здравоохранение к государственному бюджету поднимется с 9,3% в 2019 году до 13,1% к 2024 году [1].

Текущие расходы на здравоохранение (далее - ТРЗ) на душу населения в 2018 составили 276 долл. США или 92 736 тенге. Данный показатель значительно ниже среднего в странах ОЭСР - 3 683 долл. США. Как видно из Таблицы 1.1. среди выбранных стран максимальный показатель отмечен в США – 10624 долл. США и минимальный - в Кыргызстане - 86 долл. США. Что касается азиатских стран с высоким экономическим развитием, таких как Южная Корея и Сингапур расходы не превышают 3000 долл. США, в соседней Российской Федерации расходы на душу населения превосходят аналогичный показатель в Казахстане и составляют 609 долл. США [1].

Таблица 1.1 - Текущие расходы на здравоохранение на душу населения в выбранных странах в долларах США\$

Страны	2014г.	2015г.	2016г.	2017г.	2018г.
США	9024	9491	9878	10210	10624
Великобритания	4741	4473	4066	3979	4315
Сингапур	2206	2303	2476	2619	2824
Южная Корея	1899	1919	2034	2259	2543

Объединенные Арабские Эмираты	1588	1386	1298	1650	1817
Российская Федерация	738	498	465	580	609
Казахстан	381	319	263	282	276
Азербайджан	267	227	157	155	166
Кыргызстан	94	80	72	77	86

С целью устойчивого функционирования системы здравоохранения стран, при бюджетном финансировании, ВОЗ рекомендует 6-8% от ВВП в развитых государствах и не менее 5% ВВП в развивающихся странах как минимальные расходы на здравоохранение.

В Казахстане общие расходы на здравоохранение (без учета капитальных расходов) в 2019 году составили 2 054 млрд. тенге, по сравнению с 1 885,1 млрд тенге в 2018 году. Так общие расходы на здравоохранение в 2019 году составили 2,9% от ВВП см. График 1.1.

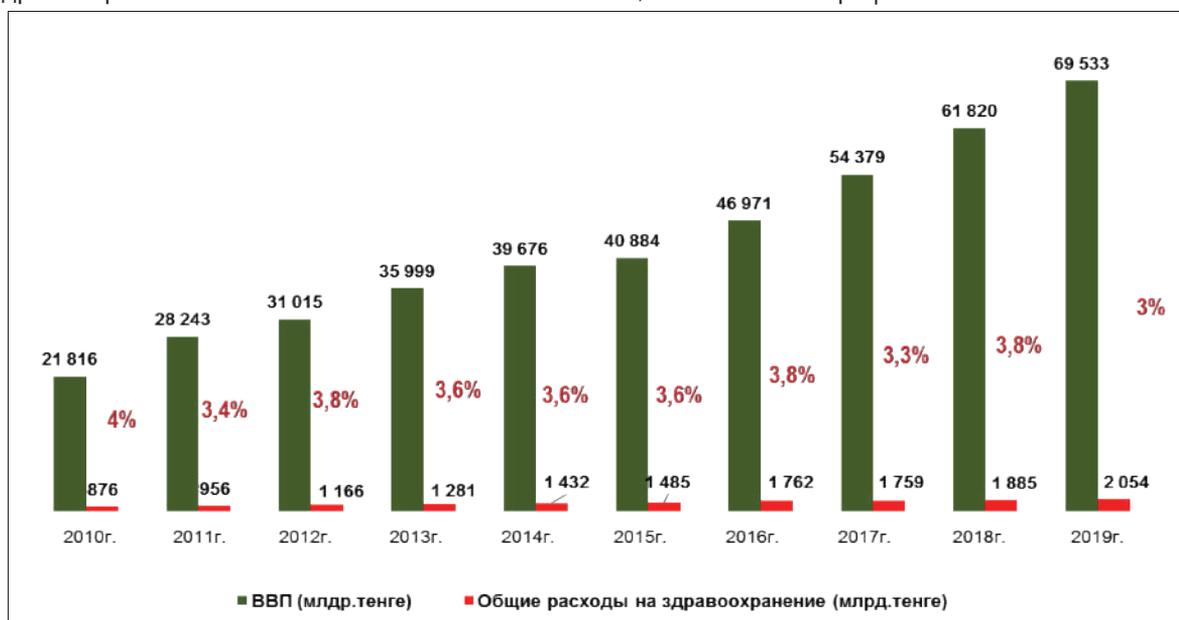


График 1.1 - Общие расходы на здравоохранение

Источник: Национальные счета здравоохранения Республики Казахстан обзор расходов на здравоохранение за 2019 год.

С 2010 года доля расходов на здравоохранение к ВВП не превышает 4% и в 2019 году даже снизилась до 3% см. График 1.1. Согласно классификации услуг здравоохранения национального счета здравоохранения РК по системам счетов здравоохранения 2011 года и рекомендациям экспертов ОЭСР существует 8 основных категорий статей расходов здравоохранения. В 2016 г. в структуре текущих расходов на здравоохранение 61% за-

нимают непосредственно услуги лечения, 29,2 % направлялись на приобретение лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Таблица 1.2). Профилактические расходы обходятся 3,7% текущих расходов. На вспомогательные услуги направлялось 2,3% средств, и 1,6% на прочие медицинские услуги. Наконец, 1,4% расходовались в 2016 году на администрирование системы здравоохранения [1].

Таблица 1.2. - Структура услуг здравоохранения за 2016 год (в млн.тенге)

Статьи расходов по классификации услуг здравоохранения	Гос.средства	Частные средства	Всего	%ТРЗ
НС 1. Услуги лечения	755 701,6	225 303,8	980 984,6	61%

НС 2. Реабилитационное лечение	544,4	11285,7	11830,1	0,7%
НС 3. Долгосрочный медицинский уход	263,0	389,6	652,6	0,04%
НС 4. Вспомогательные услуги	36801	-	36801	2,3%
НС 5. Предоставление медицинских товаров	64248,9	404294	468542,9	29,2%
НС 6. Профилактические услуги	58736,3		58736,3	3,7%
НС 7. Администрирование, система здравоохранения и финансовое администрирование	16812,6	4848,4	21661	1,4%
НС 0. Прочие медицинские услуги	14930,7	10291,3	25222	1,6%
<b>ИТОГО</b>	<b>948038,4</b>	<b>656412,8</b>	<b>1604430,4</b>	<b>100%</b>

Источник: Национальные счета здравоохранения Республики Казахстан обзор расходов на здравоохранение за 2010-2016 годы.

