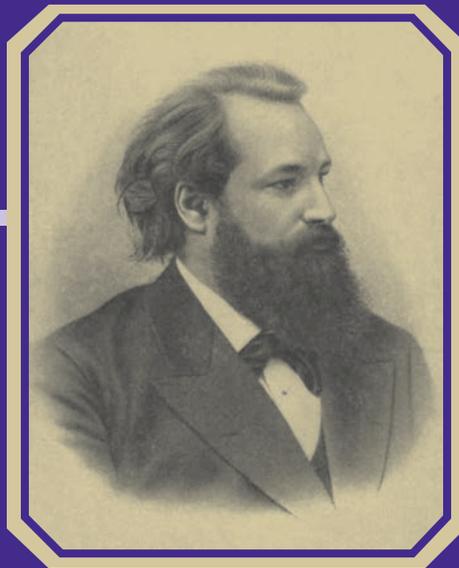


ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 121



8'2021

Выпуск 2

ИНСУЛЬТ

МЕДИА  СФЕРА

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

- БОЛЕЕ 500 ПЕРЕДАЧ ПО НЕВРОЛОГИИ В АРХИВЕ
- ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ И НАУЧНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ С АККРЕДИТАЦИЕЙ В НМО
- АВТОРСКИЕ ПРОГРАММЫ ВЕДУЩИХ ЭКСПЕРТОВ:

ЦИКЛ «БОЛЬ – ЭТО ЖИЗНЬ, ЖИЗНЬ – ЭТО БОЛЬ» ПАВЛА БРАНДА
ТЕЛЕСЕМИНАР
ТЕМА: «БОЛЬ: ПОНЯТИЕ, МЕХАНИЗМЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ И ВИДЫ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ СРЕДСТВ»

ЛЕКТОРЫ:
ДАНИЛОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ
д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

БРАНД ПАВЕЛ ЯКОВЛЕВИЧ
к.м.н., врач-невролог, медицинский директор сети клиник «Семейная»



Цикл «Боль – это жизнь, жизнь – это боль» Павла Бранда

ЦИКЛ «ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В НЕВРОЛОГИИ»
ТЕЛЕСЕМИНАР
ТЕМА: «НАРУШЕНИЯ ДВИЖЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РЕАНИМАЦИИ»

БРИЛЬ ЕКАТЕРИНА ВИТАЛЬВНА
к.м.н., руководитель ФНЦ экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. Буяницкая ФМБА России, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

СИНКИН МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ
к.м.н., с.н.с., руководитель группы клинической нейрофизиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского



Цикл «Двигательные нарушения в неврологии»

Встреча Doc2Doc
«Болеют не только ковидом»
«Хронические болевые синдромы»
Жуков Н.Э.



Встреча Doc2Doc
«Болеют не только ковидом» –
«Хронические болевые синдромы»

Научно-практическая конференция
ТРУДНЫЕ ПАЦИЕНТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
Научный руководитель:
профессор Екушева Е.В.



НПК «Трудные пациенты в клинической практике: алгоритмы диагностики и терапии» часть 2
24 сентября 2021г.
(подано на аккредитацию в системе НМО)

ВЕЩАНИЕ ПО БУДНЯМ С 09:00 ДО 21:00 (МСК)

Всероссийское общество неврологов
Российское общество психиатров
Издательство «Медиа Сфера»

«Журнал неврологии и психиатрии
им. С.С. Корсакова» — научно-
практический рецензируемый
медицинский журнал
Выходит 12 раз в год
Основан в 1901 году
А.Я. Кожевниковым

Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni
S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal
of Neurology and Psychiatry) is a monthly peer-
reviewed medical journal published
by MEDIA SPHERA Publishing Group.
Founded in 1901

Журнал представлен в следующих
международных базах данных:
**РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), Web of Science (Russian Science
Citation Index — RSCI), PubMed/Medline, Index
Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Scopus/
EMBASE, Google Scholar.**

Издательство «Медиа Сфера»:
127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
115522, Москва,
Каширское шоссе, д. 34.
Тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11; 34-12
E-mail: pravsh@mail.ru,
va_mironova@mail.ru
Зав. редакцией Н.Н. Павшенко

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова
Корректор: О.М. Тарарина



Подписной индекс по каталогу «Почты России»
ПМ009

Подписано в печать 22.09.2021
Формат 60×90 1/8; тираж 4200 экз.
Усл.печ.л. 11,5. Заказ №1029
Отпечатано в ООО «Белый ветер»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 121

Выпуск 2. Инсульт

8'2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН
Зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН
Зам. гл. редактора В.Н. Краснов, д.м.н., проф.
Зам. гл. редактора М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН
Зам. гл. редактора Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН
Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь А.В. Горюнов, к.м.н.

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.	З.И. Кекелидзе, член-корр. РАН
Э.И. Богданов, д.м.н., проф.	М.А. Кинкулькина, член-корр. РАН
А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.	Т.П. Ключник, д.м.н., проф.
И.Н. Боголепова, акад. РАН	В.В. Крылов, акад. РАН
А.Н. Бойко, д.м.н., проф.	Н.В. Кузнецов, к.м.н.
П. Вольф, проф.	О.С. Левин, д.м.н., проф.
О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.	Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.
А.Б. Гехт, д.м.н., проф.	М.М. Одинак, член-корр. РАН
В. Гризольд, проф.	В.А. Парфенов, д.м.н., проф.
Б.М. Доронин, д.м.н., проф.	А.Г. Санадзе, д.м.н., проф.
В.П. Зыков, д.м.н., проф.	А.А. Скоромец, акад. РАН
Н.Н. Иванец, член-корр. РАН	Д.Ю. Усачев, член-корр. РАН
С.Н. Иллариошкин, член-корр. РАН	Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН
В.Г. Каледа, д.м.н., проф.	В.В. Шпрах, д.м.н., проф.
Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.	М. Яковлевич, проф.
В.А. Карлов, член-корр. РАН	Н.Н. Яхно, акад. РАН
Е.А. Катунина, д.м.н., проф.	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Бадалян (Москва, Россия)	М.Ю. Максимова (Москва, Россия)
Н.А. Бохан (Томск, Россия)	О.А. Милованова (Москва, Россия)
М. Брайнин (Кремс, Австрия)	К.Ю. Мухин (Москва, Россия)
О.С. Брусов (Москва, Россия)	Л.Б. Новикова (Уфа, Россия)
И.А. Вознюк (Санкт-Петербург, Россия)	Э. Перукка (Павия, Италия)
Б.Г. Гафуров (Ташкент, Узбекистан)	С.В. Прокопенко (Красноярск, Россия)
Н.В. Говорин (Чита, Россия)	Н.Ю. Пятницкий (Москва, Россия)
С.К. Евтушенко (Донецк, Украина)	Ю.П. Сиволап (Москва, Россия)
Н.Н. Заваденко (Москва, Россия)	Д. Тул (Уинстон-Салем, США)
С.В. Иванов (Москва, Россия)	Ю.С. Тунян (Ереван, Армения)
П. Кальвах (Прага, Чехия)	Д.Р. Хасанова (Казань, Россия)
Ю.В. Каракулова (Пермь, Россия)	Г. Шазо (Лион, Франция)
В.И. Козьякин (Львов, Украина)	К. Шмирик (Хомбург, Германия)
Г.П. Костюк (Москва, Россия)	В.И. Шмырев (Москва, Россия)
А.В. Лебедева (Москва, Россия)	Э.З. Якупов (Казань, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

All-Russian Society of Neurologists

Russian Society of Psychiatrists

Publishing Group Media Sphera

«Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry» is a monthly peer-reviewed scientific and practical medical journal published by Media Sphera Publishing Group. Founded in 1901

by A.Ya. Kozhevnikov

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science, SCOPUS/EMBASE, PUBMED/Medline, Ulrich's Periodicals Dictionary, Google Scholar

Publishing Group Media Sphera
Russia, Moscow 127238,
Dmitrovskoye shosse 46, block 2, floor 4
Phone: +7-495-4824329
Fax: +7-495-4824312
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Mailing address (Correspondence address)
Russia, Moscow 127238, box 54, Media
Sphera
Advertisement department:
+7-495-4820604
e-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
+7-495-4825336
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office address
Russia, Moscow 115522,
Kashirskoye shosse, 34
Mental Health Research Center
Phone: +7-495-1090393
extension (*) 3211/3412
e-mail: npavsh@mail.ru,
va_mironova@mail.ru
Head of the editorial office
N.N. Pavshenko

KORSAKOV JOURNAL OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Vol. 121

Issue 2. Stroke

8'2021

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief Gusev E.I., full member of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Skvortsova V.I.,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Krasnov V.N., Dr.Sci., Prof.
Deputy editor-in-chief Martynov M.Yu., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Khritinin D.F.,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Secretary Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.
Secretary Goryunov A.V., Cand. Sci. (PhD)

Avedisova A.S., Dr.Sci., Prof.
Bogdanov E.I., Dr.Sci., Prof.
Bogolepova A.N., Dr.Sci., Prof.
Bogolepova I.N., full member of the Russian Academy of Sciences
Boyko A.N., Dr.Sci., Prof.
Wolf P., Prof.
Voskresenskaya O.N., Dr.Sci., Prof.
Guekht A.B., Dr.Sci., Prof.
Grisold W., Prof.
Doronin B.M., Dr.Sci., Prof.
Zykov V.P., Dr.Sci., Prof.
Ivanets N.N., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Illarioshkin S.N., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.
Kaleda V.G., Dr.Sci., Prof.
Karlova V.A., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Katunina E.A., Dr.Sci., Prof.
Kekelidze Z.I., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences

Kinkulkina M.A., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Kliushnik T.P., Dr.Sci., Prof.
Krylov V.V., full member of the Russian
Academy of Sciences
Kuznetsov N.V., Cand.Sci. (PhD)
Levin O.S., Dr.Sci., Prof.
Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.
Odinak M.M., corresponding member of
the Russian Academy of Sciences
Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.
Sanadze A.G., Dr.Sci., Prof.
Scoromets A.A., full member of the Russian
Academy of Sciences
Usachov D.Yu., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Tsygankov B.D., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Shprakh V.V., Dr.Sci., Prof.
Yakovlevich M., Prof.
Yakhno N.N., full member of the Russian
Academy of Sciences

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Badalyan O.L., Moscow, Russia	Maksimova M.Yu., Moscow, Russia
Bokhan N.A., Tomsk, Russia	Milovanova O.A., Moscow, Russia
Brainin M., Krems, Austria	Mukhin K.Yu., Moscow, Russia
Brusov O.S., Moscow, Russia	Novikova L.B., Ufa, Russia
Vozniuk I.A., Saint-Petersburg, Russia	Perucca E., Pavia, Italy
Gafurov B.G., Tashkent, Uzbekistan	Prokopenko S.V., Krasnoyarsk, Russia
Govorin N.V., Chita, Russia	Pyatnitsky N.Yu., Moscow, Russia
Evtushenko S.K., Donetsk, Ukraine	Sivolap Yu.P., Moscow, Russia
Zavadenko N.N., Moscow, Russia	Toole J., Winston-Salem, NC, USA
Ivanov S.V., Moscow, Russia	Tunyan Yu.S., Erevan, Armenia
Kalvach P., Praga, Czech Republic	Khasanova D.R., Kazan, Russia
Karakulova Yu.V., Perm, Russia	Chazot G., Lyon, France
Kozyavkin V.I., L'viv, Ukraine	Shimrigk K., Homburg, Germany
Kostyuk G.P., Moscow, Russia	Shmirev V.I., Moscow, Russia
Lebedeva A.V., Moscow, Russia	Yakupov E.Z., Kazan, Russia

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction is allowed by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).



<i>Заболотная С.В., Боголепова А.Н., Таурова Р.Т.</i> COVID-19-ассоциированный инсульт	5
<i>Самойлова Е.М., Юсубалиева Г.М., Белопасов В.В., Екушева Е.В., Баклаушев В.П.</i> Инфекции и воспаление в развитии инсульта	11
<i>Романенко А.В., Амелина И.П., Соловьева Э.Ю.</i> Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта	22
<i>Скальный А.В., Мазилина А.Н.</i> Фактор роста эндотелия сосудов VEGF и металло-лигандный гомеостаз в патогенезе ишемического инсульта	30
<i>Григолашвили М.А., Жуанышева Э.М.</i> Факторы риска развития постинсультной эпилепсии	35
<i>Хрипун А.И., Прямыков А.Д., Миронков А.Б., Асратян С.А., Сурахин В.С., Петренко Н.В., Лукьянова Е.А.</i> Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с геморрагическим инсультом	41
<i>Исаева Н.В., Шнякин П.Г., Алексеевич Г.Ю., Кузнецов В.Ю., Медведева М.К.</i> Ишемический инсульт в молодом возрасте на фоне хронического миелолейкоза	47
<i>Маслова Н.Н., Миросердов М.А., Корнева Ю.С., Шелякин С.Ю., Дедова Н.В., Евсеев А.В.</i> Парадоксальная воздушная эмболия внутримозговых артерий как осложнение экстракции зуба	53
<i>Калашишникова Л.А., Данилова М.С., Губанова М.В., Древаль М.В., Добрынина Л.А., Четкин А.О.</i> Диссекция внутренней сонной артерии у больных с синдромом Шерешевского—Тернера	58
<i>Хвостов В.А., Ларькин В.И., Борт А.А., Логинова Е.В., Кравченко К.И.</i> Роль эндотелиальной дисфункции для оценки реабилитационного потенциала у пациентов в остром периоде ишемического инсульта	66
<i>Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Чаплыгин С.С., Стариковский М.Ю., Елизаров М.А., Колсанов А.В.</i> Двигательная реабилитация пациентов в остром периоде инсульта с использованием технологии виртуальной реальности	71
<i>Нувахова М.Б.</i> Реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями после инсульта в позднем восстановительном периоде	76
<i>Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Римкевичус А.А., Мельченко Д.А., Ильина К.А., Жирова Е.С., Таратухина А.С., Зайцев А.Б., Клочков А.С., Люкманов Р.Х., Котов-Смоленский А.М., Хижишникова А.Е., Гатина Г.А., Кутлубаев М.А., Пирадов М.А.</i> Валидация русскоязычной версии шкалы Фугл-Мейера для оценки состояния пациентов с постинсультным парезом	86

<i>Zabolotnaya S.V., Bogolepova A.N., Tairova R.T.</i> COVID-19-associated stroke	5
<i>Samoilova E.M., Yusubalieva G.M., Belopasov V.V., Ekusheva E.V., Baklaushev V.P.</i> Infections and inflammation in the development of stroke	11
<i>Romanenko A.V., Amelina I.P., Solovyeva E.Yu.</i> Vascular inflammation underlies the development of atherothrombotic stroke	22
<i>Skalny A.V., Mazilina A.N.</i> Vascular endothelial growth factor VEGF and metal-ligand homeostasis in the pathogenesis of ischemic stroke	30
<i>Grigolashvili M.A., Zhuanysheva E.M.</i> Risk factors for post stroke epilepsy	35
<i>Khripun A.I., Pryamikov A.D., Mironkov A.B., Asratyan S.A., Suryakhin V.S., Petrenko N.V., Luk'yanova E.A.</i> Venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage	41
<i>Isaeva N.V., Shnyakin P.G., Alekseevich G.Yu., Kuznetsov V.Yu., Medvedeva M.K.</i> Ischemic stroke at a young age on the context of chronic myeloleukosis	47
<i>Maslova N.N., Miloserdov M.A., Korneva Yu.S., Shelyakin S.Yu., Dedova N.V., Evseev A.V.</i> Paradoxical air embolism of intracerebral arteries as a complication of tooth extraction	53
<i>Kalashnikova L.A., Danilova M.S., Gubanov M.V., Dreval M.V., Dobrynina L.A., Chechetkin A.O.</i> Internal carotid artery dissection in patients with Turner's syndrome	58
<i>Hvostov V.A., Larkin V.I., Bort A.A., Loginova E.V., Kravchenko K.I.</i> The role of endothelial dysfunction for assessment of a rehab potential in the patients with acute stroke	66
<i>Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Chaplygin S.S., Starikovskiy M.Yu., Elizarov M.A., Kolsanov A.V.</i> Motor rehabilitation of patients in the acute period of stroke using virtual reality technology	71
<i>Nuvakhova M.B.</i> Rehabilitation of patients with cognitive impairment after stroke during the late recovery period	76
<i>Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zimin A.A., Rimkevichus A.A., Melchenko D.A., Ilyina K.A., Zhirova E.S., Taratukhina A.S., Zaitsev A.B., Klochkov A.S., Lyukmanov R.Kh., Kotov-Smolensky A.M., Khizhnikova A.E., Gatina G.A., Kutlubaev M.A., Piradov M.A.</i> Validation of the Russian version of the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance for assessment of patients with post-stroke paresis	86

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ «Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

COVID-19-ассоциированный инсульт

© С.В. ЗАБОЛОТНАЯ¹, А.Н. БОГОЛЕПОВА^{1,2}, Р.Т. ТАИРОВА¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Неврологические осложнения COVID-19 отмечаются почти у $\frac{1}{3}$ пациентов. По данным разных исследований, частота цереброваскулярных проявлений у пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 колеблется от 1 до 3%. Наиболее частым проявлением был острый ишемический инсульт. Цереброваскулярные осложнения у пациентов с COVID-19, скорее всего, многофакторны. Они могут быть связаны с коагулопатией, системной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом, а также с органной недостаточностью, нарушением кардиальных функций. К особенностям инсульта у пациентов с COVID-19 относят окклюзию крупных сосудов, вовлечение нескольких сосудистых бассейнов, высокую частоту поражения вертебрально-базиллярной системы, криптогенный характер и большую тяжесть течения с высокой смертностью и инвалидизацией. Особое внимание необходимо уделять нарушению когнитивных функций как клиническому проявлению последствий инсульта, ассоциированного с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, инсульт, неврологические проявления, SARS-CoV-2.

Информация об авторах:

Заболотная С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2802-455X>

Боголепова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Таирова Р.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>

Автор, ответственный за переписку: Заболотная С.В. — e-mail: injektra@mail.ru

Как цитировать:

Заболотная С.В., Боголепова А.Н., Таирова Р.Т. COVID-19-ассоциированный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):5–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210825>

COVID-19-associated stroke

© S.V. ZABOLOTNAYA¹, A.N. BOGOLEPOVA^{1,2}, R.T. TAIROVA¹

¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Neurological complications of COVID-19 occur in almost a third of patients. According to various studies, the frequency of cerebrovascular manifestations in patients with a positive test result for SARS-CoV-2 ranges from 1% to 3%. The most common manifestation was acute ischemic stroke. Cerebrovascular complications in COVID-19 patients are likely multifactorial. They can be associated with coagulopathy, systemic inflammatory response, endothelial dysfunction and microthrombosis, as well as organ failure, impaired cardiac functions. The peculiarities of stroke in patients with COVID-19 include occlusion of large vessels, involvement of several vascular pools, a high incidence of damage to the vertebrobasilar system, a cryptogenic nature and a high severity of the course with high mortality and disability. Particular attention should be paid to impaired cognitive functions as a clinical manifestation of the consequences of stroke associated with a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, stroke, neurological complications, SARS-CoV-2.

Information about the authors:

Zabolotnaya S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2802-455X>

Bogolepova A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>

Tairova R.T. — <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>

Corresponding author: Zabolotnaya S.V. — e-mail: injektra@mail.ru

To cite this article:

Zabolotnaya SV, Bogolepova AN, Tairova RT. COVID-19-associated stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210825>

Коронавирус SARS-CoV-2 (коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом), который вызывает заболевание COVID-19, поразил >175 млн человек во всем мире и стал причиной >3,7 млн смертей по состоянию на 15 июня 2021 г. [1]. Хотя известно, что SARS-CoV-2 вызывает интерстициальную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром, появляется все больше доказательств многочисленных неврологических проявлений, включая энцефалопатию [2], лимбический и стволовой энцефалиты [3, 4], синдром Гийена—Барре [5], инсульт [6] и др. Цереброваскулярные осложнения занимают особое место, учитывая их тяжесть и значимые социально-экономические последствия. Наряду с острыми инсультами также описаны атипичные нейрососудистые проявления, включая двустороннее расслоение сонной артерии, синдром задней обрратимой энцефалопатии (PRES) и васкулит [6].