«Услуги лечения» статья расходов которая поглощает львиную долю затрат, среди заболеваний на которые приходится 60% текущих расходов государства.

Неинфекционные заболевания имеют потенциально серьезные социально-экономические последствия в результате увеличения лиц с низким порогом прожиточного минимума и домашних хозяйств и препятствуют социальному и экономическому развитию. В мире в целом 70% смер-

тей приходится на хронические неинфекционные заболевания, это порядка 40 миллионов смертей в год [2,3].

В Казахстане по данным ВОЗ в 2019 году от НИЗ умерло 110 077 (79 214 – 149 800) человек, на 4,3% меньше чем 10 лет тому назад (в 2009 году 114 815). Из них 60 291 от ССЗ в 2019 году и 68 865 в 2009 году. За 10 лет смертность снизилась на 12,5% см. График 1.2 [4].

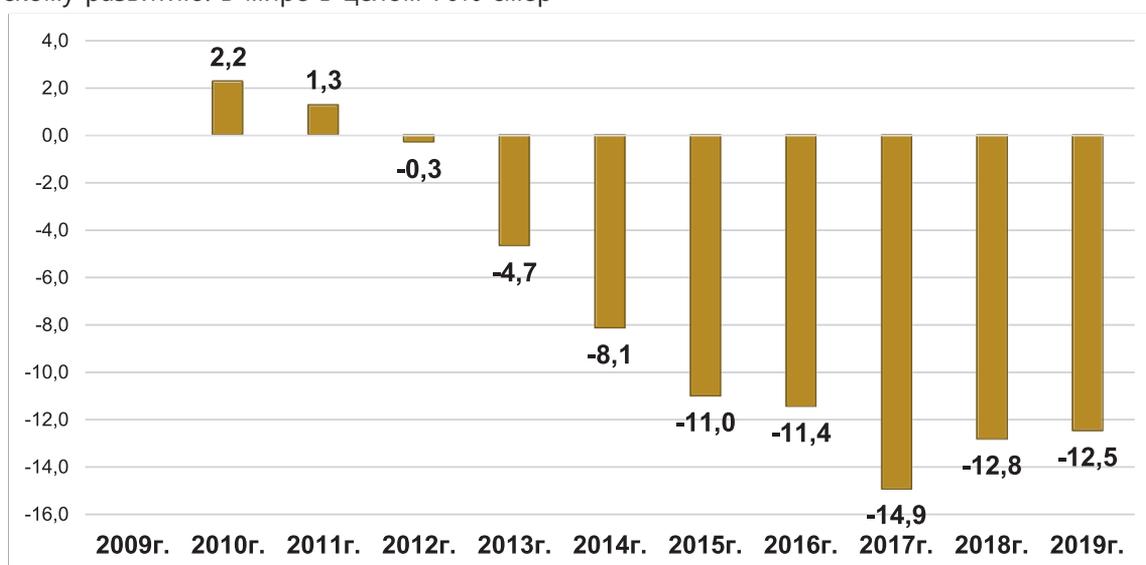


График 1.2 - Динамика смертности от ССЗ в Казахстане за 10 лет в сравнении к 2009 году

Почти 30% смертей, связанных с НИЗ, приходится на страны с низким уровнем дохода и возникают у людей в возрасте до 60 лет, тогда как в странах с высоким уровнем дохода эта доля составляет всего 13% [5].

Коморбидность (наличие нескольких хронических заболеваний у пациента) дополнительно усложняет оценку затрат на НИЗ, поскольку становится все труднее относить затраты на здравоохранение к разным НИЗ одного пациента. Не-

смотря на то, что данная проблема общественного здравоохранения очень сложна, амбициозная политика в области профилактических мероприятий может принести значительные выгоды. Так, Европейское проспективное исследование рака

и питания показывает, что, просто устранив четыре основных фактора риска, связанных с образом жизни, мы можем предотвратить 93% случаев диабета, 81% сердечно-сосудистых заболеваний, 50% случаев инсультов и 36% рака у людей в возрасте от 35 до 65 лет [6]. Инсульт является третьей ведущей причиной потерянных потенциальных лет жизни во всем мире и в 2013 году причиной примерно 6,4 миллиона смертей (11,8% всех смертей) был инсульт [7].

В 2017 году инсульт стал причиной 438 000 смертей в Европе (28 стран ЕС, Исландия, Израиль, Норвегия и Швейцария), что составляет 8% от общего числа смертей [7]. В период с 1990 по 2010 год заболеваемость ишемическим инсультом увеличилась на 37%, а заболеваемость геморрагическим инсультом увеличилось на 47%, тогда как общее количество смертей, связанных с ишемическим и геморрагическим инсультом, увеличилось примерно на 20% за тот же период [8].

Являясь одной из главных причин смертности и инвалидности, с точки зрения экономики инсульт также использует большое количество ресурсов здравоохранения и социальной помощи, согласно исследованиям J. Olesen и коллег 2012 года 8% от €798 миллиардов евро, затраченных на заболевания головного мозга, связаны с инсультом [9]. Такие же выводы сделали авторы исследования, проведенного в Финляндии в 2020 году: сумма, ежегодно затрачиваемая на лечение

пациентов с инсультом в Финляндии, составляет 7% от общих затрат на здравоохранение, и инсульт является одной из наиболее частых причин госпитализации [10].

В большинстве стран самые высокие расходы приходились на сердечно-сосудистые заболевания. От 12 до 16,5% общего бюджета здравоохранения расходуется только на это заболевание; доля расходов на другие НИЗ колеблется от 0,7 до 7,4% [11]. Расходы на пациентов с тяжелым инсультом почти на 40% выше по сравнению с пациентами с легким инсультом [12].

Согласно анализу, проведенного ВОЗ в Казахстане, 30% государственных расходов на здравоохранение приходятся на НИЗ: 13% на сердечно-сосудистые заболевания, 7% на рак, 6% на хронические респираторные заболевания и 4% на эндокринные и метаболические заболевания (в основном диабет). Общие расходы на здравоохранение по четырем основным НИЗ в 2017 году оцениваются в 0,3 трлн тенге. Ежегодный ущерб от НИЗ насчитывается в 2,3 трлн. тенге или 6 млн. долларов США.

Анализ экономического бремени НИЗ в 2017 году оценивает общие экономические потери для экономики в 2,3 триллиона тенге в год, что эквивалентно 4,5% ВВП страны в 2017 году. Общие финансовые потери из-за преждевременной смертности оцениваются в 1524,1 млрд тенге (Таблица 1.3) [13].

Таблица 1.3 - Экономический ущерб от НИЗ в Казахстане, 2017 г., млрд. тенге

Расходы	ССЗ	Онкологические заболевания	Эндокринные и метаболические заболевания (СД)	Хр. респираторные заболевания	Всего
<b>Прямые расходы</b>					
<b>Медицинские</b>					
Расходы государства	154,4	33,0	46,1	66,8	300,3
<b>Не медицинские</b>					
Выплаты по инвалидности	4,1	1,4	0,6	NA	6.1
Всего прямые расходы	158.5	34.4	46.7	66.8	306.4
<b>Непрямые расходы</b>					
Абсентеизм (временная нетрудоспособность)	11.3	NA	12.4	NA	23.7
Презентеизм (формальное присутствие)	47.6	NA	414.6	NA	462.2
Преждевременная смертность	908.8	476.7	23.1	115.6	1524.2

Итого косвенные затраты	967.8	476.7	450.0	115.6	2010.1
Общий ущерб	1126.3	511.1	496.7	182.4	2310.4

В Казахстане пролеченный случай с инсультом возмещается согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020 клинико-затратная группа геморрагический инсульт составляет 228 675,97 тенге и 169 766,47 тенге ишемический инсульт, или (курс 426,73 по состоянию на 19.05.21г.) 535,88 и 397,83 долларов США соответственно. По сравнению, в исследовании, проведенном в Великобритании в 2009 году один случай с инсультом стоил около 1,2 млн тенге [14]. В 2017 году в другом исследовании (не включая Шотландию) данная сумма увеличилась и составила около 6 млн тенге на одного пациента с инсультом [15]. Аналогичное исследование было проведено на базе Больницы скорой медицинской помощи г.Алматы в 2015 году, где авторы сравнили потраченные ресурсы на стационарное лечение одного пациента с инсультом. В результате, фактические затраты на базовое лечение пациента без оперативного вмешательства и без проведения специфического лечения составило 528 936 тенге [16].

В исследовании, проведенном в Российской Федерации в 2010 году прямые затраты на стационарное лечение на одного пациента с ишемическим инсультом составили 22,004 руб. (\$734,5), с геморрагическим инсультом - 32538 руб. (\$1085), с преходящим нарушением мозгового кровообращения – 14526 руб. (\$ 484), соответственно [17].

В 2016 году было проведено исследование, в котором указывалось, что глобальный риск инсульта на протяжении всей жизни в возрасте от 25 лет и старше составляет примерно 25% как среди мужчин, так и среди женщин. Есть географические различия в уровне развития риска инсульта в течение жизни, с самыми высокими рисками в Восточной Азии, Центральной Европе и Восточной Европе [18].

К 2025 году можно избежать почти 10 миллионов преждевременных смертей от НИЗ, если правительства стран сегодня решат внедрить рекомендации ВОЗ. Это предотвратит к 2030 году 17 миллионов случаев инсульта и сердечно-сосудистых болезней в беднейших странах и обеспечит экономический рост в размере 350 миллиардов долларов США. Каждый доллар США, вложенный в проверенные меры по борьбе с НИЗ, к 2030 году принесет прибыль не менее 7 долларов США [19].

Согласно проведенного анализа ВОЗ экономическая выгода будет наблюдаться уже на следующий год от момента внесенных инвестиции см. Рисунок 1.1. Также, авторы заявляют, что, потратив 1,27 долларов США на человека в год в странах с низким и ниже среднего уровнем дохода до 2030 года, возможно достичь положительных результатов. Так, можно спасти 1700 человек в день или 628 586 в год, предупредить свыше 17 миллиона случаев ишемической болезни сердца и инсультов [20,21].

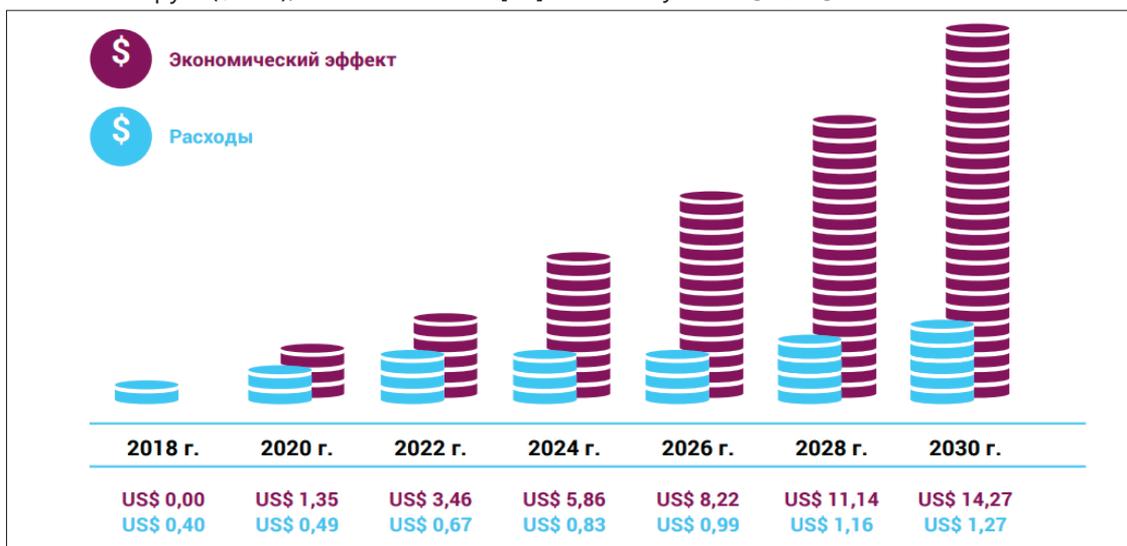


Рисунок 1.1 - Экономический эффект от применения пакета затратоэффективных мер на человека в год в странах с низким и уровнем доходов ниже среднего