Неврологические осложнения COVID-19 отмечаются почти у $\frac{1}{3}$ пациентов. Одной из первых работ было исследование L. Мао и соавт. [7] в г. Ухань, описавших группу из 214 госпитализированных пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2, среди которых 36,4% имели неврологические проявления, классифицируемые как центральные (24,8%), периферические (10,7%) и скелетно-мышечные (10,7%). У больных с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, которые потребовали лечения в отделении интенсивной терапии, распространенность неврологических осложнений достигает 84% [8]. По данным разных исследований, частота цереброваскулярных проявлений у пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 колеблется от 1 до 3%, и увеличивается до 6% у пациентов в отделении интенсивной терапии [9, 10]. Частота инсульта в одном из первых исследований неврологических осложнений COVID-19 в г. Ухане составила 2,34% [9]. В другом исследовании, проведенном в Нью-Йорке, заболеваемость была относительно ниже — 0,9% [10]. Для уточнения характера связи между COVID-19 и острыми цереброваскулярными заболеваниями был предпринят широкомасштабный метаанализ, включивший 24 наблюдательных когортных исследования и 108 571 пациента с COVID-19 [11]. Объединенный анализ выявил частоту цереброваскулярной патологии у пациентов с COVID-19 в диапазоне от 0,4 до 8,1%. Частота острой цереброваскулярной патологии в среднем составила 1,4%. Наиболее частым проявлением был острый ишемический инсульт (87,4%); внутримозговые кровоизлияния встречались реже (11,6%) [11].

Острое нарушение мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19 может иметь различные проявления с точки зрения механизма развития заболевания, демографических характеристик, а также клинических и нейрорадиологических особенностей, что имеет важное значение для диагностики и лечения [6]. Цереброваскулярные осложнения у пациентов с COVID-19, скорее всего, многофакторны. Они могут быть связаны с обычными механизмами инсульта, в которых COVID-19 действует как пусковой [12, 13], с дисфункцией системы свертывания крови [14—16], а также могут быть напрямую вызваны инфекцией SARS-CoV-2 через определенные патофизиологические механизмы, приводящие как к ишемическому, так и к геморрагическому инсульту.

Одним из признаков тяжелой формы COVID-19 является коагулопатия с высоким уровнем D-димера и повышенным фибриногеном. Она связана с системной воспалительной реакцией, индуцированной инфекцией, с эндотелиаль-

ной дисфункцией и микротромбозом, а также с органной недостаточностью [17]. Гиперкоагуляция может привести к ишемическому инсульту, способствуя венозной тромбоэмболии и парадоксальной эмболии, что может объяснить инсульт в результате окклюзии крупных сосудов у молодых людей без факторов риска сосудистых заболеваний [18]. Результаты исследования R. Veugouti и соавт. [19] показывают, что ишемический инсульт, связанный с инфекцией COVID-19, может возникать в контексте системного про-тромботического состояния.

SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2) для проникновения в клетки. Этот рецептор экспрессируется в легких, сердце, почках, нейронах, глиальных клетках и эндотелии сосудов. Прямая вирусная инвазия эндотелиальных клеток вызывает воспаление или эндотелиит, который предположительно является основой развития сосудистых и тромботических осложнений COVID-19. Более того, связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE-2 вызывает истощение его доступности через эндоцитоз и, в конечном итоге, подавление ренин-ангиотензиновой системы, что усугубляет существующую эндотелиальную дисфункцию, особенно в таких органах, как сердце и мозг. Данные изменения могут привести к усилению симпатической активности, нарушению ауторегуляции церебрального кровотока и спазму сосудов с последующей ишемией органов [11].

В литературе описаны различные проявления повреждения миокарда вследствие коронавируса, в том числе вирусный миокардит, дисфункция миокарда, связанная с цитокиновым штормом, ишемическая болезнь сердца, вызванная несоответствием подачи и потребления кислорода, и стрессовая кардиомиопатия из-за стимуляции симпатической нервной системы [20, 21]. Клинически значимые аритмии зарегистрированы у 10% госпитализированных пациентов и у 40% пациентов в отделении интенсивной терапии [6]. Все эти механизмы могут приводить к нарушениям сердечного ритма и образованию внутрисердечных тромбов, возможно, усугубляемым состоянием гиперкоагуляции, что увеличивает риск кардиоэмболического инсульта.

Наконец, некоторые больные с COVID-19 могут быть особенно восприимчивы к цереброваскулярным повреждениям из-за гипоксемии. Например, у пациентов с ранее существовавшим стенозом артерий, кровоснабжающих головной мозг, гипоксемия может привести к инфаркту из-за несоответствия между доставкой и потреблением кислорода. Точно также гипоперфузия головного мозга, вторичная по отношению к подавлению ренин-ангиотензиновой системы, может увеличить риск как инфаркта крупных сосудов, так и болезни малых сосудов [11].

Было замечено, что легочные инфекции, обусловленные различными коронавирусами человека, вызывают увеличение альвеолярного и интерстициального воспалительного экссудата, что приводит к гипоксии, которая вызывает анаэробный метаболизм. Аналогичным образом возникает тяжелая гипервоспалительная системная реакция, характеризующаяся чрезмерным высвобождением провоспалительных факторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, -12, -15 и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), что называется цитокиновым штормом, который, по-видимому, является общим для коронавирусов, особенно для SARS-CoV-2 [22—24]. Кроме того, исследование культур клеток *in vitro* установили, что глиальные клетки после инфицирования различными коронавирусами увеличивают секрецию этих

провоспалительных цитокинов [16, 22, 24]. Этот гипервоспалительный синдром в ЦНС может вызвать хроническое воспаление и повреждение головного мозга.

Развитие неврологических осложнений COVID-19, таких как инсульт и другие неврологические проявления, может быть объяснено нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 [25].

Отдельно необходимо рассмотреть механизмы возникновения геморрагического инсульта. Хотя он возникает гораздо реже, но последствия порой значительно тяжелее, чем при ишемическом варианте. Сродство SARS-CoV-2 к рецепторам ACE-2 может позволить вирусу напрямую повреждать внутричерепные артерии, вызывая разрыв стенки сосуда [11]. Кроме того, подавление ренин-ангиотензиновой системы может привести к повышению артериального давления и увеличить риск геморрагического инсульта у пациентов с уже существующей артериальной гипертензией.

Связывание SARS-CoV-2 с рецепторами ACE-2 эндотелия церебральных сосудов и выработка провоспалительных цитокинов приводят к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и изменению проницаемости сосудистой стенки. Подавление экспрессии ACE-2 может повышать риск геморрагического инсульта за счет нарушения эндотелиальной функции церебральных артерий, что приводит к четырехкратному увеличению риска цереброваскулярных событий, включая геморрагический инсульт [26]. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 может быть связана с коагулопатией потребления из-за истощения фибриногена (из-за диссеминированного внутрисосудистого свертывания), что также может увеличить риск внутримозгового кровоизлияния [12]. Кроме этого, у больных с тяжелой формой COVID-19 могут выявляться церебральные микрокровоизлияния, расположенные в мозолистом теле, подкорковых структурах и глубокоом белом веществе, схожие с таковыми у пациентов с дыхательной недостаточностью и сепсисом, что предполагает потенциальную роль церебральной гипоксии в повреждении головного мозга при тяжелой форме COVID-19 [27].

По данным A. Vogrig и соавт. [6], у пациентов с COVID-19 выявлены особенности локализации поражения головного мозга при инсульте: окклюзия крупных сосудов (включая окклюзию внутренней сонной артерии, сегментов M1 и M2 средней мозговой артерии и основной артерии); участие нескольких сосудистых бассейнов; вовлечение редко пораженных иначе сосудов, включая, например, окклюзию периклозальной артерии [28] или наличие множественных очаговых стенозов в сегменте V4 позвоночной артерии [29]. В то же время заболевание мелких сосудов головного мозга, тромбоз церебральных вен и внутримозговые кровоизлияния встречаются реже.

Окклюзия крупных сосудов была описана у 60–80% пациентов, а одновременное вовлечение разных сосудистых бассейнов при ишемическом инсульте отмечено в 26–42,5% случаев [6, 12]. Показана достаточно высокая распространенность ишемического инсульта в вертебрально-базиллярной системе, который наблюдается у 35% пациентов [6]. Частая встречаемость инсульта в системе заднего кровообращения подтверждена и другими авторами [30, 31].

Одним из наиболее распространенных вариантов ишемического инсульта при COVID-19 является криптогенный. В целом он диагностируется более чем у 40% пациентов [6]. Основываясь на анализе данных 829 случаев инсульта, было показано, что наряду с наиболее частым механизмом разви-

тия инсульта (криптогенным — 44,7%) у больных COVID-19 отмечались кардиоэмболия (21,9%) и атеросклероз крупных сосудов (10,6%). Об инсульте в результате поражения мелких артерий сообщалось редко (3,3%) [11].

Были проанализированы клинические симптомы пациентов, такие как симптомы COVID-19 и инсульта. Из 11 исследований, в которых сообщалось о симптомах COVID-19, в большинстве указано, что все пациенты, включенные в них, имели как минимум 1 симптом COVID-19 в течение своего заболевания. Наиболее частыми симптомами были одышка (59,1%) и кашель (56,2%). Реже наблюдались лихорадка (43,0%) и миалгия (41,7%). Кроме того, у 24,5% пациентов не было никаких симптомов COVID-19. Симптомы инсульта включали односторонний гемипарез или гемиплегию (66,7%), потерю сознания или снижение уровня сознания (66,0%) и головную боль (11,9%) [32]. По данным другого исследования, наиболее распространенными симптомами COVID-19 были лихорадка (55,2%), кашель (53,5%) и одышка (43,7%). Основными симптомами инсульта были двигательный (67,8%), речевой (46%) и сенсорный (42%) дефицит [33].

Кроме того, возникший в результате сочетания инсульта и коронавирусной инфекции неврологический дефицит был обычно тяжелым (средний показатель по шкале NIHSS колеблется от 19 до 21 балла), и примерно в 1/4 случаев имелись признаки системного тромбоза, включая венозный тромбоз, тромбоз эмболию легочной артерии и селезенки [28, 34, 35]. Анализ 1329 пациентов с COVID-19 и ишемическим инсультом выявил, что средний балл по шкале NIHSS у пациентов составлял 15 (13–18) [11]. В подобранной 1:1 выборке из 336 пациентов с COVID-19 и без него медиана шкалы NIHSS была достоверно выше у пациентов с COVID-19 [33].

Необходимо также проанализировать факторы риска развития инсульта. По данным S. Nannoni и соавт. [11], риск инсульта при COVID-19 был выше у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска. При этом важно, что пациенты, у которых присутствовали сердечно-сосудистые заболевания, имели большую вероятность заболеть COVID-19. Наличие у пациентов преморбидной сердечно-сосудистой патологии значительно повышало относительный риск развития инсульта при COVID-19, особенно это было значимо в отношении артериальной гипертензии (OR=7,35 (95% ДИ: 1,94–27,87)), сахарного диабета (OR=5,56 (95% ДИ: 3,34–9,24)) и ишемической болезни сердца (OR=3,12 (95% ДИ: 1,61–6,02)).

В другом исследовании был проведен анализ 174 случаев сочетания COVID-19 с острым ишемическим инсультом (средний возраст 71,2 года; 37,9% женщины), среди которых 45 пациентов были в возрасте старше 80 лет и 41 — до 64 лет. В 96% случаев COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР, в остальных — серологически [33]. Наиболее распространенными факторами риска инсульта и сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (68,4%), ожирение (37,4%) и сахарный диабет (31,03%). Предшествующий инсульт был зарегистрирован у 20 (11,5%) пациентов. Среднее время между появлением симптомов COVID-19 и началом инсульта составило 7 дней [33].

По сравнению с пациентами с COVID-19 без сердечно-сосудистых заболеваний, пациенты с COVID-19, у которых развивалась острая цереброваскулярная патология, были старше [11]. I. Siow и соавт. [32] показали, что по сравнению с общей популяцией пациентов с COVID-19 моло-

дые пациенты реже страдают от инсульта как осложнения COVID-19. Средний возраст пациентов, перенесших инсульт как осложнение COVID-19, составил, по их данным, 65,5 года (диапазон 40,4—77,0 года). В то же время вероятность развития инсульта у молодых (до 50 лет) больных с COVID-19 была выше, чем в среднем в популяции [36]. Пациенты с COVID-19 и инсультом были более молодого возраста (объединенная медианная разница для возраста = -6,0; 95% ДИ = -12,3; -1,4), а женщины страдали реже [10]. В исследовании Т. Oxley и соавт. [36] описаны 5 случаев инсульта у молодых людей в возрасте до 50 лет, выявленных за 2-недельный период наблюдения в госпитале Нью-Йорка. Такое число «молодых» инсультов примерно в 6 раз выше по сравнению с частотой за предыдущие 12 мес (5 случаев против 0,73 случаев в среднем). Это позволяет заключить, что COVID-19 может рассматриваться как самостоятельный фактор риска инсульта.

Риск развития инсульта у пациентов с COVID-19 был связан с более тяжелым течением коронавирусной инфекции, которое увеличивало относительный риск почти в 5 раз [11]. У большинства пациентов симптомы инсульта появились спустя несколько дней после дебюта коронавирусной инфекции, время до появления симптомов инсульта от дебюта COVID-19 составило 8,8 (6,3—11,6) дня. При оценке клинической причины госпитализации (симптомы COVID-19 против симптомов инсульта) видно, что неврологические симптомы, связанные с инсультом, были причиной госпитализации у 37,7% пациентов. Около 61% пациентов страдали тяжелой формой COVID-19, рентгенологические признаки пневмонии выявлены у 86,7% пациентов, а признаки тромбоэмболии легочной артерии — у 14,8% [11].

Лабораторные исследования демонстрировали повышенные уровни D-димера и фибриногена [11]. У молодых пациентов с COVID-19-ассоциированным инсультом в 4 из 5 случаев был выявлен повышенный уровень D-димера (>460 нг/мл), фибриногена (>443 мг/мл), что позволяет предположить, что COVID-19 вызывал острый ишемический инсульт, способствуя гиперкоагуляции [36]. Было показано, что повышенный уровень D-димера у пациентов с сочетанием инсульта и COVID-19 тесно связан с плохим прогнозом и высокой смертностью [37]. Также отмечалось повышение значения С-реактивного белка, которое составляло в среднем 127,8 мг/л [38]. Представляющий интерес данные о положительном результате тестов на антитела IgM/IgG к кардиолипину или к β 2-гликопротеину I в 17,2% случаев инсульта [11].

Важно отметить, что исход случаев инсульта, связанного с COVID-19, был значительно хуже, чем исход инсультов, не связанных с COVID-19. Это было подтверждено в 2 различных исследованиях, проведенных в Италии и США [38, 39]. Был показан неблагоприятный функциональный прогноз более чем в 70% случаев [29]. Даже несмотря на использование современных методов терапии, таких как внутривенная тромболитическая терапия и тромбэктомия, пациенты с инсультом и инфекцией COVID-19 имели более высокую внутрибольничную смертность [11]. Средняя смертность от инсульта у пациентов с COVID-19 составила 31,76% [32]. По данным другого исследования около 51% выживших с COVID-19-ассоциированным инсультом имели тяжелую инвалидизацию при выписке [33].

Более высокая тяжесть состояния при поступлении у пациентов с инсультом, ассоциированным с COVID-19,

по сравнению с когортой без COVID-19 может объяснить худшие результаты лечения. Широкие мультисистемные осложнения COVID-19, включая острый респираторный дистресс-синдром, сердечную аритмию, острое кардиальное повреждение, тромбоэмболию легочной артерии, иммунные нарушения и вторичную инфекцию, вероятно, способствуют ухудшению исходов, включая более высокую смертность у этих пациентов.

По данным литературы, уже можно обобщить особенности клинических проявлений, а также результатов нейровизуализации и исходов инсульта как осложнения новой коронавирусной инфекции. Такие особенности включают предрасположенность к окклюзии крупных сосудов, поражению нескольких сосудистых бассейнов, вовлечению редко страдающих сосудов, наличие случаев сочетания тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, более тяжелого неврологического дефицита. И, наоборот, заболевания мелких сосудов головного мозга, тромбоз церебральных вен и внутримозговые кровоизлияния встречаются реже. Патогенез и оптимальное лечение ишемического инсульта, связанного с COVID-19, все еще остаются неясными, но появляются новые данные, свидетельствующие о том, что коагулопатия и эндотелиопатия, вызванные цитокиновым штормом, представляют собой возможные важные механизмы и являются факторами риска COVID-19-ассоциированного инсульта.

Особое внимание необходимо уделить нарушению когнитивных функций как клиническому проявлению последствий инсульта, ассоциированного с COVID-19.

Учитывая широкую распространенность постинсультной деменции, а также объективно большую тяжесть течения инсультов, связанных с COVID-19, необходимо более детальное изучение когнитивных нарушений, спровоцированных COVID-19-индуцированными инсультами. Комбинация инсульта и COVID-19 подвергает выживших большому риску развития долгосрочных неврологических последствий, либо усугубляя ранее существовавшее неврологическое расстройство, либо инициируя новое. Эта тема особенно актуальна, поскольку в целом COVID-19 наиболее серьезно поражает пожилых людей.

Наиболее частым клиническим проявлением COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома [40], что наряду с хронической вентиляцией легких тесно связано с последующим снижением когнитивных функций, исполнительной дисфункцией и снижением качества жизни, часто сохраняясь через месяцы и годы после выписки из больницы [41].

Воспаление, связанное с COVID-19, увеличивает вероятность развития «немых» инфарктов мозга, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, усиливает тромбоз и коагулопатию, которые могут способствовать дальнейшему распространению повреждения головного мозга. Условия клинического ведения этих пациентов (изоляция от семьи, сокращение контактов с персоналом, длительная искусственная вентиляция легких и седация) также подвергают их высокому риску развития когнитивного дефицита [42].

Имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что пациенты, перенесшие COVID-19-индуцированный инсульт, подвергаются высокому риску последующего развития неврологических заболеваний с нарушением когнитивных функций. Неврологи, психиатры и лица, осуществляющие уход, должны быть предупреждены

о возможном увеличении таких случаев среди выживших после COVID-19. Необходимы проспективные исследования для изучения возможных корреляций между острой и подострой инфекцией COVID-19 и долгосрочными неврологическими последствиями в этой когорте пациентов. Необходимо формирование комплекса методик, наиболее информативных для использования у пациентов, перенесших COVID-19-индуцированный инсульт, на этапе стаци-

онарного лечения и амбулаторного наблюдения, выявление основных факторов, определяющих тяжесть когнитивного дефицита и определение оптимальных способов терапии (в том числе медикаментозной), которые позволяют улучшить исход заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update WHO, Edition 44, published 15 June 2021. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/adgr-oupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMIh660vJTZ8Q1VgZ-yCh2nkQP4EAAYASAAEgIpLvD_BwE
2. Delorme C, Paccoud O, Kas A, Hesters A, Bombois S, Shambrook P, Boullet A, Doukhi D, Le Guennec L, Godefroy N, Maatoug R, Fossati P, Millet B, Navarro V, Bruneteau G, Demeret S, Pourcher V; CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol*. 2020;27(12):2651-2657. <https://doi.org/10.1111/ene.14478>
3. Zambreanu L, Lightbody S, Bhandari M, et al. A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1229-1230. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323839>
4. Khoo A, McLoughlin B, Cheema S, et al. Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):1013-1014. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323816>
5. Gigli GL, Vogrig A, Nilo A, et al. HLA and immunological features of SARS-CoV-2-induced Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3391-3394. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04787-7>
6. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett*. 2021;743:135564. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135564>
7. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
8. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
9. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
10. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002-2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>
11. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137-149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
12. Valderrama EV, Humbert K, Lord A, Frontera J, Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(7):124-127. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030153>
13. South KE, Klingenberg B, Leininger EC. A novel degree of sex difference in laryngeal physiology of *Xenopus muelleri*: behavioral and evolutionary implications. *J Exp Biol*. 2021;224(7):jeb231712. <https://doi.org/10.1242/jeb.231712>
14. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*. 2020;183(1):16-27.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>
15. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
16. Allegra A, Di Gioacchino M, Tonacci A, et al. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4782. <https://doi.org/10.3390/ijms21134782>
17. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
18. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(4):451-458. <https://doi.org/10.1159/000509581>
19. Beyroufi R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889-891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>
20. Cheng R, Leedy D. COVID -19 and acute myocardial injury: the heart of the matter or an innocent bystander? *Heart*. 2020;106(15):1122-1124. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317025>
21. Morassi M, Bigni B, Cobelli M, et al. Bilateral carotid artery dissection in a SARS-CoV-2 infected patient: causality or coincidence? *J Neurol*. 2020;267(10):2812-2814. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09984-0>
22. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
23. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(5):499-501. <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
24. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70(9):311-322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
25. Orozco-Hernández JP, Marin-Medina DS, Sánchez-Duque JA. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Semergen*. 2020;46(suppl 1):106-108. <https://doi.org/10.1016/j.semern.2020.05.004>
26. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):726-730. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
27. Conklin J, Frosch MP, Mukerji S, et al. Cerebral Microvascular Injury in Severe COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.07.21.20159376. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.20159376>
28. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020;267(8):2185-2192. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>
29. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;143(10):3089-3103. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>
30. Vogrig A, Bagatto D, Gigli GL, et al. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research. *J Neurol*. 2020;1(Aug):1-4. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10103-2>

31. Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:889-891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>
32. Siow I, Lee KS, Zhang JY, et al. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105549. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549>
33. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020;51(9):254-258. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031208>
34. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID -19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):587-595. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>
35. John S, Kesav P, Mifsud VA, et al. Characteristics of Large-Vessel Occlusion Associated with COVID-19 and Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2263-2268. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6799>
36. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
37. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
38. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, et al. Cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke*. 2020;51:227-231. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031265>
39. Cappellari M, Zini A, Sangalli D, et al. Thrombolysis and bridging therapy in patients with acute ischemic stroke and Covid-19. *Eur J Neurol*. 2020;27(12):2641-2645. <https://doi.org/10.1111/ene.14511>
40. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org.Travel Med Infect Dis>. 2020;34:101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
41. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):213-222. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30062-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30062-6)
42. Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):44-47. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.045>

Поступила 12.07.2021
 Received 12.07.2021
 Принята к печати 17.07.2021
 Accepted 17.07.2021

Инфекции и воспаление в развитии инсульта

© Е.М. САМОЙЛОВА¹, Г.М. ЮСУБАЛИЕВА¹, В.В. БЕЛОПАСОВ², Е.В. ЕКУШЕВА^{3,4}, В.П. БАКЛАУШЕВ¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

³Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия;

⁴Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Резюме

В обзоре систематизированы данные о роли инфекционных заболеваний и системного воспаления в патогенезе развития инсульта. Анализируются различные факторы риска инсульта, ассоциированные с провоспалительными реакциями организма и их вклад в патогенез цереброваскулярной патологии. Показана связь системного воспаления с нарушениями процессов регуляции агрегатного состояния крови, активацией аутореактивных клонов цитотоксических лимфоцитов, прогрессированием эндотелиального повреждения и другими процессами, при сочетании которых риск развития инсульта на фоне инфекции возрастает. Приведены ключевые звенья патогенетической цепи от развития острого или хронического воспаления до возникновения инсульта. Описаны механизмы реализации инфекционного процесса как триггерного фактора развития инсульта на фоне коморбидных факторов среднесрочного и долгосрочного риска. Отдельный раздел посвящен механизмам повышенного риска развития цереброваскулярных заболеваний после перенесенного COVID-19. Выявление состояния повышенного риска инсульта, обусловленного инфекцией, может иметь важное профилактическое значение. Понимание этого риска специалистами различного профиля, своевременное проведение дополнительных обследований, коррекции лекарственной терапии и реабилитационных мероприятий в совокупности могут снизить частоту цереброваскулярных осложнений у инфекционных больных.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инфекционные заболевания, COVID-19, факторы риска.