Источник: «Спасение жизней, снижение затрат: стратегические меры борьбы с неинфекционными заболеваниями». Женева, Швейцария. Всемирная организация здравоохранения; 2018 (WHO/NMH/NVI/18.8). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

В Казахстане при принятии затратоэффективных мероприятия рекомендованных ВОЗ означало бы улучшение показателей здоровья. Наибольший эффект будет иметь осуществление пакета мер, направленных на снижение потребления

соли (164 271 спасенных жизней); пакет мер борьбы против табака (71 130) и пакет мер, направленных на повышение уровней физической активности (58 397) см. Таблица 1.4.

Таблица 1.4 - Предполагаемое улучшение показателей здоровья за 15-летний период.

Мероприятия по вмешательствам	Число предотвращенных инсультов	Число предотвращенных заболеваний ишемической болезнью сердца	Число предотвращенных смертей	Добавленные годы здоровой жизни
Клинические вмешательства по лечению ССЗ и диабета	6001	5 188	43 327	146 578
Меры борьбы против табака	16 891	20 482	71 130	258 113
Меры, направленные на сокращение вредного употребления алкоголя	5 343	4 067	57 872	132 118
Меры, направленные на повышение уровн физической активности	5 505	4 863	58 397	136 601
Меры, направленные на снижение потребления соли	125 661	122 010	164 271	1 173 866

Таблица адаптирована с Preventon and control of noncommunicable diseases in Kazakhstan The case for investment. World Health Organizaton 2019.

Также, из-за НИЗ во всем мире наблюдается снижение численности трудовых ресурсов и производительности труда. К ним относятся преждевременная смертность, сокращение числа отработанных дней (временная нетрудоспособность) и снижение производительности труда при формальном присутствии на работе (формальное присутствие). Реализация всех вышеупомянутых 5 мероприятий окажет положительный эффект виде увеличения числа лет здоровой жизни граждан (более 1 млн годов здоровой жизни), что в свою очередь способствует экономическому эффекту.

Наибольший положительный эффект на производительность труда окажет снижение смертности (83,5% общего роста производительности);

за ней следует сокращение числа дней формального присутствия (8,7%) и временной нетрудоспособности (7,8%). Осуществление пакетов мер и клинических вмешательств по лечению ССЗ и диабета в первичной медико-санитарной помощи за 15-летний период позволит обеспечить чистую текущую стоимость в 5,89 трлн. тенге за счет прироста производительности труда (что эквивалентно 11,3% ВВП Казахстана за 2017 год) [21,22].

Сравнение DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) по причине инсульта среди выбранных стран показало, что среди стран Центральной Азии потерянные годы жизни по нетрудоспособности Казахстане занимает 2-е место после Туркменистана и составило 2785 см. График 1.3.

Будучи единицей анализа для измерения относительной величины потерь здорового образа

жизни, связанных с различными причинами заболеваний и травм один DALY представляет собой

потерю, эквивалентную одному году полного здоровья.

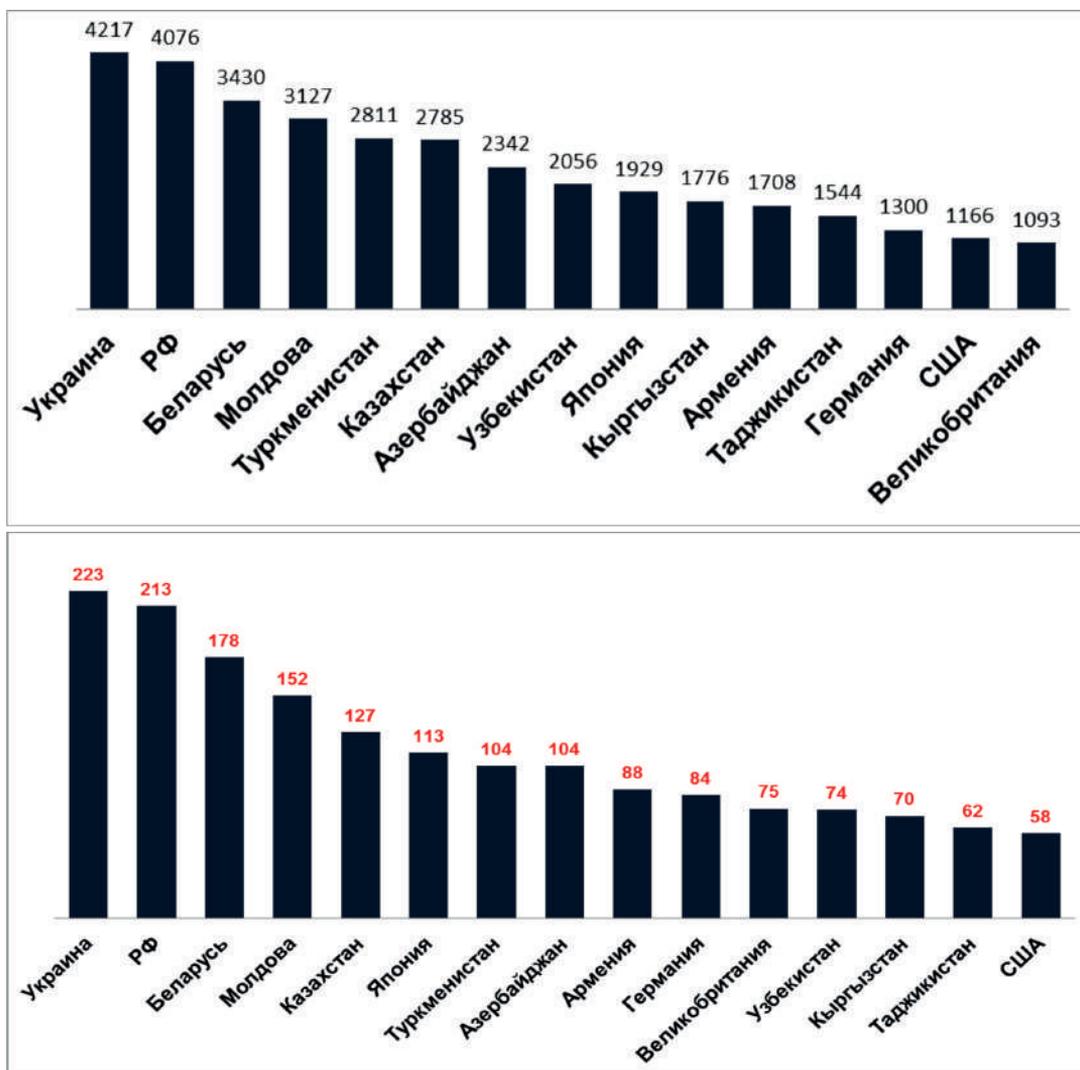


График 1.3 - (А) Показатель DALY и (Б) смертность на 100 000 человек вследствие инсульта для отдельных стран Содружества Независимых Государств (СНГ) и стран с высоким уровнем доходов (2019 г.).

Источник: данные, полученные из Global Health Data Exchange. <http://ghdx.healthdata.org/>

В 2017 году было зарегистрировано 11,9 миллиона новых случаев инсульта (95% CI 11,1–12,8), и распространённость составила 104,2 миллиона (98,6–110,2), 6,2 миллиона летальных случаев инсульта (6,0–6,3) и 132,1 миллиона случаев DALY, связанных с инсультом (126,5–137,4). Хотя частота, распространённости, смертности и показатели DALY снизились с 1990 по 2017 год, абсолютное число людей, у которых развился новый инсульт, умерли, выжили или остались инвалидами от инсульта, почти удвоилось [23].

Общая заболеваемость населения Республики Казахстан по болезни системы кровообращения, за последние 20 лет увеличилась почти в три

раза. Хорошее здоровье имеет базовую ценность, также по-разному влияет на темпы и характер социально-экономического развития. На макроэкономическом уровне хорошее здоровье увеличивает производительность труда и снижает количество прогулов; увеличивает образовательные навыки и отдачу от инвестиций в образование; и сокращает или откладывает использование медицинских ресурсов, освобождая финансовое пространство для других целей. На уровне домохозяйства хорошее здоровье - и хорошая система здравоохранения - помогают людям максимально раскрыть свой человеческий потенциал; избежать финансовых затруднений, а значит нищеты; разо-

рвать межпоколенческий цикл плохого здоровья матери, задержки роста и снижения продуктивности детей и, как следствие, бедности.

Несомненно, нынешнее состояние службы нуждается в улучшении и модернизации. Все еще

многое нужно изучить и внедрить, однако, ясно одно - что расходы на здравоохранение и снижение заболеваемости и смертности от предотвратимых болезней является одной из важных прерогатив любого государства.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Национальные счета здравоохранения Республики Казахстан обзор расходов на здравоохранение за 2010-2016 годы. Министерство здравоохранения Республики Казахстан РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Астана 2017г. [Natsional'nyye scheta zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan obzor raskhodov na zdavookhraneniye za 2010-2016 gody. Ministerstvo zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan RGP na PKHV «Respublikanskiy tsentr razvitiya zdavookhraneniya» Astana (National health accounts of the Republic of Kazakhstan review of health expenditures for 2010-2016. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan RSE on REM "Republican Center for Health Development" Astana 2017)] (in Russian).
2. GBD 2015 Risk Factors Collaborators: Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. - 2015. - Lancet. - 2016. - 388(10053). - P. 1659-1724.
3. WHO. Global Health Observatory Data. NCD mortality and morbidity. - 2018. -[http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/en/](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/) (accessed May 2022).
4. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. // World Health Organization. - 2018. - License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Vandenberghe D., Albrecht J.: The financial burden of non-communicable diseases in the European Union: a systematic review // Eur J Public Health. - 2020. - 1;30(4). - P. 833-839.
6. Kim AS., Cahill E., Cheng NT.: Global Stroke Belt: Geographic Variation in Stroke Burden Worldwide // Stroke. - 2015. - 46(12). - P. 3564-3570.
7. Luengo-Fernandez R., Violato M., Candio P., Leal J.: Economic burden of stroke across Europe: a population-based cost analysis // Eur Stroke J. - 2019. - 5. - P. 17–25.
8. Krishnamurthi RV., Feigin VL., Forouzanfar MH., Mensah GA., Connor M., Bennett DA., et al.: Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: Findings from the global burden of disease study 2010 // Lancet Glob Health. - 2013. - 1. - P. e259–281.
9. Olesen J., Gustavsson A., Svensson M., et al.: The economic cost of brain disorders in Europe // Eur J Neurol. - 2012. - 19. - P. 155–162.
10. Puumalainen A., Elonheimo O., Brommels M., Costs structure of the inpatient ischemic stroke treatment using an exact costing method // Heliyon. - 2020. - 6 (6) e04264. - P. 2405-8440.
11. Muka T., Imo D, Jaspers L., Colpani V., Chaker L., van der Lee SJ., Mendis S., Chowdhury R., Bramer WM., Falla A., Pazoki R., Franco OH. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review // Eur J Epidemiol. - 2015. - 30(4). - P. 251-77.
12. Claesson L., Gosman-Hedstrom G., Johannesson M., Fagerberg B., Blomstrand C. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum: a 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients—the Goteborg 70? Stroke study // Stroke. - 2000. - 31(11). - P. 2569–2577.
13. Prevention and control of noncommunicable diseases in Kazakhstan The case for investment. World Health Organization. - 2019. - P. 1-35.
14. Saka O., McGuire A., Wolfe C.: Cost of stroke in the United Kingdom. Age Ageing // 2009. - 38(1). - P. 27-32.
15. Xu XM., Vestesson E., Paley L., Desikan A., Wonderling D., Hoffman A., Wolfe CD., Rudd AG., Bray BD.: The economic burden of stroke care in England, Wales and Northern Ireland: Using a national stroke register to estimate and report patient-level health economic outcomes in stroke // Eur Stroke J. - 2018. - 3(1). - P. 82-91.
16. Г.Ж. Капанова., Л.Б. Аяганова., Г.К. Сарыбаева., С.Б. Калмаханов., Ж.Д. Тулеков Клинико-затратные группы (КЗГ) как новый метод