Информация об авторах:

Самойлова Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0485-6581>

Юсубалиева Г.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

Белопасов В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

Екушева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Баклаушев В.П. — <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Автор, ответственный за переписку: Самойлова Е.М. — e-mail: samoyket@gmail.com

Как цитировать:

Самойлова Е.М., Юсубалиева Г.М., Белопасов В.В., Екушева Е.В., Баклаушев В.П. Инфекции и воспаление в развитии инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108211>

Infections and inflammation in the development of stroke

© Е.М. SAMOILOVA¹, G.M. YSUBALIEVA¹, V.V. BELOPASOV², E.V. EKUSHEVA^{3,4}, V.P. BAKLAUSHEV¹

¹Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

³Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia;

⁴Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Abstract

The review systematizes data on the role of infectious diseases and systemic inflammation in the pathogenesis of stroke. Various risk factors for stroke associated with pro-inflammatory reactions and their contribution to the pathogenesis of cerebrovascular pathology are analyzed. The interaction of systemic inflammation with hemostasis disturbances and clots formation, activation of autoreactive clones of cytotoxic lymphocytes, the progression of endothelial damage, and other processes is shown. Along with infection, these factors increase the risk of stroke. The key mechanisms of the pathogenesis from the development of acute or chronic inflammation to the preconditions of stroke are presented. The mechanisms of the acting of the infectious process as a trigger factor and/or medium-term or long-term risk factors of stroke are described. A separate section is devoted to the mechanisms of developing cerebrovascular diseases after COVID-19. Identifying an increased risk of stroke due to infection can be of great preventive value. Understanding of this risk by specialists followed by correction of drug therapy and rehabilitation measures can reduce the incidence of cerebrovascular complications in infectious patients.

Keywords: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, infectious diseases, COVID-19, trigger risk factors, medium-term risk factors.

Information about the authors:

Samoilova E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0485-6581>

Yusubaliev G.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

Belopasov V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

Ekusheva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Baklaushev V.P. — <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Corresponding author: Samoilova E.M. — e-mail: samoyket@gmail.com

To cite this article:

Samoilova EM, Yusubaliev GM, Belopasov VV, Ekusheva EV, Baklaushev VP. Infections and inflammation in the development of stroke.

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(8 vyp 2):11–21.

(In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108211>

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения инсульт находится в тройке лидеров среди заболеваний, приводящих к смерти и инвалидности [1, 2]. Несмотря на то, что повышение качества диагностики позволило снизить уровень смертности в развитых странах, по сравнению со странами со средним и низким уровнями развития, частота инсульта растет с каждым годом, а средний возраст пациентов с инсультом прогрессивно уменьшается. При этом количество факторов риска (ФР) инсульта и уровень их влияния увеличивается пропорционально повышению уровня жизни. Причины подобного парадокса не вполне ясны, так как выявление конкретных ФР развития инсульта осложняется тем, что различные патогенетические варианты инсульта характеризуются сочетанием разных ФР [3]. Тем не менее принято выделять общие для всех инсультов основные ФР, систематизированные в обновляемом Фрамингемском профиле риска инсульта (FSRP) [4]. По данным, представленным в публикации А. Воехте и соавт. [3], ФР развития инсульта подразделяются на долгосрочные (генетическая предрасположенность, сахарный диабет (СД)), среднесрочные (артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, курение и другие) и краткосрочные или триггеры (инфекционные заболевания, сепсис, стресс и т.д.). Кроме того, среди ФР принято выделять немодифицируемые, к которым относится возраст, пол, раса/этническая принадлежность и модифицируемые, к которым относятся все прочие. Исключение представляет генетическая предрасположенность, которая занимает промежуточное положение между немодифицируемыми и модифицируемыми ФР [3]. Другие профили оценки риска развития инсульта используются для разных выборочных групп и помимо факторов, общих с FSRP, включают дополнительные показатели, такие как физические аномалии, депрессия и семейное положение [5, 6].

Модифицируемые ФР имеют первостепенное значение, так как стратегии профилактики и лечения, направленные на регулирование этих факторов, могут существенно снизить риск возникновения инсульта. При том, что многое известно о «классических» факторах долгосрочного и среднесрочного риска развития инсульта, таких как АГ, СД и атеросклероз, значительно меньше известно о потенциальных ФР и факторах краткосрочного риска, которые, по мнению М. Elkind [7], могут быть триггерами инсульта. За последнее время было выявлено несколько таких потенциальных триггеров. Например, было обнаружено, что острые инфекционные процессы, в частности — грипп, могут служить триггером инсульта [8], а вакцинация против гриппа, наоборот, достоверно снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Показано, что тяжелый сепсис может вызвать фибрилляцию предсердий, что увеличивает риск возникновения инсульта [10]. Выявление зависимости риска развития инсульта от острых инфекционных заболеваний позволяет своевременно применять соответствующую терапию для предотвращения негативных последствий. К другим потенциальным триггерам А. Воехте и соавт. [3] относят психосоциальный стресс, загрязнение окружающей среды и использование фармакологических препаратов, побочным эффектом действия которых может являться тромбообразование. Изучение и оценка наличия этих и многих других, пока неизвестных, ФР, может помочь ответить на вопрос: «почему сейчас?», поскольку данные ФР действуют в относительно коротком временном промежутке. В то же время знание основных ФР помогает ответить на другой вопрос: «почему я?», так как они чаще всего включают в себя индивидуальные врожденные ФР или факторы, оказывающие влияние в долгосрочной перспективе. На основании этих ФР можно заранее предсказать вероятность развития инсульта у конкретного человека. Подвергая анализу факторы краткосрочного риска и потенциальные ФР, можно перейти от определения статистической вероятности развития инсульта к предсказанию момента развития инсульта, что значительно повысит качество индивидуальной диагностики и терапии.

Цель обзора — анализ предполагаемых механизмов действия триггерных факторов, связанных с инфекционными заболеваниями и воспалительными процессами, в отношении риска развития инсульта.

Инфекции и воспаление как триггеры инсульта

В течение большей части XX века внимание исследователей при изучении предикторов инсульта уделялось преимущественно уровню холестерина и липопротеинов, как основным, с позиции того времени, ФР развития цереброваскулярной патологии. Однако в ходе накопления данных стало очевидно, что повышение уровня липопротеинов и холестерина не может полностью объяснить разнообразие механизмов развития атеросклероза и сопутствующих заболеваний. Изначально атеросклероз описывался как невоспалительный системный процесс, связанный с нарушением метаболизма липидов [11, 12]. Появление в 1980-х годах технологий применения моноклональных антител, позволивших фенотипировать клеточный состав атеросклеротических бляшек, показало наличие в них большого количества мононуклеарных фагоцитов и в меньшей степени Т-лимфоцитов, что, вероятно, указывало на воспалительную природу атеросклероза [13, 14].

Цитокины, белковые медиаторы воспаления, опосредуют обмен сигналами между лейкоцитами и эндотелиаль-

ными клетками в процессе атеросклеротического поражения [15]. Хемокины участвуют в рекрутировании лейкоцитов, их направленной миграции внутрь бляшки, а также могут стимулировать миграцию гладкомышечных клеток [16]. Воспалительные и иммунные медиаторы также влияют на прокоагулянтные факторы и фибринолиз [17]. Поэтому высокий уровень воспалительных маркеров довольно давно является надежным предиктором повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта.

Так, например, С-реактивный белок (CRP), измеренный с использованием высокочувствительного анализа (hsCRP), является одним из наиболее хорошо изученных предикторов этих осложнений. Показана связь повышения hsCRP с риском развития инфаркта миокарда, а также его прогностическое значение при остром коронарном синдроме [18]. Метаанализ 54 проспективных когортных исследований, в который были включены более 160 309 человек, выявил связь между уровнем hsCRP и ишемическим инсультом (ИИ). Относительный риск (RR) ишемического инсульта при увеличении Ln концентрации CRP составлял 1,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,40 [19]. Аналогично, связь hsCRP и риска развития инсульта была показана в метаанализе 12 исследований [20].

В одном из последних исследований, целью которого было изучение связи между исходом инсульта и уровнем CRP, была обнаружена статистически значимая связь между концентрацией CRP при госпитализации и 3-месячным неблагоприятным исходом для пациентов без инфекционной нагрузки (CRP на 1 мг/л прироста, RR 1,04; 95% ДИ 1,01–1,07; $p=0,008$), что было подтверждено результатами метаанализа (CRP на 1 мг/дл прироста, RR 1,66; 95% ДИ 1,37–2,01; $p<0,001$) [21]. Однако в этом же исследовании было показано, что у пациентов с инфекцией на фоне инсульта такой связи нет.

Насколько повышенные уровни провоспалительных маркеров отражают степень атеросклеротического поражения, пока не ясно. В сравнении с вышеуказанными причинами для повышения маркеров воспаления при атеросклеротическом поражении инфекционный и аутоиммунный процессы играют менее значимую роль [22–24]. Хотя непосредственная причинно-следственная связь бактериальной или вирусной инфекции и развития атеросклероза не показана, бактериальные эндотоксины, проникающие в системный кровоток из очагов хронической инфекции, могут вызывать острое и подострое воспаление, способствуя образованию атеросклеротических бляшек [25].

Последние данные свидетельствуют о том, что хроническое воздействие распространенных инфекций, с одной стороны, является потенциальным фактором риска развития инсульта, с другой — острые инфекционные процессы могут выступать в качестве его триггеров. Так, в исследовании NOMAS [26], проведенном в университете Колумбии, было оценено серологическими методами влияние распространенных бактериальных и вирусных инфекций (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*) на риск развития инсульта. В результате была выявлена незначительная положительная связь между отдельными инфекциями и риском развития инсульта, в то время как одновременное влияние нескольких инфекционных агентов показало достоверное повышение риска возникновения инсульта.

В последнее время в качестве ФР развития инсульта рассматривают хронические инфекции полости рта (гингивит, пародонтит, кариес). Было предложено четыре основных механизма участия инфекционных процессов полости рта в патогенезе атеросклероза и инсульта: 1) умеренная бактериемия, при которой бактерии из слизистой попадают в кровоток и проникают в стенку артерии; 2) системное воспаление, вызванное провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми из очагов воспаления в полости рта; 3) возникновение аутоиммунного ответа к собственным белкам за счет антигенной мимикрии бактериальных белков-мишеней; 4) проатерогенные эффекты, вызванные специфическими бактериальными эндотоксинами, которые вырабатываются патогенными бактериями в слизистой полости рта [27, 28].

Среди хронических системных инфекций заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) ассоциировано с повышенным риском как ИИ, так и геморрагического инсульта даже в эпоху высокоэффективной антиретровирусной терапии [29, 30]. Механизмы этого процесса до конца не понятны, однако некоторые исследователи полагают, что ВИЧ-инфекция инициирует развитие эндотелиита, негативно влияет на состояние и проницаемость стенок сосудов [31], другие считают, что это связано с побочным действием антиретровирусных препаратов [32]. Хронические инфекции относятся к факторам среднесрочного риска, так как представляют собой их сочетанное и относительно длительное влияние.

Острый инфекционный процесс относится к факторам краткосрочного риска развития инсульта. Недавнее обследование 121 947 пациентов с сепсисом показало не только значимую связь между эпизодом септического воспаления и инсультом, но и выявило предполагаемый патогенетический механизм — коагулопатию, при которой медиаторы острой фазы воспаления, например, фибриноген и ингибитор активатора плазминогена, могут способствовать тромбозу и препятствовать эндогенному фибринолизу [33].

В другом исследовании, в котором приняли участие 5888 больных, госпитализированных по поводу неуточненной инфекции, была обнаружена достоверная связь наличия инфекции с развитием инсульта во время пребывания в стационаре [8]. По данным обследования 669 пациентов, перенесших инсульт, после госпитализации по поводу инфекции вероятность развития цереброваскулярного события была выше в течение 90 дней (отношение рисков (HR) 3,4; 95% ДИ 1,8–6,5). Она увеличивалась соответственно уменьшению временного интервала после госпитализации: HR 7,3 (95% ДИ 1,9–40,9) для временного окна в 30 дней и HR 8,0 (95% ДИ 1,7–7,7,3) для 14-дневного временного промежутка. Риск возникновения ИИ сохранялся в течение следующих 30 дней (скорректированное HR 2,5; 95% ДИ 1,4–4,5). Аналогичные результаты были получены в исследовании S.Sebastian и соавт. [34], где была обнаружена значимая связь выявленных неуточненных инфекций, особенно — урогенитальных, с развитием инсульта. При этом число случаев было наибольшим в течение недели после установленного факта инфекции (отношение шансов (OR) 5,32; 95% ДИ 3,69–7,68), уменьшалось до OR 1,54 (1,23–1,94) в 120-дневный период. У больных с респираторными инфекциями инсульт может развиваться в более отдаленном периоде: OR 3,67 (1,49–9,04) в 14-дневный период и 1,95 (1,44–2,64) в 120-дневный период. Низкие показатели в поздние временные интервалы указыва-

ют на то, что влияние острой инфекции, как триггера, со временем уменьшается.

Анализ данных 762 пациентов, обратившихся в больницы Шотландии по поводу инсульта, показал повышенные частоты инсульта через неделю после заражения *Streptococcus pneumoniae* и вирусом гриппа [35]. При этом риск оставался достаточно высоким еще в течение 28 дней: на 1–3-й день скорректированные коэффициенты заболеваемости составили 12,3 (95% ДИ 5,48–27,7) и 7,82 (95% ДИ 1,07–56,9) для *Streptococcus pneumoniae* и вируса гриппа соответственно.

В экспериментальной модели эмболического инсульта у грызунов было показано, что инсульт, развившийся на фоне септического эмболии, после заражения *Staphylococcus aureus* характеризуется более высокой смертностью по сравнению с инсультом неинфекционной этиологии [36]. Хронические заболевания, например, сифилис и туберкулез, также могут лежать в основе возникновения инсульта [37].

Поскольку острые и хронические инфекции являются ФР развития инсульта, большинство исследователей считают вакцинацию эффективным средством его профилактики. Так, обзор 8 рандомизированных контролируемых исследований из Кокрановской базы данных с участием 12 029 пациентов свидетельствует о том, что проведение вакцинации против гриппа снижает риск ассоциированных с ним сердечно-сосудистых осложнений. Число случаев инсульта уменьшается и после вакцинации против пневмококковой инфекции [9, 38]. Однако при ее проведении необходимо учитывать существование таких иммунологических феноменов, как антигенный импринтинг и антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE), когда предшествующая вакцинация против высокомультигенных вирусов может усилить последующую инфекцию. Связывание вируса с не полностью нейтрализующими его антителами облегчает его проникновение в иммунные клетки за счет рецепторов к Fc-фрагменту антител, что может инициировать возникновение иммунодефицита [39].

На данный момент описано достаточно много случаев ADE и для вирусов, и для бактерий. Так, ADE было обнаружено у вируса лихорадки денге [40, 41], вируса желтой лихорадки [42], клещевого и японского энцефалитов [43, 44], вируса Эбола [45], вируса Марбург [46], вируса гепатита С [47], ВИЧ [48], вирусов гриппа [49], коронавирусов (в том числе SARS-CoV) [50], *Streptococcus pyogenes* [51], *Mycobacterium tuberculosis* [52] и других. В настоящее время успешно используются новые типы вакцин — ДНК-вакцины на основе плазмидных векторов, которые позволяют избежать формирования феноменов антигенного импринтинга и ADE [53, 54].

При инфицировании больного два компонента играют решающую роль в повышении риска развития инсульта. Первый — фоновый, представляющий собой длительное системное воспаление, наблюдаемое при хронических инфекциях, которое само по себе может способствовать повышению риска развития инсульта [55]. Второй компонент — острофазовый, связанный с вирусемией/бактериемией, резким повышением концентрации провоспалительных цитокинов. Популяционное когортное исследование в Дании показало, что во время госпитализации возникало около 80% сердечно-сосудистых осложнений после бактериемии, при этом риск развития инсульта в первые 3–15 дней после заражения был самым высоким [8, 56, 57].

Связь между инфекцией/воспалением и инсультом двусторонняя: инфекционный агент может стать причиной развития эндотелиита/артериита, гиперкоагуляции, тромбообразования, аутоиммунных реакций. В свою очередь, инсульт провоцирует реорганизацию иммунитета, вызывает локальное или генерализованное воспаление со стороны других органов и систем в связи с активацией местной микрофлоры [58, 59]. Это двустороннее взаимодействие особенно актуально, если обратиться к представлению о том, что в патогенезе инсульта важную роль играют асептическое воспаление и аутоиммунное повреждение нервной ткани [58].

Известно, что мозг является иммунопривилегированным органом, и нарушение функции гематоэнцефалического (ГЭБ) и гематолимфатического барьеров при инсульте способствует привлечению клеток иммунной системы, в результате чего возникает иммунное воспаление. При повреждении ГЭБ в мозг устремляются NK-клетки и моноциты, а затем Т-лимфоциты, увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-15, интерферон гамма (INF γ), фактор некроза опухоли α (TNF α) и других, активируется перфорин-гранзимный механизм. Наряду с пролонгированием воспаления в мозге, вследствие реципрокных нейроиммунных взаимодействий, может возникать состояние иммунодепрессии, что, в свою очередь, способствует активации инфекции в организме больного [58, 59]. Было показано, что частота рецидива инсульта была выше у пациентов, перенесших инфекцию во время первого инсульта (65 против 32%; $p=0,003$) [60].

Таким образом, выявление повышенного риска инсульта после/во время острой инфекции имеет важное значение в его профилактике. Включение в алгоритм обследования количественного анализа маркеров воспаления и определения антител к NR2 — предиктору ИИ, может способствовать снижению частоты цереброваскулярных осложнений у инфекционных больных, благодаря своевременному назначению соответствующих препаратов [61].

COVID-19 и риск развития цереброваскулярной патологии

В свете событий 2020–2021 гг., связанных с пандемией COVID-19, отдельно следует остановиться на влиянии вируса SARS-CoV-2 на частоту инсульта во время инфицирования и в восстановительном периоде COVID-19. Негативное воздействие вируса SARS-CoV-2 на головной мозг и церебральные сосуды в эти сроки можно отнести к категории триггерных факторов [62].

Основными входными воротами вируса SARS-CoV-2 являются клетки, несущие рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2). Этот рецептор часто встречается в клетках человека, включая эпителий дыхательных путей, ЖКТ, бронхолегочный эпителий и альвеоциты, эндотелий других органов и систем, глиальные клетки и нейроны центральной и периферической нервной системы. Кроме того, недавно было показано, что помимо ACE2-опосредованного механизма, нейротропность SARS-CoV-2 обусловлена взаимодействием с белком нейропилином-1, также представленным на клетках ЦНС [63].