- возмещения оплаты стационарной помощи при ишемических инсультах // Вестник КазНМУ. - 2017. - №1. - P. 543-548. [G.Zh. Kapanova, L.B. Ayaganova, G.K. Sarybayeva, S.B. Kalmakhanov, Zh.D.Tulekov Kliniko-zatratnyye gruppy (KZG) kak novyy metod vozmeshcheniya oplaty statsionarnoy pomoshchi pri ishemi-cheskikh insul'takh // Vestnik KazNMU. - 2017. - №1. - P. 543-548. (G.Zh. Kapanova, L.B. Ayaganova, G.K. Sarybaeva, S.B. Kalmakhanov, Zh.D.Tulekov Clinical cost groups (CCG) as a new method of reimbursement of inpatient care for ischemic strokes // Bulletin of KazNMU. - 2017. - №1. - P. 543-548.]. (in Russian).
17. Barashkov NS. Clinic and Economic Aspects of Acute Cerebrovascular Accident in Arterial Hypertension Patients // Cand.Sci.Med [thesis]. - Ul'yanovsk. - 2010. - P. 25 (in Russian).
  18. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016 // The New England Journal of Medicine. - 2018. - P. 2427-2437.
  19. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  20. "Saving Lives, Lowering Costs: Strategic Actions to Combat Noncommunicable Diseases". Geneva, Switzerland. World Health Organization. - 2018. - WHO/NMH/NVI/18.8. - License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
  21. 'Best buys' and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases: Updated (2017) appendix 3 of the global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020
  22. Krishnamurthi RV., Ikeda T., Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study // 2017. - Neuroepidemiology. - 2020. - 54(2). - P. 171-179.
  23. Global spending on health 2020: weathering the storm. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

*E. B. Adilbekov<sup>1</sup>, S.G. Medukhanova<sup>1</sup>, A.G. Sakhipova<sup>1</sup>, D.A. Karibaeva<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup> JSC "National Center of Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## **EXPENDITURE ON NON-COMMUNICABLE DISEASES, INTER ALIA BRAIN STROKE**

All over the world, spending on health care is of great importance to states, as it is a national prerogative to ensure the good health of citizens. Diseases from non-communicable diseases, including cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases, as well as diabetes and mental disorders, are the leading causes of death worldwide.

The losses, both human and financial, from non-communicable diseases (NCDs) are unacceptable. These diseases are the leading cause of death worldwide and carry enormous costs beyond health as they drive people into poverty and deprive them of a decent life.

Every year NCD claim the lives of 40 million people, many of whom die well under the age of 70. Stroke is a cardiovascular disease and is one of the leading causes of death and disability in the population. In 2019, 12.2 million people worldwide suffered a stroke, of which 6.6 million died. This makes stroke the second leading cause of death in the world. More than 100 million people worldwide have experienced and are living with the consequences of a stroke.

**Keywords:** stroke, non-infectious diseases, NCDs, healthcare costs, DALYs.



Е.Б. Адильбеков<sup>1</sup>, С.Г. Медуханова<sup>1</sup>, А.Г. Сахипова<sup>1</sup>, Д.А. Карибаева<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## ИНФЕКЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АУРУЛАРҒА, АТАП АЙТҚАНДА МИ ИНСУЛЬТІНЕ АРНАЛҒАН ШЫҒЫСТАР

Бүкіл әлемде денсаулық сақтауға жұмсалатын қаражат мемлекеттер үшін үлкен маңызға ие, өйткені бұл азаматтардың денсаулығын қамтамасыз ету ұлттық прерогатив болып табылады. Жүрек-тамыр аурулары, онкологиялық аурулар, созылмалы респираторлық аурулар, сондай-ақ қант диабеті және психикалық бұзылуларды қоса алғанда, жұқпалы емес аурулардан болатын аурулар бүкіл әлемде өлім-жітімнің жетекші себептері болып табылады.

Жұқпалы емес аурулардан (ЖЕА) адами және қаржылық шығындарға жол берілмейді. Бұл аурулар дүние жүзінде өлім-жітімнің басты себебі болып табылады және денсаулықтан тыс орасан зор шығындарды тудырады, өйткені олар адамдарды кедейлікке апарады және оларды лайықты өмірден айырады. Жыл сайын NCD 40 миллион адамның өмірін қиды, олардың көпшілігі 70 жасқа толмаған жағдайда өледі.

Инсульт – жүрек-қан тамырлары ауруы және халықтың өлімі мен мүгедектігінің негізгі себептерінің бірі болып табылады. 2019 жылы әлемде 12,2 миллион адам инсульттан зардап шекті, оның 6,6 миллионы қайтыс болды. Бұл инсультті әлемде өлімнің екінші негізгі себебі етеді. Дүние жүзінде 100 миллионнан астам адам инсульттің салдарын бастан өткерді және онымен өмір сүруде.

**Негізгі сөздер:** инсульт, ми қан айналымының жедел бұзылуы, инфекциялық емес аурулар, ИЕА, денсаулық сақтау шығыстар, DALY.

## УДК 616.13-089

M. Yu. Biryuchkov<sup>1</sup>, B.A. Dzhubaeva<sup>1</sup>, Z.M. Nuraliev<sup>1</sup>, D.T. Kuzhat<sup>1</sup>, A.G. Sakhipova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NAO "West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov", Aktobe, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> "National Centre for Neurosurgery" JSC, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## EFFECTIVENESS OF ENDOVASCULAR TREATMENT IN DISEASES OF THE CEREBRAL VESSELS IN AKTOBE REGION IN 2021-2022

**Purpose:** comparative evaluation of the effectiveness of endovascular operations for cerebrovascular diseases in Aktobe region in 2021-2022 and determination of the frequency of postoperative complications and improvements.

**Materials and methods:** the study included middle-aged (45-59 years old) and elderly (60-74 years old) patients admitted to the emergency department of the Aktobe BSMP with a diagnosis of "acute cerebrovascular accident" (n=100). The main selection criterion is cerebral vascular stenosis of more than 50% according to the results of cerebral angiography. Embolization of a pocket aneurysm was performed in 25 patients.

**Results:** one of the most common causes of stroke is stenosis and aneurysm changes. Finally, in patients aged 45-59 years with a blood vessel aneurysm, complete blockage of the aneurysm pocket in the blood vessel gave an indicator of 63.6% of cases, that is, 3 times higher than incomplete blockage, and in patients aged 60-74 years - 75%, that is, 4 times higher than incomplete blockage. In patients aged 45-59 years with vascular stenosis, the incidence of complications is 1 patient in 16 cases, in patients aged 60-74 years - without complications - 97.5%, that is, the incidence of complications is 1 patient in 39 cases.

**Key words:** endovascular surgery, stroke, aneurysm embolization, stenting.

According to experts of the World Health Organization, stroke frequency second among the causes of death. In 2015, the death rate from stroke exceeded 6 million people. The main cause of ischemic brain stroke is occlusive stenosis of the main arteries. Among the causes of stenosis of the arteries of the brain, the main place is occupied by atherosclerosis, the second place is occupied by deformities and extravasal compression of the arteries of the carotid and spine. About 2/3 of all ischemic strokes are associated with stenosis and deforming pathology of the carotid artery. 30% of strokes develop from pathologies of the vertebrate-basillary pool arteries, and cardiogenic and lacunar strokes are caused by occlusion of small arteries. Norris J.W. according to data, carotid stenosis exceeds 75%, and the risk of stroke is 3%, with a transient ischemic attack-13% per year. In a European randomized study, the development of stroke in 70-99% stenosis shows 5.7% per year [1,2,3].

Several criteria are used as indicators of the degree of vascular damage and the choice of surgical treatment. These include: NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) – the difference in the diameter of the vessel between the stenosed area of the carotid artery and the distal part of the same vessel, ECST (European Carotid Surgery Trial) – the difference in the stenosed area of the

carotid artery and the diameter of the vessel before the narrowing of the same place, CC (Common Carotid Method) - the difference in the diameter of the vessel between the stenosed area of the carotid artery and the proximal part of the same vessel [4,5]. Those who are at high risk of vascular stenosis:

Contralateral occlusion of the carotid artery;

- Operations or radiotherapy in the neck area;
- Lesions that cannot be surgically penetrated;
- Neck immobility;
- Tracheotomy;
- Contralateral paralysis of the larynx;
- Severe bilateral stenotic lesions;
- Severe intracranial stenosis of the carotid artery;
- Unstable angina;
- Small throw fraction;
- Heart failure;
- Planned carotid bypass surgery;
- Obstructive pulmonary diseases;
- 75 or over 80 years old [3].

Currently, the most commonly used types of operations are extracranial and intracranial stenting of arteries, embolization of arteriovenous malformation (AVM), embolization of a pocket aneurysm, balloon angioplasty [6].

Indications for surgical treatment are the degree of narrowing of blood vessels and clinical signs. If the patient has a degree of narrowing of the vein up to



50% and no clinical signs, the patient is not subject to surgical treatment, and if the patient has symptoms of a transient ischemic attack and stroke, but even if the vascular damage is up to 50%, surgical correction should be performed. If the patient has a degree of vascular narrowing of 70% or more, they are subject to surgical treatment even in the absence of clinical symptoms [7].

**Purpose:** Comparative assessment of the effectiveness of endovascular operations in cerebral vascular diseases in Aktobe region for 2021-2022 and determination of indicators of postoperative complications and improvements.

**Materials and methods:** the study included Middle (45-59 years) and elderly (60-74 years) patients who were admitted to the emergency department of the Aktobe emergency medical care hospital with a diagnosis of "acute cerebral circulation disorder" (n=100). The main selection criterion is stenosis of the cerebral blood vessel, which exceeds 50% according to the results of cerebral angiography. The research process consists of 2 stages:

1. At the first stage – in order to select participants in the study, patients with indications for surgical

treatment with the determination of the location of stenosis, the degree of vascular stenosis by diagnostic cerebral angiography were planned to have surgery after 21 days;

2. At the second stage - depending on the results of the diagnosis, the planned operation was performed, and the patient was under the supervision of the attending physician and the researcher;

**Results of the study:** During the study, N=25 patients with aneurysm, N=75 patients with stenosis were operated on. Among them, 15 patients with a symptomatic form of stenosis (20%), 60 patients with an asymptomatic form (80%) suffer. In order to eliminate the aneurysm, 15 patients aged 45-49 years and 10 patients aged 60-74 years underwent embolization of the pocket aneurysm (n=25). Embolization of a pocket aneurysm is the filling of the expanded pocket of the vessel with one or more spirals by inserting special micro – catheters into the dilated area of the vessel. When evaluating the effectiveness, a complete blockage of the aneurysm was found in 36.4% of patients aged 45-59 years who underwent surgery, and in 25% of patients aged 60-74 years.

Radicality of surgical treatment	45-59 years old	60-74 years old
Total, subtotal (>90%)	11	8
Incomplete blockage (<90%)	4	2

In order to eliminate stenosis, 35 patients aged 45-49 years and 40 patients aged 60-74 years underwent extracranial and intracranial artery stenting (n=75). Extracranial and intracranial stenting was established after determining the location of stenosis in the patient, the operation was performed using

special stands. When evaluating the effectiveness, bradycardia below 50 beats per minute was detected in 6% of patients aged 45-59 years who underwent surgery, and in 2.5% of patients aged 60-74 years. Bradycardia was eliminated after conservative treatment of patients.