В экспериментах на животных и в патоморфологических исследованиях человека было показано, что SARS-CoV-2 проникает в головной мозг посредством ретроградного аксонального транспорта по черепным нервам. Также

во время фазы виремии нарушение ГЭБ позволяет вирусу напрямую проникать в ЦНС [64]. Другим патогенетическим механизмом, обуславливающим цереброваскулярную патологию при COVID-19, является эндотелиальная дисфункция и следующая за ней гиперкоагуляция и образование тромбов, возникающие при системном поражении SARS-CoV-2 микрососудов. Третий патогенетический механизм поражения ЦНС связывают с выбросом провоспалительных цитокинов и развитием системных аутоиммунных реакций, опосредующих поражение нервной ткани аутоантителами и цитотоксическими лимфоцитами. И, наконец, четвертый патогенетический механизм поражения ЦНС при COVID-19 обусловлен гипоксемией и полиорганной недостаточностью — причинами развития энцефалопатии критических состояний [62, 64–66].

По данным F. Klok и соавт. [67], у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии с доказанной вирусной пневмонией, осложнения в виде тромбоза легочной артерии, сосудов сердца, мозга, верхних и нижних конечностей в целом составляют 31%. На долю ИИ, геморрагического инсульта, тромбоза церебральных синусов и вен приходится 0,4–5,9% [68, 69], 0,2–0,9% [70, 71] и 0,3–0,5% [68] соответственно. Их развитие возможно до появления характерных признаков инфекции, во время прогрессирования дыхательной недостаточности, или на фоне ее регресса, при долечивании или лечении на дому, в поликлинике, реабилитационном центре [68, 71].

К ФР, которые могут приводить к развитию церебральных осложнений у больных с наличием симптомов COVID-19 и при бессимптомном течении заболевания, относятся высокий уровень нейтрофилов, цитокинов, ферритина в крови при наличии лимфопении и тромбоцитопении, а также повышенные показатели CRP и D-димера [72].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и повышенное тромбообразование на фоне сохраняющейся или латентно протекающей системной и локальной воспалительной реакции наряду с гипоксемией являются ключевыми механизмами реализации триггерного влияния COVID-19 на развитие инсульта. Выявление и предупреждение провоцирующих факторов, своевременное применение антикоагулянтов, оксигенотерапии, моноклональных антител против рецепторов IL-6 могут существенно снизить риск развития инсульта. Накопление данных о профилактике и лечении отдаленных последствий COVID-19 продолжается.

Инфекция как фактор риска инсульта: механизмы реализации

Воспалительная реакция. Общий воспалительный ответ опосредуется провоспалительными хемокинами, простагландинами и цитокинами — факторами, активирующими первичный иммунный ответ. При этом многие из указанных агентов принимают участие и в активации тромбообразования. В ответ на заражение толл-подобные рецепторы (Toll-like ресептор, TLR), распознающие консервативные липополисахаридные структуры клеточных стенок, запускают воспалительный ответ. TLR активируются различными лигандами, главным образом, структурными компонентами бактерий, вирусов и грибов. Так, например, липотейхоевые кислоты и пептидогликаны бактерий связываются с TLR2, вирусная и бактериальная ДНК взаимодействует с TLR9, а маннаны и бетагликаны грибов могут активировать TLR2 и TLR4 [25]. Однако лиганды для связи с TLR-типами располагаются не только на поверхности

патогенных микроорганизмов, но и на поверхности клеток хозяина — на лимфоцитах, эндотелиоцитах, тромбоцитах [73–75]. В связи с этим активация врожденного иммунитета патогенными микроорганизмами может привести к запуску нежелательных протромботических реакций.

Системы комплемента и свертывания крови являются важными элементами гуморального иммунитета, имеют общее эволюционное происхождение. Под воздействием тканевого тромбопластина фактор X не только активирует процесс коагуляции, но и опосредует воспалительный ответ, влияя на рецепторы протеазы в эндотелии, лейкоцитах и тромбоцитах [76, 77]. Другие воспалительные цитокины, в том числе IL-1 β , IL-6 и TNF α , могут оказывать такой же эффект, дополнительно ингибируя процесс фибринолиза.

Описанные воспалительные и внутрисосудистые реакции характерны для острой формы заболевания. Риск развития инсульта из-за повышенного тромбообразования при инфекции особенно высок в первые 7–14 дней после госпитализации (8 и 7,3 соответственно), к 90-му дню он заметно снижается до 2,4 [8]. Схожие результаты были получены и в другом исследовании по влиянию острой инфекции на развитие ИИ [78].

Влияние воспалительной реакции на сосуды мозга и организм в целом хорошо проиллюстрированы выше на примере COVID-19. Повышенное тромбообразование на фоне высокого уровня провоспалительных цитокинов при COVID-19 является универсальным патогенетическим триггером развития инсульта при острых инфекциях [79, 80].

При хроническом воспалении механизмы патогенеза инсульта имеют свои особенности. Продолжительная инфекционная нагрузка оказывает аддитивное влияние на риск развития сосудистых заболеваний [26]. Речь идет преимущественно об инфекционных агентах с продолжительным латентным периодом, таких как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, вирусы гриппа и Эпштейна—Барр [81–83]. При хроническом воспалении активируются системы CRP, IL-6, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), анти Ro/SSA и молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которые могут повысить адгезию иммунных клеток к атеросклеротическим бляшкам и, соответственно, привести к развитию ассоциированных с бляшками тромботических наслоений, образованию флотирующих тромбов — предикторов риска артерио-артериальных эмболий.

CRP — белок плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы воспаления, может существовать в мономерной или пентамерной формах. Последняя вырабатывается в печени в ответ на повышение концентрации IL-6, мономерная локализуется в сосудистой стенке обладает атерогенными и тромбогенными свойствами, поскольку взаимодействует с другими иммунными медиаторами, активирующими агрегацию тромбоцитов и белки комплемента [84]. CRP часто обнаруживают на липопротеинах низкой плотности, на поврежденных и мертвых клетках [85]. Взаимосвязь между уровнем CRP в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт, широко исследовалась во многих эпидемиологических исследованиях [18]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у инфицированных людей с высокими уровнями CRP в 2–7 раз чаще развивается острый коронарный синдром, инсульт и другие сердечно-сосудистые осложнения, чем у людей с низким уровнем CRP [86]. Заслуживает внимания и то, что повы-

шенный уровень CRP в плазме позволяет прогнозировать риск развития инфаркта миокарда и тромбоэмболического инсульта даже у практически здоровых мужчин и женщин, что дополнительно свидетельствует в пользу гипотезы о важной роли хронического воспаления в патогенезе атеротромбоза [87]. Более того, подобная корреляция сильнее всего выражена у здоровых людей младше 55 лет [88]. Исходя из этого, предположили, что в младшем возрасте у людей, не имеющих «классических» предикторов инсульта, наибольшую роль играют именно триггерные факторы, тогда как в более старшем возрасте они уступают по значимости факторам долгосрочного и среднесрочного риска [89]. Генетические исследования также выявили связь между CRP и риском развития ИИ. Было обнаружено, что однонуклеотидные полиморфизмы в гене CRP связаны с повышением уровня CRP в крови, у носителей вероятность возникновения ИИ увеличивается на 25% [90]. Также продемонстрирована взаимосвязь между повышенной концентрацией CRP и активностью генов, связанных с инсулинорезистентностью и атеротромбозом у женщин [91].

IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления, секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, эпителиальными, глиальными, Т-клетками и кератиноцитами кожи после их активации патогенсвязанными молекулами, опосредованной TLR. Также выработка стимулируется другими медиаторами ответа острой фазы — IL-1 и TNF α . Как уже отмечалось, IL-6 стимулирует выработку CRP в печени, что может являться фактором риска тромбоза. Кроме того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что этот цитокин опосредует атерогенез, инициированный классическими ФР (старший возраст пациентов, АГ, курение, ожирение) [92]. В настоящее время недостаточно исследований, где показана взаимосвязь между уровнями IL-6 и вероятностью развития инсульта, однако имеются данные о линейной корреляции между уровнем IL-6 и возникновением ишемической болезни сердца (ИБС) [93, 94].

Пандемия COVID-19 показала, насколько разрушительным для органов и систем организма, в том числе для головного мозга и его сосудов [62], может быть «цитокиновый шторм», запускаемый IL-2 и IL-6 [95]. В этой связи коррекция активности IL-6 посредством моноклональных антител к его рецепторам может рассматриваться как метод патогенетической профилактики нейровоспаления и церебральных осложнений.

Lp-PLA2 — фосфолипаза A2, присутствующая в составе ЛПНП, самая нестабильная форма, часто связанная с развитием атеросклероза. Этот фермент вырабатывается при воспалительных реакциях в клетках, гидролизует окисленные фосфолипиды в ЛПНП. Lp-PLA2, накапливаясь в атеросклеротических бляшках, негативно влияет на эндотелиальные, гладкомышечные клетки и моноциты. Установлено также, что повышенное содержание в крови Lp-PLA2 и CRP положительно коррелирует с высоким риском развития ИБС и инсульта [96].

Белки теплового шока. Среди множества аутоантигенов, которые были предложены в качестве потенциальных мишеней для аутоиммунных реакций при атеросклерозе, особый интерес представляют белки теплового шока (HSP), поскольку аутореактивность к ним возникает и при некоторых инфекционных процессах, например, при парадонтите и при COVID-19 [62, 97]. HSP принадлежат к высококонсервативному семейству шаперонов, участвующих

в защите от стресса [98]. *Porphyromonas gingivalis* и многие другие бактерии, вызывающие инфекции полости рта, содержат гомологи эпитопов белков шаперонов человека [99]. Гомолог HSP60 *Porphyromonas gingivalis*, который называется GtoEL [100], может вызывать гуморальный и клеточный иммунный ответ у людей. Повышенные уровни антител и Т-клеток, направленных против перекрестной реакции GtoEL с HSP60, наблюдаются в атеросклеротических бляшках и при парадонтите [27, 101].

Аутоиммунная реакция как следствие инфекции

Аутоиммунные заболевания — многофакторная патология со сложными этиопатогенетическими механизмами, включающими генетическую предрасположенность, в виде носительства определенных аллелей главного комплекса гистосовместимости (HLA), другие эпигенетические факторы. В настоящее время предложено несколько гипотез, объясняющих развитие аутоиммунитетов после инфекционного процесса (скрытых антигенов, эффекта адьюванта, антиидиотипических взаимодействий, молекулярной (антигенной) мимикрии, антигенной комплементарности) [102]. Ключевым механизмом развития аутоиммунитетов является сбой распознавания цитотоксическими иммунными клетками (CD8+ Т-клетки и NK-клетки) антигенов собственных органов и тканей.

Согласно гипотезе скрытых антигенов, которая возникла одной из первых, инфекция приводит к их «обнажению» и активации аутореактивных клонов иммунных клеток. Эта гипотеза частично объясняет аутоиммунитет в иммунопривилегированных органах, таких как ЦНС, но претендовать на универсальность не может. В экспериментах на животных установлено, что аутореактивные клоны клеток начинают появляться в крови еще до повреждения ткани инфекцией, что свидетельствует о прямой активации аутоиммунной реакции инфекционными агентами. Также было показано, что для запуска аутоиммунной реакции изолированного контакта иммунной системы с аутоантигенами недостаточно, требуются инфекционные адьюванты, активирующие клеточный иммунитет [103].

На основании этих данных возникла теория адьюванта, согласно которой иммунный ответ на внедрение возбудителя в организм запускается путем активации врожденных механизмов иммунитета, высвобождения провоспалительных цитокинов и других биоактивных веществ, которые, в свою очередь, могут воздействовать на уже существующие аутореактивные клоны [104]. Известно, что некоторые клеточные пептиды, например, сердечный миозин, способны активировать воспалительную реакцию через TLR2 и TLR4 [105]. Предполагается, что увеличение инфекционной нагрузки медленными вирусными агентами, например, вирусом Эпштейна-Барр, может вызвать более сильный эффект адьюванта и провоцировать развитие аутоиммунной реакции и нейровоспаления [104]. Поскольку при инсульте страдает проницаемость ГЭБ [106, 107], перечисленные механизмы аутоиммунитетов могут активно включаться в патогенетический процесс после возникновения заболевания, усугубляя нейровоспаление и поражение нервной ткани.

Молекулярная мимикрия и перекрестная реактивность

Концепция молекулярной мимикрии, впервые появившаяся в работе R. Damian [108] в 1964 г., описыва-

ет имитацию паразитами эпитопов белков организма хозяина для избегания иммунной системы. Через два года было обнаружено совпадение мембранных структур стрептококка группы А с миоцитами млекопитающих [109]. А в 1983 г. R. Fujinami и соавт. [110] описали перекрестную реактивность между антителами мышей к вирусу кори и *Herpes simplex virus* и человеческими клетками. В настоящее время существует множество доказательств перекрестной реактивности между патогенами и аутоантигенами [111–113].

Определены два основных механизма реализации молекулярной мимикрии: а) сходство между эпитопами клеток хозяина и эпитопами инфекционного агента; б) наличие антитела или клонов Т-лимфоцитов, перекрестно реагирующих как с эпитопом инфекционного агента, так и с эпитопом клетки-хозяина. Одна из причин антигенной мимикрии заключается в том, что в реакции распознавания «чужака» молекулами HLA участвуют не более 20 аминокислотных остатка, поэтому вероятность перекрестного распознавания коротких пептидных последовательностей довольно высока. Для некоторых пептидов инфекционного происхождения была показана почти полная (до 99,7%) гомология с различными белками человека [114, 115]. Например, было показано сходство некоторых мембранных белков вируса гриппа со структурами миелиновой оболочки, что в 3 раза повышает риск развития синдрома Гийена—Барре после вакцинации против гриппа H1N1 [116].

Хотя большинство исследований было сосредоточено на роли В-клеточной продукции аутоантител в развитии аутоиммунного ответа, недавние исследования показали, что аутореактивные клоны Т-лимфоцитов могут избегать отбора на ауто толерантность и, при воздействии внешних агентов, запускают аутоиммунную реакцию [117]. Было выдвинуто предположение, что одной из причин такого избегания отбора является наличие на Т-лимфоцитах двух типов Т-клеточных рецепторов, один из которых распознает вирусные и бактериальные пептиды, а второй реагирует на самостоятельные пептиды. Также предположили, что еще одна причина ауто толерантности кроется в разном сочетании альфа и бета-цепей в рецепторах [118, 119].

Несмотря на то что многие исследования и эксперименты на животных моделях подтверждают роль молекулярной мимикрии в развитии аутоиммунных заболеваний, у большинства пациентов с инфекционными заболеваниями аутоиммунный ответ не развивается, и наоборот, для многих аутоиммунных заболеваний какой-либо связи с инфекциями не обнаружено. Это свидетельствует о том, что патогенез аутоиммунной аутоиммунной реакции не описывается одним феноменом гомологичности инфекционных и собственных антигенов, а включает сложную взаимосвязь генетических факторов хозяина и других (неинфекционных) эпигенетических факторов. Так, было показано, что в качестве адьювантов, запускающих аутоиммунный процесс, могут выступать не только инфекционные агенты, но и некоторые химические косметические и пищевые добавки [120]. Кроме того, отсутствие связи между гомологией белков инфекционных возбудителей и аутоантигенов в ряде случаев может быть обусловлено тем, что в большинстве подобных исследова-

ний оценивается линейное сходство эпитопов, а не их пространственная конформация [121].

В исследовании G. Lucchese и соавт. [122] оценивали перекрестную реактивность антигенов некоторых патогенных организмов с человеческими белками и роль аутоиммунных факторов в развитии инсульта. В анализ вошли *Tannerella forsythia*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, вирусы гриппа А и *Cytomegalovirus*. Сравнение проводилось с эпитопами, которые, согласно базе данных UniProtKB, так или иначе связаны с развитием инсульта. Установлено, что из 74 эпитопов больных, перенесших инсульт, 49 совпадают по последовательности с антигенными эпитопами патогенных микроорганизмов и все они иммунопозитивны. На основании полученных данных высказывается предположение, что сходство нативных эпитопов инфекционного агента и клетки хозяина может инициировать аутоиммунную реакцию, с которой связано развитие инсульта.

Заключение

Аналитическая оценка литературных данных свидетельствует о существенной роли аутоиммунной аутоиммунной реакции в развитии церебральных осложнений. Непосредственное инфицирование эндотелиоцитов инфекционными агентами, активация воспаления в области атеросклеротических бляшек, привлечение макрофагов и Т-клеток, могут сопровождаться аутоиммунными реакциями, повышать вероятность развития инсульта при инфекциях, в том числе и при COVID-19 [123].

В последние годы исследователи по всему миру достигли немалых успехов в понимании ФР и профилактики инсульта. Исследования ФР развития инсульта все чаще затрагивают конкретные патогенетические подтипы. Например, такой фактор долгосрочного риска, как гиперлипидемия, является ключевым ФР атеросклеротического инсульта, нарушения ритма сердца обуславливают кардиоэмболический инсульт и т.д.

Вместе с тем, все большее развитие получают исследования критического влияния факторов среднесрочного и краткосрочного риска, наиболее очевидным из которых является инфекционный процесс. В зависимости от типа инфекции и других факторов, триггер может активироваться как в пределах нескольких дней, так и в пределах нескольких лет. При этом многочисленные патогенетические механизмы, задействованные при хронической инфекции и воспалении, могут действовать продолжительное время, подготавливая почву для срабатывания триггера. Понимание роли этих факторов риска может быть критически важным для ответа на вопрос «почему сейчас?» и весьма существенным для ответов на вопросы «почему я?» и «как?», а следовательно, необходимым для эффективной профилактики инсульта.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-29-01090.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ.* 2016;94(9):634–634A. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.181636>
- Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, Norrving B, Donnan GA, Cadilhac DA. Global stroke statistics. *Int J Stroke.* 2017;12(1):13–32. <https://doi.org/10.1177/1747493016676285>
- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2003;290(8):1049–1056. <https://doi.org/10.1001/jama.290.8.1049>
- Lumley T, Kronmal RA, Cushman M, Manolio TA, Goldstein S. A stroke prediction score in the elderly: validation and Web-based application. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(2):129–136. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00434-6](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00434-6)
- Chien KL, Su TC, Hsu HC, Chang WT, Chen PC, Sung FC, Chen MF, Lee YT. Constructing the prediction model for the risk of stroke in a Chinese population: report from a cohort study in Taiwan. *Stroke.* 2010;41(9):1858–1864. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586222>
- Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(1):51–57. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328012da75>
- Elkind MS, Carty CL, O'Meara ES, Lumley T, Lefkowitz D, Kronmal RA, Longstreth WT Jr. Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 2011;42(7):1851–1856.
- Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD005050. Published 2015 May 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005050.pub3>
- Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest.* 2014;146(5):1187–1195. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0003>
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295(7):369–377. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950707>
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295(8):420–425. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608192950805>
- Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans [published correction appears in *Immunity.* 2013;39(2):413]. *Immunity.* 2013;38(6):1092–1104. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.009>
- Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis.* 1986;6(2):131–138. <https://doi.org/10.1161/01.atv.6.2.131>
- Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):969–979. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207415>
- Viola A, Luster AD. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:171–197. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.121806.154841>
- De Caterina R, D'Ugo E, Libby P. Inflammation and thrombosis — testing the hypothesis with anti-inflammatory drug trials. *Thromb Haemost.* 2016;116(6):1012–1021. <https://doi.org/10.1160/TH16-03-0246>
- Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 2 (обзор литературы). *Клиническая практика.* 2020;11(4):70–82. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 2. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(3):75–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract48893>
- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132–140. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)
- Zhou Y, Han W, Gong D, Man C, Fan Y. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2016;453:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.027>
- Wang L, Li Y, Wang C, Guo W, Liu M. C-reactive Protein, Infection, and Outcome After Acute Ischemic Stroke: A Registry and Systematic Review. *Curr Neurovasc Res.* 2019;16(5):405–415. <https://doi.org/10.2174/1567202616666191026122011>
- Jillella DV, Wisco DR. Infectious causes of stroke. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):285–292. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000547>
- Parikh NS, Merkler AE, Iadecola C. Inflammation, Autoimmunity, Infection, and Stroke: Epidemiology and Lessons From Therapeutic Intervention. *Stroke.* 2020;51(3):711–718. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024157>
- Malone K, Amu S, Moore AC, Waeber C. The immune system and stroke: from current targets to future therapy. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(1):5–16. <https://doi.org/10.1111/imcb.12191>
- Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2071–2081. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>
- Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik SL, Rundek T, Sacco RL, Paik MC. Infectious burden and risk of stroke: the northern Manhattan study. *Arch Neurol.* 2010;67(1):33–38. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.271>
- Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1978. Published 2018 Jul 6. <https://doi.org/10.3390/ijms19071978>
- Aarabi G, Thomalla G, Heydecke G, Seedorf U. Chronic oral infection: An emerging risk factor of cerebral small vessel disease. *Oral Dis.* 2019;25(3):710–719. <https://doi.org/10.1111/odi.12912>
- Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology.* 2011;76(5):444–450. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820a0cfc>
- Chow FC, He W, Bacchetti P, Regan S, Feske SK, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort. *Neurology.* 2014;83(19):1705–1711. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000958>
- Gutierrez J, Goldman J, Dwork AJ, Elkind MS, Marshall RS, Morgello S. Brain arterial remodeling contribution to nonembolic brain infarcts in patients with HIV. *Neurology.* 2015;85(13):1139–1145. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001976>
- Gutierrez J, Elkind MS, Marshall RS. Cardiovascular profile and events of US adults 20–49 years with HIV: results from the NHANES 1999–2008. *AIDS Care.* 2013;25(11):1385–1391. <https://doi.org/10.1080/09540121.2013.769493>
- Shao IY, Elkind MSV, Boehme AK. Risk Factors for Stroke in Patients With Sepsis and Bloodstream Infections. *Stroke.* 2019;50(5):1046–1051. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023443>
- Sebastian S, Stein LK, Dharmoon MS. Infection as a Stroke Trigger. *Stroke.* 2019;50(8):2216–2218. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025872>
- Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018;51(3):1701794. Published 2018 Mar 29. <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
- Astrup LB, Skovgaard K, Rasmussen RS, Iburg TM, Agerholm JS, Aalbæk B, Jensen HE, Nielsen OL, Johansen FF, Heegaard PMH, Leifsson PS. *Staphylococcus aureus* infected embolic stroke upregulates Orm1 and Cxcl2 in a rat model of septic stroke pathology. *Neurol Res.* 2019;41(5):399–412. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1573455>
- Fernandes BFS, Caramelli P. Ischemic stroke and infectious diseases in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):43–48. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000641>

38. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-2618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747>
39. Müller S, Wang H, Silverman GJ, Bramlet G, Haigwood N, Köhler H. B-cell abnormalities in AIDS: stable and clonally-restricted antibody response in HIV-1 infection. *Scand J Immunol*. 1993;38(4):327-334. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb01734.x>
40. Halstead SB, Russell PK. Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. *Vaccine*. 2016;34(14):1643-1647. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.004>
41. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, Savarino S, Zambrano B, Moureau A, Khromava A, Moodie Z, Westling T, Mascareñas C, Frago C, Cortés M, Chansinghakul D, Noriega F, Boucke-nooghe A, Chen J, Ng SP, Gilbert PB, Guranathan S, DiazGranados CA. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2018;379(4):327-340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>
42. Gould EA, Buckley A. Antibody-dependent enhancement of yellow fever and Japanese encephalitis virus neurovirulence. *J Gen Virol*. 1989;70(Pt 6):1605-1608. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-70-6-1605>
43. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine*. 2008;26(7):863-868. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.046>
44. Sato R, Hamada N, Kashiwagi T, Imamura Y, Hara K, Nishimura M, Kamimura T, Takasaki T, Watanabe H, Koga T. Dengue Hemorrhagic Fever in a Japanese Traveler with Pre-existing Japanese Encephalitis Virus Antibody. *Trop Med Health*. 2015;43(2):85-88. <https://doi.org/10.2149/tmh.2014-34>
45. Takada A, Watanabe S, Okazaki K, Kida H, Kawaoka Y. Infectivity-enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein. *J Virol*. 2001;75(5):2324-2330. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.5.2324-2330.2001>
46. Nakayama E, Tomabechi D, Matsuno K, Kishida N, Yoshida R, Feldmann H, Takada A. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 3):978-985. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir334>
47. Meyer K, Ait-Goughoulte M, Keck ZY, Fong S, Ray R. Antibody-dependent enhancement of hepatitis C virus infection. *J Virol*. 2008;82(5):2140-2149. <https://doi.org/10.1128/JVI.01867-07>
48. Thomas HI, Wilson S, O'Toole CM, Lister CM, Saeed AM, Watkins RP, Morgan-Capner P. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(2):185-191. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.951642.x>
49. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунологические лекарственные препараты). Часть вторая. Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К; 2012.
50. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, Zhou Y, Du L, Li F. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*. 2020;94(5):e02015-19. Published 2020 Feb 14. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>
51. Karmarkar MG, Hule GP, Cameron A, Mehta PR, Khopkar U, Hase NK, Sriprakash KS. Antibodies to group A streptococcal virulence factors, SIC and DRS, increase predilection to GAS pyoderma. *BMC Infect Dis*. 2015;15:113. Published 2015 Mar 3. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0857-4>
52. Maglione PJ, Xu J, Casadevall A, Chan J. Fc gamma receptors regulate immune activation and susceptibility during Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol*. 2008;180(5):3329-3338. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.5.3329>
53. Crill WD, Hughes HR, Trainor NB, Davis BS, Whitney MT, Chang GJ. Sculpting humoral immunity through dengue vaccination to enhance protective immunity. *Front Immunol*. 2012;3:334. Published 2012 Nov 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00334>
54. Flingai S, Plummer EM, Patel A, Shrestha S, Mendoza JM, Broderick KE, Sardesai NY, Muthumani K, Weiner DB. Protection against dengue disease by synthetic nucleic acid antibody prophylaxis/immunotherapy. *Sci Rep*. 2015;5:12616. Published 2015 Jul 29. <https://doi.org/10.1038/srep12616>
55. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313(3):264-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
56. Dalager-Pedersen M, Søgaard M, Schönheyder HC, Nielsen H, Thomsen RW. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. *Circulation*. 2014;129(13):1387-1396. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006699>
57. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):819-827. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr012>
58. Chen C, Ai QD, Chu SF, Zhang Z, Chen NH. NK cells in cerebral ischemia. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:547-554. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.103>
59. Krishnan S, Lawrence CB. Old Dog New Tricks; Revisiting How Stroke Modulates the Systemic Immune Landscape. *Front Neurol*. 2019;10:718. Published 2019 Jul 2. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00718>
60. Rocha EA, Topcuoglu MA, Singhal AB. Post-stroke Recrudescence from Infection: an Immunologic Mechanism? *Transl Stroke Res*. 2019;10(2):146-149. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0651-x>
61. Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci*. 2011;300(1 2):97-102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.023>
62. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Бахлашев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):60-80. Beloposov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushov VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2): In Press. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract34851>
63. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivainen S, van der Meer F, Kallio K, Kaya T, Anastasina M, Smura T, Levanov L, Szivovics L, Tobi A, Kallio-Kokko H, Österlund P, Joensuu M, Meunier FA, Butcher SJ, Winkler MS, Mollenhauer B, Helenius A, Gokce O, Teesalu T, Hepojoki J, Vapalahti O, Stadelmann C, Balistreri G, Simons M. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856-860. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
64. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
65. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
66. Tveito K. Cytokine storms in COVID-19 cases? Cytokinstormer ved covid-19? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020;140:10.4045/tidsskr.20.0239. Published 2020 Mar 23. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0239>
67. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
68. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279-284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
69. Radmanesh A, Raz E, Zan E, Derman A, Kaminetzky M. Brain Imaging Use and Findings in COVID-19: A Single Academic Center Experience in the Epicenter of Disease in the United States. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1179-1183. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6610>
70. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, Lewis A, Melmed K, Hochman K, Horwitz L, Galetta S, Berger J. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104984. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984>
71. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

72. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Pandey M, Pathak A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3437-3470. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04801-y>
73. Opal SM, Esmon CT. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care.* 2003;7(1):23-38. <https://doi.org/10.1186/cc1854>
74. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood.* 2009;114(12):2367-2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-199208>
75. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
76. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993;82(2):513-520.
77. Wu J, Stevenson MJ, Brown JM, Grunz EA, Strawn TL, Fay WP. C-reactive protein enhances tissue factor expression by vascular smooth muscle cells: mechanisms and in vivo significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):698-704. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160903>
78. Levine DA, Langa KM, Rogers MA. Acute infection contributes to racial disparities in stroke mortality. *Neurology.* 2014;82(11):914-921. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000214>
79. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372. Published 2020 Mar 27. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
80. Супотницкий М.В. «Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций». *Вестник войск РХБ защиты.* 2020;4(1):32-65. Супотницкий MV. Novel coronavirus SARS-CoV-2 in the context of global epidemiology of coronavirus infections. *Journal of NBC Protection Corps.* 2019;4(1):32-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65>
81. Espinola-Klein C, Rupperecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippl G, Hafner G, Pfeifer U, Meyer J. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection? *Stroke.* 2000;31(9):2127-2133. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.9.2127>
82. Sorlie PD, Nieto FJ, Adam E, Folsom AR, Shahar E, Massing M. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med.* 2000;160(13):2027-2032. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.13.2027>
83. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA.* 2002;288(21):2724-2731. <https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2724>
84. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen YC, Woollard KJ, Bassler N, Qian H, von Zur Muhlen C, Hagemeyer CE, Ahrens I, Chin-Dusting J, Bobik A, Peter K. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 2009;105(2):128-137. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.190611>
85. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J.* 2001;2(3):196-199.
86. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
87. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem.* 2005;51(3):504-505. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.044990>
88. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation.* 2003;107(15):2016-2020. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065228.20100.F7>
89. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation.* 2005;112(6):900-905. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.506337>
90. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1897-1908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707402>
91. Ridker PM, Pare G, Parker A, Zee RY, Danik JS, Buring JE, Kwiatkowski D, Cook NR, Miletich JP, Chasman DI. Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GSKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study. *Am J Hum Genet.* 2008;82(5):1185-1192. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.03.015>
92. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2009;102(2):215-222. <https://doi.org/10.1160/TH09-05-0297>
93. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, Di Angelantonio E, Gudnason V, Rumley A, Lowe GD, Jørgensen T, Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578-589. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh367>
94. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe GD. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study. *Atherosclerosis.* 2010;209(2):551-557. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.030>
95. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика.* 2020;11(1):7-20. Baklaushiev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, Lesnyak VN, Yusubaliyeva GM, Sotnikova AG. COVID-19. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):7-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>
96. Reddy KJ, Singh M, Batsell RR, Bangit JR, Miraskar RA, Zaheer MS. Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass is significantly reduced in dyslipidemic patients treated with lifestyle modification and combination lipid-modifying drug therapy. *Prev Cardiol.* 2010;13(3):130-134. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2009.00060.x>
97. Koutouzis T, Haber D, Shaddox L, Aukhil I, Wallet SM. Autoreactivity of serum immunoglobulin to periodontal tissue components: a pilot study. *J Periodontol.* 2009;80(4):625-633. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080422>
98. Morimoto RI. Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes. *Science.* 1993;259(5100):1409-1410. <https://doi.org/10.1126/science.8451637>
99. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. *Braz Dent J.* 2007;18(4):267-280. <https://doi.org/10.1590/s0103-64402007000400001>
100. Goulhen F, Grenier D, Mayrand D. Oral microbial heat-shock proteins and their potential contributions to infections. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(6):399-412. <https://doi.org/10.1177/154411130301400603>
101. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, Cullinan MP, Seymour GJ. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(5):296-302. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00230.x>
102. Root-Bernstein R, Fairweather D. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(1):407. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0407-3>
103. Myers JM, Fairweather D, Huber SA, Cunningham MW. Autoimmune myocarditis, valvulitis, and cardiomyopathy. *Curr Protoc Immunol.* 2013;Chapter 15:Unit-15.14.51. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1514s101>
104. Owens GP, Bennett JL. Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(9):1204-1208. <https://doi.org/10.1177/1352458512448109>
105. Zhang P, Cox CJ, Alvarez KM, Cunningham MW. Cutting edge: cardiac myosin activates innate immune responses through TLRs. *J Immunol.* 2009;183(1):27-31. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0800861>
106. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;316(2):135-153. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>

107. Abdullahi W, Tripathi D, Ronaldson PT. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;315(3):343-356. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00095.2018>
108. Damian RT. Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *Am Nat*. 1964;98:129-149.
109. Zabriskie JB, Freimer EH. An immunological relationship between the group. A streptococcus and mammalian muscle. *J Exp Med*. 1966;124:661-678.
110. Fujinami RS, Oldstone MB, Wroblewska Z, Frankel ME, Koprowski H. Molecular mimicry in virus infection: crossreaction of measles virus phosphoprotein or of herpes simplex virus protein with human intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80(8):2346-2350. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.8.2346>
111. Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):408-416. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835461d3>
112. Massilamany C, Gangaplara A, Steffen D, Reddy J. Identification of novel mimicry epitopes for cardiac myosin heavy chain- α that induce autoimmune myocarditis in A/J mice. *Cell Immunol*. 2011;271(2):438-449. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.08.013>
113. Christen U, Bender C, von Herrath MG. Infection as a cause of type 1 diabetes? *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):417-423. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283533719>
114. Trost B, Lucchese G, Stufano A, Bickis M, Kusalik A, Kanduc D. No human protein is exempt from bacterial motifs, not even one. *Self Nonself*. 2010;1(4):328-334. <https://doi.org/10.4161/self.1.4.13315>
115. Kanduc D. Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine. *J Exp Ther Oncol*. 2009;8(1):65-76.
116. Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y, et al. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(6):547-562. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.142>
117. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):102-111. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8294-7>
118. Sarukhan A, Garcia C, Lanoue A, von Boehmer H. Allelic inclusion of T cell receptor alpha genes poses an autoimmune hazard due to low-level expression of autospecific receptors. *Immunity*. 1998;8(5):563-570. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80561-0](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80561-0)
119. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Leung PSC, Ansari AA, Gershwin ME, Anaya JM. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018;95:100-123. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.012>
120. Wakabayashi K, Lian ZX, Leung PS, Moritoki Y, Tsuneyama K, Kurth MJ, Lam KS, Yoshida K, Yang GX, Hibi T, Ansari AA, Ridgway WM, Coppel RL, Mackay IR, Gershwin ME. Loss of tolerance in C57BL/6 mice to the autoantigen E2 subunit of pyruvate dehydrogenase by a xenobiotic with ensuing biliary ductular disease. *Hepatology*. 2008;48(2):531-540. <https://doi.org/10.1002/hep.22390>
121. Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(1):111-118. <https://doi.org/10.1007/BF02686087>
122. Lucchese G, Flöel A, Stahl B. Cross-Reactivity as a Mechanism Linking Infections to Stroke. *Front Neurol*. 2019;10:469. Published 2019 May 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00469>
123. Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Relevance. *Cells*. 2020;9(11):2360. Published 2020 Oct 27. <https://doi.org/10.3390/cells9112360>

Поступила 17.05.2021

Received 17.05.2021

Принята к печати 25.05.2021

Accepted 25.05.2021

Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта

© А.В. РОМАНЕНКО, И.П. АМЕЛИНА, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Атеротромботический инсульт — один из наиболее частых подтипов ишемического нарушения мозгового кровообращения, причиной которого является атеросклероз крупных артерий головного мозга или их ветвей. Результаты последних исследований показали, что в основе атеросклеротического процесса лежат воспалительные изменения в сосудистой стенке, приводящие к инициации атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, перераспределения различных белковых компонентов в составе гематоэнцефалического барьера. В итоге прогрессирование описанных состояний приводит к манифестации клинических симптомов и формированию острого сосудистого события. Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений церебральных сосудов, предоставляет ключ к современным стратегиям терапии, формируя фундамент для адекватной, патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции. У таких пациентов она должна быть направлена на нормализацию церебральной и центральной гемодинамики и учитывать механизмы нейропластичности. Препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) может рассматриваться как одно из патогенетически обоснованных средств в комплексной медикаментозной терапии при ишемии мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, атеросклероз, сосудистое воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Информация об авторах:

Романенко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1766-3068>

Амелина И.П. — <https://orcid.org/0000-0001-7434-1623>

Соловьева Э.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Автор, ответственный за переписку: Соловьева Э.Ю. — e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Как цитировать:

Романенко А.В., Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):22–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108222>

Vascular inflammation underlies the development of atherothrombotic stroke

© A.V. ROMANENKO, I.P. AMELINA, E.YU. SOLOVYEVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Atherothrombotic stroke is the one of the most common subtypes of ischemic cerebral circulatory disorders, the cause of which is atherosclerosis of the major arteries of the brain or their branches. The results of recent studies have shown that the atherosclerotic process is based on an inflammatory process in the vascular wall that leads to the initiation of atherosclerosis, endothelial dysfunction, oxidative stress, and the redistribution of various protein components in the blood-brain barrier. As a result, the progression of the described conditions leads to the manifestation of clinical symptoms and the formation of an acute vascular event. Understanding of the molecular components underlying functional disorders and damages of the cerebral vessels gives the key to modern therapy strategies. It is forming the foundation for the adequate, pathogenetically reasonable drug correction. For such patients, it should be aimed at the normalization of cerebral and central hemodynamics and incorporate the mechanisms of neuroplasticity. The drug 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine-succinate (mexidol) can be considered as one of the pathogenetically justified agents in complex drug therapy of brain ischemia.

Keywords: ischemic stroke, atherosclerosis, vascular inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Information about the authors:

Romanenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1766-3068>

Amelina I.P. — <https://orcid.org/0000-0001-7434-1623>

Solovyeva E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-1256-2695>

Corresponding author: Solovyeva E.Yu. — e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

To cite this article:

Romanenko AV, Amelina IP, Solovyeva EYu. Vascular inflammation underlies the development of atherothrombotic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108222>

С каждым годом эпидемиологические данные свидетельствуют о росте показателей заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в особенности таких, как инсульт и инфаркт миокарда [1]. Инсульт считается второй ведущей причиной смерти в мире, а также основной причиной стойкой инвалидизации [2]. Более 85% случаев среди всех нарушений мозгового кровообращения приходится на ишемический инсульт (ИИ), который чаще всего имеет атеротромботическое происхождение, развиваясь вследствие атеросклероза крупных артерий головного мозга или их ветвей [3]. Среди всех случаев ИИ на долю атеротромботического инсульта (АТИ) приходится 30–50% [4–6].

Исходя из современных представлений, атеросклероз является мультифакторным заболеванием с активным вовлечением как врожденных, так и адаптивных звеньев иммунитета. Этот процесс начинается в раннем детстве и постепенно прогрессирует в течение всей жизни [7]. Морфологическим и субстратами атеросклероза являются утолщение интимы/меди и атероматозные бляшки вследствие гиперплазии гладкомышечных клеток артериальной выстилки. Воспалительные процессы в сосудистой стенке играют центральную роль в патогенезе атеросклероза как на ранних, так и на поздних его стадиях.

Цель настоящего обзора — рассмотреть патогенез АТИ и основные способы лечения ИИ.

Патогенез

Атеросклеротический процесс представляет ряд последовательных взаимообусловленных изменений сосудистой стенки воспалительного характера, начинающийся с дисфункции и повреждения эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей и изменением расстояния между клетками [8, 9].

Более пятидесяти лет атеросклероз рассматривался как болезнь накопления холестерина, которая характеризуется пассивным отложением липидов в стенке артерий. Исходя из этой теории, продолжающееся накопление жировых отложений покрывает артерию, что в дальнейшем вызывает прогрессирующий стеноз, который в конечном итоге ведет к образованию окклюзионного тромбоза [10]. Однако данные, которые были получены в процессе последующих наблюдений, убедительно продемонстрировали, что степень обструкции просвета сосуда атеросклеротической бляшкой мало связана с вероятностью возникновения тромбоза. Развитие большинства ИИ и инфарктов миокарда происходит из-за бляшек, которые вызывают стеноз артерии менее 50% [11, 12]. Наряду с этим развитие острого сосудистого события у пациентов может быть связано с резко возникшим тромбозом коронарных, мозговых и периферических артерий из-за внезапно наступившего разрушения атеросклеротической бляшки, которое обусловлено повреждением покрывающего ее эндотелия и усиленного образования в этих участках агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов [13].

Исходя из вышесказанного, появилось современное понимание патогенеза атеросклероза, которое связано с разделением его на периоды стабильного и нестабильного течения. Было установлено, что клиническая манифестация атеросклероза и переход в нестабильное течение непосредственно связаны с активацией воспалительного процесса и повышенным риском тромбоэмболии и инфаркта органов вследствие нарушения эндотелия, распада бляшек, повышенной адгезивной и агрегационной активностью тромбоцитов и лейкоцитов. Так, увеличение в крови пациентов с атеросклерозом концентрации провоспалительных медиаторов (интерлейкин (IL) — 6, С-реактивный белок (СРБ) и другие) и маркеров повреждения эндотелия (фактор фон Виллебранда (ФВ), эндотелин-1 (ЭТ-1)) — это проявление единого патологического процесса, при котором важным звеном является сосудистая воспалительная реакция, сопряженная с активацией системы гемостаза и увеличением риска тромбообразования [14].