Effectiveness of surgical treatment	45-59 years old	60-74 years old
Without complications	33	39
With complications	2	1

**Conclusion:** One of the most common causes of stroke is stenosis and aneurysm changes. Finally, in patients aged 45-59 years with a blood vessel aneurysm, the complete blockage of the aneurysm pocket in the blood vessel gave an indicator of 63.6% of cases, that is, 3 times higher than incomplete blockage, and in patients aged 60-74 years-75%, that is, 4 times higher than incomplete blockage. In

patients aged 45-59 years with vascular stenosis, the frequency of occurrence of complications is 94%, that is, the frequency of occurrence of complications is 1 patient in 16 cases, in patients aged 60-74 years-without complications-97.5%, that is, the frequency of occurrence of complications is 1 patient in 39 cases.



## REFERENCES:

1. Yakovlev S.B., Arustamyan S.R., Dorokhov P.S., Bocharov A.V., Bukharin E.Y., Arkhangelskaya Y.N., Arefieva I.A. Endovascular treatment of large and giant intracranial aneurysms using flow-directing stents. – 2015.
2. Goroshchenko S.A. Endovascular and microsurgical treatment of aneurysms of the middle cerebral artery. – 2017.
3. Shestov D. V., Samochatov D. N., Khudyakov Ya. A. Experience of ICA stenting in patients with multiple vascular lesions of the neck. – 2019.
4. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients // Stroke. – 1999. – 30(9). – P. 1751-8.
5. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // Lancet. – 1998. – 351(9113). – P. 1379-87.
6. Volodyukhin M.Yu. Simultaneous endovascular treatment of patients with aneurysmal brain disease and stenotic lesion of the internal carotid artery // Endovascular surgery. – 2019. – 6 (2). – P. 148–53.
7. Volkov S.V., Mytsyk S.A., Naumov S.M., Korobkov A.O., Gontarenko V.N. Stenting of internal carotid arteries under the control of intravascular ultrasound // Angiology and vascular surgery. – 25(4). – 2019.

М. Ю. Бирючков<sup>1</sup>, Б. А. Джаубаева<sup>1</sup>, З. М. Нуралиев<sup>1</sup>, Д. Т. Кужат<sup>1</sup>, А.Г. Сахипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті туралы», Ақтөбе қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## 2021-2022 ЖЫЛДАҒЫ АҚТӨБЕ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША БАС МИ ҚАН ТАМЫРЛАРЫ АУРУЛАРЫНДАҒЫ ЭНДОВАСКУЛЯРЛЫ ЕМ ТИІМДІЛІГІ

**Мақсаты:** 2021-2022 жылдары Ақтөбе облысында цереброваскулярлық аурулар кезінде эндоваскулярлық операциялардың тиімділігін салыстырмалы бағалау және операциядан кейінгі асқынулар мен жақсартулардың жиілігін анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** зерттеуге Ақтөбе жедел жәрдем бөліміне «ми қан айналымының жедел бұзылуы» (n=100) диагнозымен түскен орта (45-59 жас) және егде (60-74 жас) жастағы пациенттер енгізілді. Іріктеудің негізгі критерийі церебральды ангиография нәтижелері бойынша ми тамырларының 50% - дан астам стенозы болып табылады. Қалта аневризмасының эмболизациясы 25 науқасқа жасалды.

**Нәтижелер:** инсульттің ең көп таралған себептерінің бірі-стеноз және аневризманың өзгеруі. Соңында, қан тамырларының аневризмасы бар 45-59 жастағы науқастарда қан тамырларындағы аневризманың қалтасының толық бітелуі жағдайлардың 63,6% - ын берді, яғни толық емес бітелуден 3 есе жоғары, ал 60-74 жастағы науқастарда-75%, яғни толық емес бітелуден 4 есе жоғары. Қан тамырларының стенозы бар 45-59 жастағы пациенттерде асқыну жиілігі 16 жағдайда 1 пациентті құрайды, 60-74 жастағы пациенттерде - асқынусыз - 97,5%, яғни асқыну жиілігі 39 жағдайда 1 пациентті құрайды.

**Негізгі сөздер:** эндоваскулярлық хирургия, инсульт, аневризманың эмболизациясы, стенттеу.



М. Ю. Бирючков<sup>1</sup>, Б.А. Джубаева<sup>1</sup>, З.М. Нуралиев<sup>1</sup>, Д.Т. Кужат<sup>1</sup>, А.Г. Сахипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актюбе, Казахстан

<sup>2</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2021-2022 ГГ.

**Цель:** сравнительная оценка эффективности эндоваскулярных операций при цереброваскулярных заболеваниях в Актюбинской области в 2021-2022 гг. и определение частоты послеоперационных осложнений и улучшений.

**Материалы и методы:** в исследование были включены пациенты среднего (45-59 лет) и пожилого (60-74 года) возраста, поступившие в приемное отделение БСМП г. Актюбе с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» (n=100). Основным критерием отбора является стеноз сосудов головного мозга более 50% по результатам церебральной ангиографии. 25 пациентам была проведена эмболизация карманной аневризмы.

**Результаты:** одной из наиболее распространенных причин инсульта являются стеноз и изменения аневризмы. Наконец, у пациентов в возрасте 45-59 лет с аневризмой кровеносного сосуда полная закупорка кармана аневризмы в кровеносном сосуде дала показатель в 63,6% случаев, то есть в 3 раза выше, чем неполная закупорка, а у пациентов в возрасте 60-74 лет - 75%, то есть в 4 раза выше, чем у неполная закупорка. У пациентов в возрасте 45-59 лет со стенозом сосудов частота возникновения осложнений составляет 1 пациент в 16 случаях, у пациентов в возрасте 60-74 лет - без осложнений - 97,5%, то есть частота возникновения осложнений составляет 1 пациент в 39 случаев.

**Ключевые слова:** эндоваскулярные операции, инсульт, эмболизация аневризмы, стентирование.