В большом количестве исследований указано, что при нестабильной стадии течения атеросклероза отмечается повышенная активация иммунных клеток, таких как CD4 + Т-клетки, моноциты или макрофаги, нейтрофилы, а также системное повышение провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП), тканевого фактора (ТФ), фактора некроза опухоли α (TNF- α) [15] и других маркеров системного воспалительного процесса. Главными элементами нейровоспаления являются микроглия (тканевые макрофаги ЦНС) и астроциты, а также ряд периферических кровяных и иммунных клеток (тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты) [16, 17]. Микроглиальные клетки являются врожденными иммунными макрофагами ЦНС и так же, как и астроциты, активируются после инсульта. Активированная микроглия и воспалительные факторы, такие как TNF- α , способствуют развитию нейродегенеративных нарушений [18]. Выделение цитокинов приводит к постинемическому воспалению и усугубляет первичное повреждение головного мозга. Они включают IL-1b, IL-6, СРБ и TNF- α , а также другие потенциальные цитотоксические молекулы, включая NO, активные формы кислорода и простагоиды [19, 20]. В дополнение к цитокинам, которые экспрессируются в резидентных клетках мозга, существуют цитокины, которые продуцируются и секретируются из Т-лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, NK-клеток и полиморфноядерных лейкоцитов, участвующие в ишемическом воспалении [21].

Все эти изменения способствуют трансэндотелиальной миграции периферических иммунных клеток, включая макрофаги и нейтрофилы, в ишемическую область, которая потенцирует воспаление путем дальнейшего высвобождения провоспалительных молекул и активных форм кислорода.

Считается, что одними из главных клеток, вовлеченных в развитие атеросклеротического процесса, являются моноциты. Дифференцировка моноцитов в макрофаги способствует модифицированным (окисленным) липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) и дисфункции эндотелия.

Выявлены различные подтипы макрофагов (M2 и M1) в зависимости от стадии развития атеросклероза [22]. На ранних этапах образования атеросклеротической бляшки макрофаги накапливают липиды в цитозоле, превращаясь в «пенистые клетки» [23], которые со временем погибают в результате апоптоза, высвобождая накопленные липиды и цитокины, привлекая новые макрофаги или моноциты в данный очаг. После гибели пенистых клеток, благодаря деятельности фибробластов, происходит формирование соединительнотканного каркаса («фиброзной покрышки») атеросклеротической бляшки [24, 25]. Многие из этих нагруженных липидами макрофагов подвергаются апоптозу на ранних стадиях развития атеросклероза и быстро удаляются макрофагами M2. Этот процесс называется эфферцитозом (фагоцитоз мертвых и умирающих клеток) [26].

До недавнего времени нейтрофилам не уделялось должного внимания как клеткам, играющим важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза. Однако в нескольких клинических исследованиях, проведенных в последние годы, можно найти прямую корреляцию между количеством нейтрофилов в крови и наличием ССЗ, а также связь нейтрофилов с летальным исходом [27]. В первом контрольном эпидемиологическом исследовании Национального исследования здоровья и питания США количество нейтрофилов у здоровых людей было независимо связано с повышенным риском смерти от ССЗ [28].

В другом исследовании была обнаружена связь между количеством нейтрофилов в крови (соотношением нейтрофилов и лимфоцитов) и неблагоприятными исходами у пациентов с инфарктом миокарда [29]. Эндотелиальная дисфункция индуцирует молекулы адгезии, такие как Р-селектин, Е-селектин [30] и специфические хемокины, которые позволяют нейтрофилам проникать из кровотока в артериальную стенку [31, 32]. В дополнении к описанному способу трансудации из кровотока, последние данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы могут достичь атеросклеротических бляшек через микрососудистую сеть, которая создается с помощью неангиогенеза [33, 34].

Доказано, что основной мишенью воспалительного процесса при развитии атеросклероза является сосудистый эндотелий. Одним из основных механизмов эндотелиальной дисфункции является окислительный стресс, который поддерживается активированными нейтрофилами за счет высвобождения окислительных ферментов [32, 35—38]. Образование свободных радикалов является одним из универсальных механизмов жизнедеятельности клеток и процессов, происходящих в межклеточном пространстве [39, 40]. Свободнорадикальное окисление представляет собой процесс непосредственного переноса атомов кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, которые индуцируют реакции перекисного окисления с участием активных форм кислорода — супероксида, перекиси водорода, гидроксильного радикала [41]. Для нормального функционирования организма в физиологических условиях необходимо свободнорадикальное окисление. Однако при патологическом усилении свободнорадикального окисления развивается окислительный стресс, в результате чего повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, повреждается дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, наблюдается потеря эластических свойств, вплоть до гибели клеток.

Окислительный стресс — главный механизм нейронального повреждения в результате ишемии-реперфузии ткани головного мозга [42, 43]. Увеличение интенсивности образования свободных радикалов активирует целый ряд патологических процессов, которые усиливают повреждение мозгового вещества за счет образования высокореактивных липидных перекисей, высвобождения ионов кальция из внутриклеточных хранилищ и поступления их в цитоплазму из внеклеточной жидкости, денатурации белков, нуклеиновых кислот и ДНК [43]. Следствием этих процессов является разрушение цитоскелета и деструкция клеточных мембран. Также действие избыточного количества свободных радикалов ведет к дисфункции эндотелия в виде стойкой вазодилатации и нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и дальнейшему нарушению церебральной гемодинамики.

Было определено, что нарушение структуры ГЭБ является характерной чертой разных воспалительных заболеваний ЦНС (инсульта, травматических повреждений, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, инфекций), при которых в нервную ткань проникают различные клеточные структуры. Увеличение проницаемости ГЭБ сопровождается экстравазацией компонентов плазмы непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), развитием периваскулярного отека прилегающей области мозга (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также процессами асептического воспаления [44].

Большую роль в повреждении сосудов играют факторы воспаления, такие как СРБ, IL-6 и IL-17. С ними связана нестабильность и разрушение атеросклеротической бляшки. В итоге происходит активация тромбоцитов и образуется тромб. Это ведет к сужению и окклюзии сосудов, причем имеет значение нарушение проходимости как крупных, так и мелких мозговых артерий. Это в дальнейшем приводит к резкому снижению кровотока и ишемии [45].

Таким образом, воспаление сосудистой стенки и окислительный стресс у пациентов с атеротромботическим повреждением сосудов являются одним из ведущих механизмов клеточного повреждения. Их последствия приводят к появлению и дальнейшему прогрессированию клинической симптоматики. Учитывая, насколько сложным с точки зрения патофизиологии является процесс гибели клеток, включающий самые разные биохимические механизмы, есть основания полагать, что своевременная, максимально ранняя патогенетическая терапия таких состояний может дополнительно повлиять на выживаемость нейронов, уменьшить повреждение мозговой ткани.

Лечение

Лечение ИИ в настоящее время проходит в несколько этапов (неотложная помощь, стационарное лечение, реабилитация), включает реперфузию, нейропротекцию, предотвращение реокклюзии, лечение осложнений и зависит от вида и степени тяжести заболевания [46]. Специальная терапия инсульта проводится целенаправленно с учетом его этиологии и патогенеза. Она обязательно должна предшествовать, а в оптимальном варианте — проводиться одновременно с системой лечебных мероприятий по коррекции оксигенации, артериального давления, сердечной деятельности, гомеостаза, отека мозга, вазоспазма и судорог. Без достижения контроля над жизненно важными

функциями организма лечение инсульта может быть неэффективно [47].

Специфической терапией ИИ является реперфузия, при которой происходит улучшение кровоснабжения в области ишемического повреждения вещества головного мозга за счет восстановления проходимости сосудов. Тромболитическая терапия (ТЛТ) является стандартом лечения острого ИИ, имеющего атеротромботическое или кардиоэмболическое происхождение, однако ее проведение возможно только у тщательно отобранных пациентов в первые 4–5 ч с момента развития неврологической симптоматики [48]. Введение тромболитика должно быть начато как можно раньше. Рекомендуемая доза альтеплазы — 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза — 90 мг); 10% дозы вводится в виде болюса внутривенно струйно в течение одной минуты, а оставшаяся часть (90%) — внутривенно капельно в течение 1 ч [49]. Хотя ТЛТ увеличивает вероятность хорошего функционального исхода у больных с острым ИИ, у значительной части таких пациентов не всегда наблюдается стабильная положительная динамика [50]. Таким образом, вопросы повышения эффективности ТЛТ до сих пор стоят довольно остро и в этой связи применение нейропротекторов у пациентов с ИИ может иметь значительную клиническую значимость.

Так, в исследовании эффективности применения Мексидола в сочетании с ТЛТ у пациентов с ИИ было выявлено, что использование комбинированной терапии с Мексидолом приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, коррелирующей со степенью снижения неврологического дефицита. Было доказано, что применение Мексидола при ТЛТ в дозе 500 мг в сутки в течение 21 дня позволяет значительно уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического окна, а также уменьшить число соматических осложнений. Имея в виду, что одной из самых частых реакций нарушенного системного гомеостаза является синдром системной воспалительной реакции, комбинированное применение ТЛТ и Мексидола позволяет не только достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита (доля малых инсультов 15%), но и уменьшить реакцию системного воспаления (достоверное снижение на фоне лечения СОЭ, лейкоцитов, СРБ). Выявлено, что раннее использование мексидола и ТЛТ может способствовать предупреждению развития завершеного инфаркта и увеличить положительные исходы по показателям неврологического дефицита и социальной адаптации [51].

Несмотря на то что ТЛТ и является общепризнанным эффективным методом лечения ИИ, метод имеет множество серьезных ограничений, в связи с чем ее проведение возможно у крайне малой популяции пациентов с ИИ. Хотелось бы обратить особое внимание на то, что в специализированной зарубежной литературе и в рекомендациях по лечению неврологических заболеваний крайне мало информации о нейропротективной концепции, однако никто не отрицает ее важности и не дает каких-либо альтернативных методов помощи пациентам с ИИ, особенно тем, кому невозможно проведение ТЛТ, что говорит о малой изученности этой концепции за рубежом, а не о ее неэффективности.

Наряду с вышесказанным при лечении ИИ главной целью, помимо профилактики тромбообразования, является нейропротективная терапия [52] (защита нейронов от по-

вреждающего действия ишемического каскада на клеточном и молекулярном уровнях). Выбор безопасной и эффективной нейропротективной терапии у больных с ИИ является одним из наиболее сложных вопросов. Исходя из накопленного опыта известно, что зона необратимых изменений в головном мозге при ИИ нарастает постепенно, по мере развития той или иной ступени ишемического каскада [53]. С учетом существующих в настоящее время представлений о последовательных этапах «ишемического каскада», с одной стороны, и требований доказательной медицины к лекарственным препаратам, с другой, практическому врачу, имеющему большой клинический опыт использования конкретных препаратов, приходится решать серьезную задачу обоснования выбора и использования лекарственных средств, поскольку в специализированной зарубежной литературе и в рекомендациях по лечению неврологических заболеваний все реже и реже всерьез говорят о нейропротективной концепции.

С позиций доказательной медицины, назначение подобной категории препаратов не является абсолютно обоснованным (с уровнем убедительности рекомендаций А и уровнем достоверности доказательств — 1), поэтому отсутствует «золотой стандарт» применения метаболической терапии в лечении ИИ. Вместе с тем Россия имеет большой эмпирический опыт применения нейроцитопротекторов при ИИ, для большинства препаратов этой группы успешно продемонстрирована безопасность их применения. Ряд экспертов полагают, что применение безопасных видов нейропротекции полезнее, чем отказ от нее.

Также в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИИ от 2020 г. указывается, что накопленный положительный опыт клинического применения ряда препаратов из разных фармакологических групп с различным метаболическим действием позволяют рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную и направленную на улучшение функционального исхода заболевания [54].

Проблему выбора и использования лекарственных средств, на наш взгляд, следует решать с позиций осмысления прежде всего результатов научных исследований. Нейропротектор не должен вызывать истощения нейронов/синдрома обкрадывания, иметь хороший профиль безопасности, а также доказанную клиническую эффективность. В отечественной литературе широко обсуждаются нейропротективные, в том числе антиоксидантные, свойства Мексидол в ситуациях как острого, так и хронического нарушений мозгового кровообращения [55, 56].

Мексидол обладает мультимодальным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов, которые реализуются, как минимум, на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Препарат характеризуется выраженным нейропротективным, противогипоксическим, противоишемическим, кардиопротекторным, антиатерогенным, гиполипидемическим, ноотропным и анксиолитическим действием [57]. Многочисленные проведенные эксперименты показали, что Мексидол, подавляя процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах, повышает резистентность липопротеиновых комплексов к процессу ПОЛ, восстанавливая таким образом активность эндогенной антиоксидантной системы [58].

Антиоксидантные свойства данного препарата заключаются не только в прямом связывании активных форм

кислорода и влиянии на активацию супероксиддисмутазы, но и в снижении концентрации металлов переменной валентности путем их хелатирования.

По результатам рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ было доказано, что при терапии Мексидолом в дозе 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней, а затем по одной таблетке (125 мг) 3 раза в день на фоне базисной терапии в течение 8 нед, отмечалось достоверное уменьшение выраженности симптомов и функциональных нарушений. В сравнении с группой больных, которые получали плацебо совместно с базисной терапией, в группе терапии Мексидолом отмечалось выраженное улучшение жизнедеятельности. Восстановление, соответствующее 0–2 баллам по модифицированной шкале Рэнкина, отмечалось у 96,7% пациентов в группе Мексидола и у 84,1% в группе плацебо ($p=0,039$). Была доказана безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Препарат Мексидол был рекомендован для включения в терапию пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ [59].

Важным свойством Мексидола в остром периоде ИИ, является нормализация липидного обмена: снижение концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а также повышение уровня липопротеинов высокой плотности [60–62]. В остром периоде ИИ в каротидной системе атеротромботического или кардиоэмболического патогенетического типа, эффективность Мексидола в большей степени при раннем (до 6 ч) назначении препарата продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [63]. Пациентам был назначен Мексидол в дозе 300 мг/сут: в первые 3 суток внутривенно капельно; затем внутримышечно по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) 3 раза в сутки до 14 суток от начала заболевания. Также в этом исследовании был уточнен механизм действия препарата в клинических условиях. Было выявлено, что в крови пациентов с ИИ Мексидол повышает активность как фермента дыхательной цепи митохондрий — сукцинатдегидрогеназы, так и ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) [63].

При исследовании воздействия Мексидола на показатели липидного спектра крови в остром периоде ИИ выявлена тенденция к приближению к нормативным показателям анализируемых параметров. Также необходимо отметить, что значительное уменьшение уровней общего холестерина, холестерина ЛНПН, триглицеридов, показателей активации системы гемостаза было выявлено в группе пациентов, получавших Мексидол в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 21 дня, в сравнении с группой, в которой этот препарат вводился в дозе 500 мг/сут на протяжении 5 дней. Динамика исследуемых биохимических показателей крови у больных с ИИ на фоне лечения Мексидолом коррелировала с улучшением неврологического статуса, повышением активности и мобильности пациентов, что было достоверно ($p<0,01$) более выражено в группе, получавшей Мексидол в суточной дозе 1000 мг/сут [57].

В исследовании А.Р. Годуновой и соавт. [52] было отмечено воздействие субмаксимальных доз Мексидола на процессы оксидантного стресса и воспаления в остром периоде ИИ. Было включено 60 пациентов, поступивших в первые 6 ч от начала заболевания, с верифицированным ИИ. Пациенты основной группы получали субмаксимальные дозы Мексидола — 750 мг препарата, разведенного в 250,0 мл физиологического раствора, 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 6 суток. Пациентам контрольной группы была назначена стандартная терапия. Всем пациентам было проведено определение биомаркеров, неврологического статуса в течение 60 мин от момента поступления в стационар и на 7-е сутки госпитализации. В результате исследования установлено, что в обеих группах показатели IL-6, СРБ и фибриногена подвергались незначительным изменениям и достоверную значимость в оценке эффективности Мексидола не имели. В свою очередь, показатели таких биомаркеров, как мозговой натрийуретический пептид и ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А, а также средние показатели по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и Субъективной шкале оценки астении (MFI-20) в группе пациентов, которые получали Мексидол, существенно снизились в сравнении с контрольной группой. Таким образом, полученные результаты говорят об существенном уменьшении окислительного стресса и признаков воспаления, а также снижении степени тяжести неврологического дефицита в остром периоде ИИ на фоне приема субмаксимальных доз препарата Мексидол, а также снижении степени тяжести неврологического дефицита [52].

В недавнем исследовании эффективности и безопасности препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках длительной последовательной терапии у пациентов с ИИ было показано, что проведение последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол Форте 250 (сначала 500 мг/день в/в капельно в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг 3 р/день в течение 60 дней) в остром и раннем восстановительном периодах ИИ положительно влияет на регресс очаговой неврологической симптоматики, увеличивает вероятность достижения независимости в повседневной жизни в 3,34 раза, а также способствует снижению выраженности оптико-пространственных, нейродинамических нарушений и нарушений памяти [64].

В исследовании В.В. Ковальчука [65] был проведен анализ эффективности Мексидола в отношении вторичной профилактики ИИ. В исследования вошли 3400 пациентов, перенесших ИИ, которые были разделены на две группы по 1700 человек (получавшие и не получавшие Мексидол, соответственно основная группа и группа сравнения). По результатам этого исследования было доказано, что Мексидол способствует уменьшению частоты повторных ИИ как у пациентов без сопутствующих патологических состояний, так и у больных с артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ сна, васкулитами, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. На основании проведенного исследования можно прийти к заключению, что применение Мексидола препятствует развитию органических поражений головного мозга сосудистой природы. Использование препарата, по мнению автора, является оправданным для осуществления вторичной профилактики ИИ [65].

Заключение

Стоит обратить внимание на то, что атеросклеротические поражения сосудов с образованием нестабильной бляшки является основной причиной тромбоза просвета сосудов и последующей манифестацией клинических симптомов. Избыток липидов и воспалительные реакции (клеточные и гуморальные) считаются основными факторами, способствующими развитию бляшек, а усиление внутрибляшечного кровоизлияния является критическим этапом дестабилизации и увеличения некротического ядра. Таким образом, понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе ишемического повреждения головного мозга атеротромботического характера открывает большие возможности для разработки методов профилактики и лечения атеротромботического инсульта.

Подводя итоги вышесказанного, многочисленными исследованиями подтверждено, что назначение Мексидола в комплексной терапии ИИ в острейшем и остром пери-

одах заболевания является патогенетически оправданным и оказывает положительное действие, которое проявляется улучшением неврологического статуса, снижением активности системы гемостаза, уменьшением окислительного стресса и сосудистого воспаления, с гипополипидемическим эффектом до достижения уровня физиологических значений к моменту окончания стационарного лечения. Более того, Мексидол помогает увеличить эффективность профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий, снижая степень тяжести неврологического дефицита и повышая физическую активность пациентов. В целях достижения максимального терапевтического эффекта рекомендована последовательная длительная терапия Мексидолом: сначала инъекции по 500–1000 мг в/в в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 р/день в течение 2 месяцев.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики*. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
2. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-457. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1201534>
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2012;125(22):e1002. *Circulation*. 2012;125(1):2-220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы*. Руководства для врачей. Под ред. Яхно Н.Н. М.: Медицина; 2005;1:231-302.
5. Веберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. *Руководство по цереброваскулярным заболеваниям*. Пер. с англ. М. 1999.
6. Шевченко О.П., Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Праскунничий Е.А. *Артериальная гипертензия и церебральный инсульт*. М.: Рефарм; 2001.
7. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста. *Клин геронтол*. 2003;5:9-12.
8. Bobryshev YV, Cherian SM, Inder SJ, Lord RS. Neovascular expression of VE-cadherin in human atherosclerotic arteries and its relation to intimal inflammation. *Cardiovasc Res*. 1999;43(4):1003-1017. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00125-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00125-x)
9. Vanderlaan PA, Readon CA. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2005;46(5):829-838. <https://doi.org/10.1194/jlr.R500003-JLR200>
10. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res*. 2006;47(7):1339-1351. <https://doi.org/10.1194/jlr.R600009-JLR200>
11. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, Ploegmakers JP, Meesterman M, de Winter RJ. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(9):1160-1165. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000157141.00778.AC>
12. Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Ясманова А.Н., Дарвиш Н.А., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Тяжелников А.А., Сирина Е.В., Шурьгин С.Н., Осмаева З.Х. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118:9-2:8-13.
13. Pyshkina LI, Abieva AR, Yasamanova AN, Darvish NA, Kamchatnov PR, Kabanov AA, Tyazhel'nikov AA, Silina EV, Shurygin SN, Osmaeva ZKh. Tечenie tserebrovaskulyarnoi patologii u bol'nykh so stenoziruyushchim porazheniem sonnykh arterii. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118:9-2:8-13. (In Russ.).
14. Jneid H, Corti R, Hutter R, Zafar MU, Fuster V, Badimon JJ. The interplay between inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Acute Coronary Syndromes*. 200;4(3):71-78.
15. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002;1:65-71.
16. Barkagan ZS, Kostyuchenko GI, Kotovshchikova EF. Gipergomotsisteinemiya kak samostoyatel'nyi faktor riska porazheniya i trombirovaniya krovynosnykh sosudov. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2002;1:65-71. (In Russ.).
17. Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):668-678. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306427>
18. Tian L, Ma L, Kaarela T, Li Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. *J Neuroinflammation*. 2012;9:155. Published 2012 Jul 2. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-155>
19. O'Sullivan S, O'Sullivan C, Healy L, Dev K, Sheridan G. Sphingosine 1-phosphate receptors regulate TLR4-induced CXCL5 release from astrocytes and microglia. *J Neurochem*. 2018;144(6):736-747. <https://doi.org/10.1111/jnc.14313>

18. Mrak RE, Griffin WS. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiology of Aging*. 2005;26(3):349-354. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.010>
19. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779-789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>
20. Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik S, Paik MC, Cheung K, Sacco R.L., Elkind M.S. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: the northern Manhattan study. *Stroke*. 2014;45(4):979-987. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002289>
21. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, Cavarretta R, Frigo M, Begni B, Sarinella F, Frattola L, De Simoni MG. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(9):1004-1009. <https://doi.org/10.1097/00004647-199909000-00008>
22. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;105(suppl 1):34-42. <https://doi.org/10.1160/THS10-11-0717>
23. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-1879. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699>
24. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 suppl):7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
25. Zhou SM, Chadipiralla K, Mendez AJ, Jaimes EA, Silverstein RL, Webster K, Raj L. Nicotine potentiates proatherogenic effects of oxLDL by stimulating and upregulating macrophage CD36 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(4):563-574. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00042.2013>
26. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(1):36-46. <https://doi.org/10.1038/nri2675>
27. Coller BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(4):658-670. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000156877.94472.a5>
28. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1287-1292. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.05.002>
29. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):656-662. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831024>
30. Weber C, Fraemohs L, Dejama E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):467-477. <https://doi.org/10.1038/nri2096>
31. Zernecke A, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):742-750. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301655>
32. Döring Y, Drechsler M, Soehnlein O, Weber C. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):288-295. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303564>
33. Eriksson EE. Intravital microscopy on atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice establishes microvessels as major entry pathways for leukocytes to advanced lesions. *Circulation*. 2011;124(19):2129-2138. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030627>
34. Michel JB, Delbosc S, Ho-Tin-Noé B, Leseche G, Nicoletti A, Meilhac O, Martin-Ventura JL. From intraplaque haemorrhages to plaque vulnerability: biological consequences of intraplaque haemorrhages. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13(10):628-634. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328357face>
35. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):208-219. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001>
36. Galoughi KK, Antoniadis C, Nicholls SJ, Channon KM, Figtree GA. Redox biomarkers in cardiovascular medicine. *European Heart Journal*. 2015;36:1576-1582. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv126>
37. Carbone F, Nencioni A, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2013;110(3):501-514. <https://doi.org/10.1160/TH13-03-0211>
38. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis — A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol*. 2015;27(3):184-193. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.013>
39. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в первичных фотобиологических процессах. *Биологические мембраны*. 1998;5:517-529. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в первичных фотобиологических процессах. *Биологические Мембраны*. 1998;5:517-529. (In Russ.).
40. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1996;2:2:111-114. Zavalishin IA, Zakharova MN. Oksidantnyi stress — obshchii mekhanizm povrezhdeniya pri zabolevaniyakh nervnoy sistemy. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1996;2:2:111-114. (In Russ.).
41. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2001;9:18:767-769. Neverov IV. Mesto antioksidantov v kompleksnoy terapii pozhilykh bol'nykh IBS. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;9:18:767-769. (In Russ.).
42. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В., Ступин В.А., Бoleвич С.Б., Свищева С.П., Орлова А.С., Комаров А.Н., Орлов В.А., Аброськина О.В., Елисеев Е.В., Сохова О.А., Богатырева М.Д. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью Часть I. Коррекция тканевого энергодефицита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(6):44-49. Rumyantseva SA, Oganov RG, Silina EV, Stupin VA, Bolevich SB, Svishcheva SP, Orlova AS, Komarov AN, Orlov VA, Abros'ykina OV, Eliseev EV, Sokhova OA, Bogatyreva MD. Sovremennyye konceptsiy lecheniya patientsov s sosudistoy komorbidnost'yu Chast' 1. Korrektsiya tkanevogo energodefitsita. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012;11(6):44-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-44-49>
43. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4:6:461-470. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x>
44. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacollet P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40:4:1229-1236. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.532853>
45. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:9735:112-123. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60834-3)
46. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(8):4-9. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiologiya insul'ta v Rossii. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;103(8):4-9. (In Russ.).
47. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. Руководство для врачей. Под ред. Пирадова М.А., Танашян М.М., Максимовой М.Ю. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018. *Insul't: sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya*. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Piradova M.A., Tanashyan M.M., Maksimovoi M.Yu. 3-e izd., dop. i pererab. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
48. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):601-636. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2302>
49. *Инсульт*. Руководство для врачей. Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. *Insul't*. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Stakhovskoi L.V., Kotova S.V. 2-e izd., dop. i pererab. M.: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2018. (In Russ.).
50. Lambrinos A, Schaik AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, Lum C, Bharatha A, Pereira VM, Stotts G, Saposnik G, Kelloway L, Xie X, Hill MD. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(4):455-460. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.30>
51. Чедфанова Ж.Ю., Макострова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании

- с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Otsenka effektivnosti primeneniya meksidola v sochetanii s tromboliticheskoj terapijе u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.).
52. Годунова А.Р., Рахимова А.А., Леонтьева О.И., Талипова И.Г., Яхин Р.М., Мусин Ш.Г. Влияние субмаксимальных доз препарата мексидол на процессы оксидантного стресса и воспаления в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):27-30. Godunova AR, Rakhimova AA, Leont'eva OI, Talipova IG, Yakhin RM, Musin ShG. Vliyaniye submaksimal'nykh doz preparata meksidol na protsessy oksidantnogo stressa i vospaleniya v ostreishem periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):27-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181182127-30>
53. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002;102:5:3-7. Gusev EI, Skvortsova VI. Neuroprotektivnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. I. Pervichnaya neuroproteksiya. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;102:5:3-7. (In Russ.).
54. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейроанестезиологов, Союз реабилитологов России. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой у взрослых. 2020. Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov, Natsional'naya assotsiatsiya po bor'be s insul'tom, Assotsiatsiya neirokhirurgov Rossii, MOO Ob'edinenie neuroanesteziologov i neuroanesteziologov, Soyuz reabilitologov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornoi ishemicheskoi atakoi u vzroslykh. 2020. (In Russ.).
55. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15-23. <https://doi.org/10.1007/s11064-004-9681-8>
56. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
57. Мексидол для инъекций — официальная инструкция по применению. Ссылка активна 20.02.19. Meksidol dlya in'ektsii — ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu. Ssylka aktivna 20.02.19. (In Russ.). https://medi.ru/instrukci-ya/meksidol-dlya-ineksij_2601
58. Клебанов Г.И., Любичский О.Б., Васильева О.В., Климов Ю.В., Пензулаева О.Б., Тепляшин А.С., Толстых М.П., Проморенко В.К., Владимиров Ю.А. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксилина. *Вопросы медицинской химии*. 2001;47(3):288-300. Klebanov GI, Lyubitskii OB, Vasil'eva OV, Klimov YuV, Penzulaeva OB, Teplyashin AS, Tolstykh MP, Promorenko VK, Vladimirov YuA. Antioksidantnye svoystva proizvodnykh 3-oksipiridina: meksidola, emoksipina i proksipina. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 2001;47(3):288-300. (In Russ.).
59. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном
- периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55-65. Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Mel'nikova EV, Agaf'ina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shechpankevich LA. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mul'titsentrovogo platsebo-kontroliruемого v parallel'nykh gruppakh issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti meksidola pri dlitel'noi posledovatel'noi terapii u patsientov v ostrom i ranнем vosstanovitel'nom periodekh polusharnogo ishemicheskogo insul'ta (EPIKA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
60. Новикова Л.Б., Шарафутдинова Л.Р., Шарапова К.М. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):83-85. Novikova LB, Sharafutdinova LR, Sharapova KM. Primeneniye meksidola v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):83-85. (In Russ.).
61. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липид-снижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42-45. Shechpankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimizatsiya lipid-snizhayushchei terapii u patsientov s ishemicheskim insul'tom i sakharnym diabetom 2-go tipa. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42-45. (In Russ.).
62. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиокоррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9):78-83. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga: perspektivy patogeneticheskoi metabolicheskoi gemangiokorreksii. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):78-83. (In Russ.).
63. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»)*. 2006;18:47-54. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartzyssov YaR, Bodykhov MK, Kichuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruемое issledovanie effektivnosti i bezopasnosti meksidola v kompleksnoi terapii ishemicheskogo insul'ta v ostrom periode. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (prilozhenie «Insul't»)*. 2006;18:47-54. (In Russ.).
64. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрюфагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120:3:2:54-59. Strel'nikova IA, Svetkina AA, Androfagina OV. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Meksidol Forte 250 v ramkakh dlitel'noi posledovatel'noi terapii u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom v karotidnom basseine. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120:3:2:54-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254>
65. Ковальчук В.В. Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;3:29-33. Koval'chuk VV. Neirometabolicheskaya terapiya kak sredstvo vtorichnoi profilaktiki insul'ta. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;3:29-33. (In Russ.).

Поступила 28.04.2021

Received 28.04.2021

Принята к печати 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Фактор роста эндотелия сосудов VEGF и металло-лигандный гомеостаз в патогенезе ишемического инсульта

© А.В. СКАЛЬНЫЙ, А.Н. МАЗИЛИНА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение сопряженной динамики фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и компонентов металло-лигандного гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В основную группу вошли пациенты с ИИ ($n=158$). Группу сравнения составили здоровые ($n=150$). Определяли в сыворотке крови концентрацию VEGF (пг/мл) методом иммуноферментного анализа ELISA и концентрацию магния (Mg), меди (Cu), марганца (Mn), селена (Se), цинка (Zn) и железа (Fe) (мкг/мл) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 и метода оптимальных достоверных разбиений (ОДР), входящего в группу методов интеллектуального анализа данных Data mining.

Результаты и заключение. По сравнению с группой здоровых пациентов с диагнозом ИИ выявлено статистически значимое увеличение концентрации VEGF и микроэлементов Mg, Mn, Cu, Zn, Se в сыворотке крови. Была показана достоверная взаимосвязь концентрации VEGF и концентрации Cu и Mn в сыворотке крови пациентов с ИИ. Выявленные факты динамики VEGF и концентрации микроэлементов при развитии ишемического процесса способствуют в клинических условиях решению терапевтических и прогностических задач.

Ключевые слова: VEGF, металло-лигандный гомеостаз, ишемический инсульт, микроэлементы.

Информация об авторах:

Скальный А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Мазилина А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4785-2668>

Автор, ответственный за переписку: Мазилина А.Н. — e-mail: gman65@mail.ru

Как цитировать:

Скальный А.В., Мазилина А.Н. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF и металло-лигандный гомеостаз в патогенезе ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(8 вып. 2):30–34. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108230>

Vascular endothelial growth factor VEGF and metal-ligand homeostasis in the pathogenesis of ischemic stroke

© A.V. SKALNY, A.N. MAZILINA

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the conjugate dynamics of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the components of metal-ligand homeostasis in the development of ischemic stroke.

Material and methods. The main group included patients with ischemic stroke ($n=158$). The comparison group consisted of healthy volunteers ($n=150$). The concentration of VEGF (pg/ml) in the blood serum was determined by ELISA and concentrations of Mg, Cu, Mn, Se, Zn and Fe (mcg/ml) by inductively coupled argon plasma mass spectrometry. Data analysis was carried out using the Statistica 10 application software package and the optimal reliable partitioning (SDR) method, which is part of the Data mining group of data mining methods.

Results. A significant increase in the concentrations of VEGF and trace elements Mg, Mn, Cu, Zn, and Se in the blood serum of patients with ischemic stroke was revealed. A significant relationship between the concentration of VEGF and the concentrations of Cu and Mn in the blood serum of patients with ischemic stroke was shown.

Conclusion. The dynamics of VEGF and the concentrations of trace elements in the development of the ischemic process contribute to the solution of therapeutic and prognostic problems in clinical conditions.

Keywords: VEGF, metal-ligand homeostasis, ischemic stroke, trace elements.

Information about the authors:

Skalny A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Mazilina A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4785-2668>

Corresponding author: Mazilina A.N. — e-mail: gman65@mail.ru

To cite this article:

Skalny AV, Mazilina AN. Vascular endothelial growth factor VEGF and metal-ligand homeostasis in the pathogenesis of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):30–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108230>

Ишемический инсульт (ИИ) вызывает цепочку биохимических перестроек, приводящих к функционально-адаптационным изменениям в головном мозге [1].

Изучение многоуровневых механизмов, важных для жизни патологических процессов на молекулярном, нейрональном, системном и организменном уровнях, выявление их связи и взаимодействий являются актуальными задачами фундаментальной медицины. Выявление механизмов патогенеза дисрегуляционной патологии головного мозга необходимо для разработки нового алгоритма диагностических критериев и новой стратегии реабилитационной терапии с целью обеспечения максимальной сохранности мозговой ткани при дисциркуляторных расстройствах, а также с целью первичной и вторичной профилактики инсульта [2, 3].

Всемирной организацией по борьбе с инсультом принята концепция «время—мозг», важна каждая минута для максимального сохранения нейронов и синапсов и восстановления большинства функций головного мозга. Для этой цели необходима разработка биомаркеров самых ранних признаков неврологических нарушений и надежных критериев сохранности мозговой ткани при уже произошедшей сосудистой катастрофе [4, 5].

Цель исследования — изучение сопряженной динамики VEGF и компонентов металло-лигандного гомеостаза у больных в остром периоде ИИ.

Материал и методы

На базе неврологического отделения Клинической больницы №123 ФМБА России было проведено комплексное исследование роли VEGF, мощного проангиогенного протеина, с ключевой ролью в регуляции ангиогенеза и микроэлементов в этиопатогенезе ИИ.

Обследованы пациенты с ИИ ($n=158$) в острейшем периоде, возраст от 50 до 75 лет, средний возраст — $68\pm 0,7$ года; из них 87 (55%) мужчин и 71 (45%) женщина.

У обследованных пациентов по критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) были диагностированы атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный патогенетические подтипы ИИ.

Критерии включения в исследование: верифицированный ишемический инсульт; возраст обследуемых 18 лет и старше. **Критерии невключения в исследование:** геморрагический характер инсульта, смешанный характер инсульта. Группа сравнения представлена здоровыми ($n=150$), возраст от 50 до 60 лет, средний возраст — $56\pm 0,6$ года; мужчин — 102 (68%), женщин — 48 (32%).

Методом иммуноферментного анализа ELISA была определена концентрация в сыворотке крови специфического белка VEGF (пг/мл). Анализ выполнялся в клинико-диагностической лаборатории Клинической больницы №123 ФМБА России на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир-400», автоматическом гематологическом анализаторе Medonic MC-15, МЕК 7222, автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит», «Вектор-

бест», Россия), с использованием реагентов производства «Randox» (Великобритания), «CORMAY» (Польша), «Юни-мед» (Россия), «Вектор-бест» (Россия). Пробы крови брали свободным истечением из локтевой вены утром натощак через 12–14 ч после приема пищи.

Определение концентрации макро- и микроэлементов в сыворотке крови проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (прибор NexION 300D, Perkin Elmer, США). Была определена концентрация в сыворотке крови: макроэлемента — магния (Mg) и микроэлементов — меди (Cu), марганца (Mn), селена (Se), цинка (Zn) и железа (Fe) (мкг/мл).

Пробоподготовка сыворотки крови для определения концентрации микроэлементов. Образцы сыворотки разбавлялись в пропорции 1:15 подкисленным дилюентом. Дилюент состоит по объему из 1% 1-Butanol (#1.00988, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany), 0,1% Triton X-100 (Sigma #T9284 Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, MO 63103 USA) и 0,07% HNO₃ (Fluka #02650 Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, MO 63103 USA), растворенных в дистиллированной деионизованной воде с удельным сопротивлением 18,2 Мом/см, полученной с использованием деионизатора (9000602, Labconco Corp., Kansas City, MO 64132, USA). Такой дилюент имеет pH=2,0, он быстро и полностью растворяет клетки крови и протеины, позволяя получать чистые и стабильные растворы образцов.

На этом пробоподготовка заканчивается и полученный раствор образца вводится для анализа в масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой (или в англоязычной литературе ICP-MS — inductively coupled plasma mass spectrometry) ИСП-МС систему Nexion 300D (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, USA). Такая технология пробоподготовки разработана в Центре биотической медицины проф. А.В. Скальным.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 и метода оптимальных достоверных разбиений (ОДР), входящего в группу методов интеллектуального анализа данных Data mining [6–8].

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были определены значения концентрации VEGF (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ИИ и здоровых. Пациенты были разделены на две группы, различающиеся по концентрации VEGF: в одну группу вошли пациенты с концентрацией VEGF <246 пг/мл (нормальное значение показателя), в другую вошли пациенты с концентрацией VEGF >246 пг/мл (патологическое значение показателя).

Как показали уже первые результаты нашего исследования, у мужчин с ИИ по сравнению со здоровыми концентрация VEGF была значительно выше и составила 708,596 и 152,21 пг/мл соответственно ($p=0,000000$) (табл. 1).

В табл. 1 представлены значения макро- и микроэлементов у мужчин больных ИИ и здоровых с разной концентрацией VEGF (пг/мл). Были зарегистрированы статисти-

Таблица 1. Средние значения VEGF (пг/мл), макро- и микроэлементов в группах мужчин с ИИ и здоровых

Table 1. Mean values VEGF (pg/ml) of trace elements in groups of male patients with ischemic stroke and healthy volunteers

Показатель	Референсные значения	Больные ИИ, n=87	Здоровые, n=102	Достоверность (критерий Манна—Уитни) p
VEGF, пг/мл	10—246	708,5±788,9	152,21±56,7	<0,000001
Cu, мкг/мл	08—1,65	1,27±0,21	1,09±0,17	0,008
Mg, мкг/мл	20—25	22,72±2,63	22,09±2,02	0,013
Mn, мкг/мл	0,0011—0,004	0,002±0,0001	0,0011±0,0002	0,000003
Se, мкг/мл	0,07—0,12	0,113±0,023	0,091±0,015	0,000336
Zn, мкг/мл	0,75—1,5	1,19±0,24	0,93±0,03	0,000011

Таблица 2. Значение фактора VEGF, макро- и микроэлементов (мкг/мл) у мужчин (n=87) с ИИ при высоком уровне VEGF >246 пг/мл

Table 2. The values of VEGF growth factor and trace elements (µg/ml) in the group of male patients (n=87) with ischemic stroke with a high level of VEGF >246 pg/ml

Показатель	M	SD	Me	Min	Max
VEGF	869,22	725,70	685,11	291,60	3175,89
Cu	1,243	0,200	1,270	0,663	1,780
Mg	22,293	2,740	22,705	19,290	30,041
Mn	0,002	0,001	0,002	0,001	0,111
Se	0,111	0,021	0,108	0,073	0,161
Zn	1,126	0,260	1,135	0,497	1,781

Примечание. Здесь и в табл. 3: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана; Min — минимальное значение; Max — максимальное значение.

Note. Here and in table 3: Me — mean value; SD — standard deviation; Me — median; Min — minimum; Max — maximum.

чески значимые различия концентрации микроэлементов в сыворотке в группах мужчин с ИИ и здоровых.

На следующем этапе исследования нами была определена концентрация макро- и микроэлементов в группе мужчин с ИИ, характеризующихся высокой концентрацией VEGF >246 пг/мл (табл. 2).

Были обнаружены статистически значимые различия между концентрацией VEGF в группе больных ИИ и здоровых.

Аналогичное сравнение концентрации макро- и микроэлементов в сыворотке крови в группе женщин с ИИ, характеризующихся высокой концентрацией VEGF >246 пг/мл и в группе здоровых женщин (табл. 3).

В сыворотке крови у мужчин и женщин с ИИ не наблюдается достоверной разницы в концентрациях VEGF и макро- и микроэлементов.

Данные результаты свидетельствуют о наличии многоуровневых механизмов ИИ, представленных на молекулярном и биохимическом уровнях. Участие специфического белка VEGF в многофакторном этиопатогенезе ИИ в комплексе с показателями концентрации макро- и микроэлементов дает основание для разработки стратегии оптимизации репаративных процессов ишемизированной нервной ткани с помощью модуляции металло-лигандного гомеостаза.

На следующем этапе статистической обработки результатов был использован метод ОДР, входящий в группу методов интеллектуального математического анализа Data mining. Для анализа было проведено разделение пациентов с ИИ на две группы: 1) с VEGF >750 пг/мл и 2) с VEGF <750 пг/мл. В качестве целевой переменной Y был выбран

Таблица 3. Значение фактора роста VEGF, макро- и микроэлементов у женщин с ИИ (n=71), при высоком уровне VEGF >246 пг/мл

Table 3. The values of VEGF growth factor, and trace elements in the group of female patients with ischemic stroke (n=71) with a high level of VEGF >246 pg/ml

Показатель	M	SD	Me	Min	Max
VEGF	874,68	951,51	653,92	128,01	3590,11
Cu	1,247	0,311	1,210	0,833	1,951
Mg	22,623	2,391	22,795	16,630	28,741
Mn	0,002	0,001	0,002	0,001	0,101
Se	0,105	0,023	0,105	0,051	0,151
Zn	1,084	0,121	1,070	0,777	1,391

бинарный показатель уровня VEGF, задаваемым с помощью порога 750 пг/мл (верхняя граница нормы) [8].

Нами выявлены закономерности, которым подчиняется соотношение концентраций VEGF, Cu и Zn.

Наблюдения, соответствующие уровню VEGF >750 пг/мл, на диаграммах обозначены +. Наблюдения, соответствующие уровню VEGF <750 пг/мл, на диаграммах обозначены O.

На рисунке показано распределение значений Mn и Cu друг относительно друга с разделением на подгруппы в зависимости от уровня VEGF.

При уровне Mn выше 0,921 мкг/мл и уровне Cu ниже 1,115 мкг/мл (верхний левый квадрант I) содержится только 4 наблюдения, соответствующие пациентам с VEGF >750 пг/мл. В верхнем правом квадранте II, напротив, преобладают наблюдения с VEGF <750 пг/мл: 6 наблюдений, соответствующих уровню VEGF >750 и 16 наблюдений, соответствующих уровню VEGF <750 пг/мл. При уровне Mn <0,000185 мкг/мл уровень VEGF повышается с ростом содержания Cu.

Такое соотношение показателей является закономерным, если учесть, что Cu является обязательным фактором во всех ангиогенных сигнальных каскадах настолько, что дефицит Cu приводит к уменьшению неоваскуляризации [9].

В то же время Mn играет важную роль в предупреждении апоптоза посредством Mn-зависимых эндонуклеаз и регуляции Mn — супероксиддисмутазы: связь между уровнем VEGF и содержанием Cu носит противоположный характер при уровне Mn выше и ниже границы 0,00185 [10—12].

Заключение

Проведенное исследование подтвердило сопряженность комплекса показателей, находящихся на разных уровнях биологической организации (атомарном, как Mg, Cu, Mn, Se, Zn и Fe, и биохимическом, как VEGF, которые принимают участие в патогенезе ИИ). VEGF является ключе-

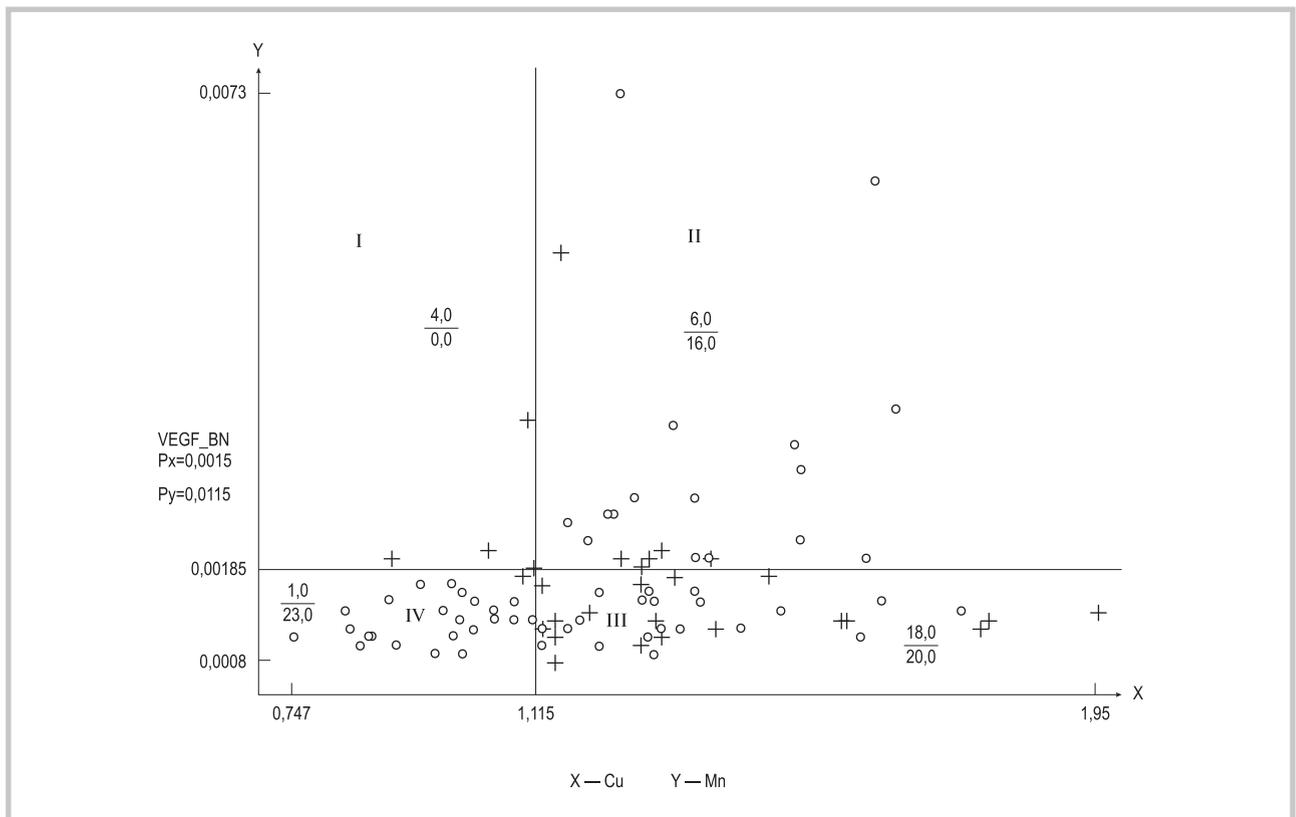


График рассеяния с квадрантами распределения значений Mn и Cu друг относительно друга с разделением на подгруппы в зависимости от уровня VEGF у пациентов с ИИ.

The scattering diagram graphically shows the combined association of VEGF with Cu and Mn in patients with ischemic stroke.

вым фактором ангиогенеза и нейрогенеза, осуществляя еще и нейропротекторную функцию. Металло-лигандный гомеостаз является важным эндогенным звеном в механизмах патогенеза ИИ: макро- и микроэлементы принимают участие в ферментативных реакциях и входят в состав подавляющего большинства кофакторов ферментов, факторов транскрипции ДНК.

Выявленные механизмы формирования ишемии мозга и разработка стратегии устранения патологических звеньев ишемического каскада необходимы для оптимизации лечения больных с ИИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. *Первичная профилактика инсульта*. М.: 2006. Skvortsova VI, Chazova IE, Stakhovskaya LV, Pryanikova NA. *Primary prevention of stroke*. М.: 2006. (In Russ.).
- Дизрегуляторная патология нервной системы*. Под ред. Гусева Е.И., Крыжановского Г.Н. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. *Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoi sistemy*. Pod red. Guseva E.I., Kryzhanovskogo G.N. М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. (In Russ.).
- Тул Д.Ф. *Сосудистые заболевания головного мозга*. М.: Гэотар; 2007. Tul DF. *Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga*. М.: Geotar; 2007. (In Russ.).
- MacKay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. *World Health Organization*. 2004;50-51.
- Бакунц Г.О. *Эндогенные факторы церебрального инсульта*. М.: Гэотар-медиа; 2011. Bakunts GO. *Endogennyye faktory tserebral'nogo insul'ta*. М.: Geotar-media; 2011. (In Russ.).
- Барсегян А.А., Куприянов М.С., Степаненко В.В., Холод И.И. *Технологии анализа данных*. Data Mining, Visual Mining, Text Mining, OLAP. СПб.: БХВ-Петербург; 2007. Barsegyan AA, Kupriyanov MS, Stepanenko VV, Kholod II. *Tekhnologii analiza dannykh*. Data Mining, Visual Mining, Text Mining, OLAP. SPb.: BKhV-Peterburg; 2007. (In Russ.).
- Сенько О.В., Кодрян М.С., Кузнецова А.В., Клименко Л.Л., Деев А.И., Баскаков И.С., Мазилина А.Н. Метод оптимальных разбиений для оценки влияния степени оксигенации гемоглобина на фактор роста эндотелия сосудов. *Математическая биология и биоинформатика*. 2018;13(2):563-590. Sen'ko OV, Kodryan MS, Kuznetsova AV, Klimenko LL, Deev AI, Baskakov IS, Mazilina AN. Metod optimal'nykh razbiveniy dlya otsenki vliyaniya stepeni oksigenatsii gemoglobina na faktor rosta endoteliiya sosudov. *Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika*. 2018;13(2):563-590. (In Russ.). <https://doi.org/10.17537/2018.13.563>

8. Kodryan MS, Kuznecova AV, Klimenko LL, Mazilina AN, Baskakov IV, Senko OV. Nonparametric Method for Estimation of Controlled Correlations in Studies of VEGF-Hypoxia Relationship. *Biostatistics*. 2020;1:1-21. <https://doi.org/10.23937/2469-5831/1510024>
9. Bharathi Devi SR, Dhivya M A, Sulochana KN. Copper transporters and chaperones: Their function on angiogenesis and cellular signalling. *J Biosci*. 2016;41(3):487-496. <https://doi.org/10.1007/s12038-016-9629-6>
10. Зангиева З.К., Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(3-2):30-36.
Zangieva ZK, Torshin IYu, Gromova OA, Nikonov AA. The content of trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special Issues*. 2013;113(3-2):30-36. (In Russ.).
11. Klimenko LL, Skalny AV, Turna AA, Budanova MN, Baskakov IS, Savostina MS, Mazilina AN, Deev AI. Molecular biomarkers for ischemic stroke: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and trace elements. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16. ISTERH/NTES Abstracts*. 2017;41S1:22.
12. Клименко Л.Л., А.И. Деев, И.С. Баскаков, М.Н. Буданова, А.Н. Мазиллина, М.С. Савостина, А.А. Турна, А.В. Кузнецова Макро- и микроэлементы в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом при различном уровне нейроспецифического белка VEGF. *Микроэлементы в медицине*. 2018;19(4):59-62.
Klimenko LL, Deev AI, Baskakov IS, Budanova MN, Mazilina AN, Savostina MS, Turna AA, Kuznetsova AV. Macro and trace elements in serum of patients with ischemic stroke at different level of the VEGF neurospecific protein. *Mikroelementy v Meditsine*. 2018;19(4):59-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-4-59-62>

Поступила 25.02.2021
 Received 25.02.2021
 Принята к печати 25.05.2021
 Accepted 25.05.2021

Факторы риска развития постинсультной эпилепсии

© М.А. ГРИГОЛАШВИЛИ, Э.М. ЖУАНЫШЕВА

НАО «Медицинский университет Караганда», Караганда, Казахстан

Резюме

Инсульт занимает ведущее место среди главных причин смертности и инвалидности в мире. С увеличением числа случаев инсульта наблюдается последовательный рост распространенности постинсультной эпилепсии. В 10% случаев после инсульта возможно развитие эпилепсии, и у 55% из них могут развиваться впервые диагностированные судороги. Наиболее часто они возникают у лиц, перенесших внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние. На развитие постинсультной эпилепсии влияет огромное количество факторов. Роль некоторых из них не поддается сомнению. Однако в большинстве случаев влияние того или иного фактора остается противоречиво и не до конца доказано участие в развитии постинсультной эпилепсии. Управление постинсультной эпилепсией имеет большое клиническое значение, так как пациенты с приступами после инсульта имеют более высокую смертность и инвалидность, чем без приступов. Приступы ухудшают качество жизни пациентов, могут замедлять восстановление поврежденных в результате инсульта функций, усугублять когнитивные нарушения. Важную роль играют социальные последствия постинсультной эпилепсии.

Ключевые слова: инсульт, эпилепсия, судороги, предикторы.

Информация об авторах:

Григолашвили М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6722-1762>

Жуанышева Э.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3857-9762>; e-mail: ezhuanysheva@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Жуанышева Эльмира Маратовна — e-mail: ezhuanysheva@mail.ru

Как цитировать:

Григолашвили М.А., Жуанышева Э.М. Факторы риска развития постинсультной эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108235>

Risk factors for post stroke epilepsy

© М.А. GRIGOLASHVILI, E.M. ZHUANYSHEVA

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Abstract

Stroke is the leading cause of death and disability in the world. The prevalence of post-stroke epilepsy increases with the increase in the number of stroke cases. Epilepsy may develop in 10% of post-stroke cases and first-diagnosed seizures may develop in 55%. Most often they occur in people who have had intracerebral or subarachnoid haemorrhage. A huge number of factors influence the development of post-stroke seizures and epilepsy. The role of some of them is not in doubt. However, in most cases, the influence of a factor remains controversial and participation in the development of post-stroke epilepsy is not fully proven. The management of post-stroke epilepsy is of great clinical importance, since patients with seizures after a stroke have a higher mortality and disability than those without seizures. Attacks worsen the quality of life of patients, can slow the recovery of functions damaged as a result of a stroke, and aggravate cognitive impairment. Social consequences of post-stroke epilepsy play an important role as well.

Keywords: stroke, epilepsy, seizures, predictors.

Information about the authors:

Grigolashvili M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6722-1762>

Zhuanysheva E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3857-9762>; e-mail: ezhuanysheva@mail.ru

Corresponding author: Zhuanysheva E.M. — e-mail: ezhuanysheva@mail.ru

To cite this article:

Grigolashvili MA, Zhuanysheva EM. Risk factors for post stroke epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108235>

Инсульт занимает второе место среди наиболее распространенных причин смертности и является главной причиной инвалидизации в мире. Несмотря на то что последние достижения в терапии острого инсульта улучшили продол-

жительность жизни, наблюдается последовательный рост распространенности эпилепсии, связанной с инсультом [1, 2].

Принципы ведения пациентов с постинсультными судорожными приступами развивается не так быстро, как дру-

гие аспекты лечения постинсультных состояний. До настоящего времени недостаточно руководств по клинической практике, касающихся большинства фундаментальных вопросов лечения постинсультных приступов [3, 4]. Ведение пациентов с постинсультной эпилепсией имеет большое клиническое значение, так как пациенты с приступами после инсульта имеют более высокую смертность и инвалидность, чем без приступов [5]. Кроме того, эпилепсия ухудшает долгосрочные функциональные результаты у тех, кто перенес инсульт [6]. Приступы ухудшают качество жизни пациентов, могут замедлять восстановление поврежденных в результате инсульта функций, усугублять когнитивные нарушения. Важную роль играют социальные последствия постинсультной эпилепсии. Поэтому профилактика и лечение эпилептических приступов имеют важное значение у пациентов с инсультом [7].

Частота эпилепсии при инсульте

Инсульт — причина около 10% всех эпилепсий и 55% впервые диагностированных приступов у пожилых людей [2, 8]. По статистике, у 1 из 10 взрослых пациентов впервые возникшая эпилепсия связана с перенесенным инсультом, и эта этиология встречается у каждого четвертого пациента в возрасте 65 лет и старше с эпилепсией [9]. Показатели заболеваемости выше у пациентов с внутримозговым, то есть внутримозговым или субарахноидальным кровоизлиянием. Кровоизлияние увеличивает риск судорог до 10—16% [10, 11]. Риск последующего развития эпилепсии самый высокий у пациентов с отдаленными последствиями ишемического инсульта [12].

Классификация приступов при инсульте и их частота

Судорожные приступы развиваются в различные стадии инсульта. В зависимости от времени возникновения их можно разделить на следующие виды: приступы-предвестники, ранние и поздние приступы. К сожалению, в настоящее время среди неврологов нет единого мнения о сроках возникновения этих приступов. Наиболее часто авторы дают определения, что ранними называются приступы, которые появились в первые 24—48 ч, первую неделю, в первые 2 недели и 1 месяц от момента возникновения инсульта [13, 14].

Кроме этого, многие неврологи используют в практике классификацию, согласно которой выделяют: приступы-предвестники, предшествующие развитию инсульта, ранние приступы, начавшиеся в первые 7 суток после острого нарушения мозгового кровообращения, и поздние, которые появляются через 7 суток после острого нарушения мозгового кровообращения [15].

По новому пересмотру ИЛАЕ, если у пациента возникает, по меньшей мере, один приступ и есть вероятность дальнейших, то пациенту выставляется диагноз: «эпилепсия» [16].

Частота развития эпилептических приступов у больных, перенесших инсульт, колеблется в широком диапазоне, по данным разных авторов, от 2—33% до 50—78% для ранних приступов. Частота поздних постинсультных эпилептических приступов, согласно литературным источникам, также варьирует в разных исследованиях от 3—4,5% до 67% [17, 18].

Выяснено, что большинство ранних судорожных приступов происходит в первые 24 ч от начала инсульта [19]. По результатам исследования некоторых авторов, средний промежуток от начала инсульта и возникновения первого эпилептического приступа составляет 18 мес (интервал

0—7 лет). По другим данным, в большинстве случаев эпилептические приступы появляются на 2—10-м месяце ишемического инсульта. Поздние постинсультные эпилептические приступы чаще возникают в интервале от 6 мес до 2 лет после инсульта [20].

Частота развития постинсультной эпилепсии составляет, по данным разных авторов, от 2,3 до 43%. Анализируя возрастные и половые особенности, стоит отметить, что большая часть судорожных приступов у мужчин происходят в возрасте 50—69 лет, а у женщин — в возрасте 60—79 лет [21]. Приступы чаще развиваются у больных относительно молодого и среднего возраста. Для примера, у людей моложе 40 лет в 30% случаев, а у лиц до 50 лет — у 23,1% мужчин и у 20% женщин (всего в 22,6% случаев). У больных старших возрастных групп (старше 60 лет) имеется тенденция к уменьшению приступов после ишемического инсульта. При этом у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет выявлено развитие более тяжелых приступов по сравнению с группой пациентов 60—80 лет [22].

Патогенез эпилепсии при инсульте

Эпилептические приступы, разделяющиеся в зависимости от времени их возникновения, имеют различные патогенетические механизмы. Приступы-предвестники могут возникать до появления клинических симптомов инсульта и часто являются единственным клиническим симптомом преходящего нарушения мозгового кровообращения или так называемого «немого» инсульта, диагноз которого может быть установлен ретроспективно по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии [23].

Считается, что ранние приступы являются следствием локальной клеточной биохимической дисфункции. Нарушение гематоэнцефалического барьера, вызванное острой ишемией, приводит к дисфункции ионных каналов, нарушению гомеостаза нейротрансмиттеров [24]. В областях гипоксически-ишемического повреждения внеклеточная концентрация глутамата возрастает, что может привести к вторичному повреждению нейронов и разряду эпилептиформной активности. Предполагается также, что приступы, наблюдаемые при тяжелом инсульте, являются результатом деполяризации перинфарктной области [25]. Последнее было дополнительно подтверждено на модели механической окклюзии средней мозговой артерии на животных, которая продемонстрировала измененные свойства мембран и повышенную возбудимость популяций нейронов в неокортексе и гиппокампе. В моделях на грызунах инсульт вызывает изменения в работе ионных каналов, которые приводят к увеличению внеклеточного калия и внутриклеточного кальция и натрия [26]. Эти локальные ионные сдвиги могут снизить порог захвата нейротрансмиттера при деполяризации. Помимо очаговой ишемии глобальная гипоперфузия может вызывать судорожную активность, особенно при участии высокоэпилептогенных областей, таких как гиппокамп. Кроме того, экстравазирванный тромбин может также способствовать эпилептическим приступам, вызывая длительное усиление реактивности на афферентную стимуляцию. Наконец, отложение гемосидерина после внутримозгового кровоизлияния или геморрагической трансформации может привести к повышению возбудимости нейронов [27].

Поздние приступы возникают, когда наблюдается возникновение эпилептогенеза, и мозг приобретает предрас-

положенность к приступам вследствие глиоза, деафферентации, избирательной потери нейронов, хронического воспаления, ангиогенеза, нейродегенерации, коллатерального синаптического прорастания и измененной синаптической пластичности [3, 28]. Приступы приводят к разрушению гематоэнцефалического барьера и способствуют локальному воспалению, которое вовлечено в формирование очага для развития поздних приступов [29]. Кроме того, вазогенный отек головного мозга, коллапс клеточных ионных градиентов и митохондриальная дисфункция могут способствовать вторичному необратимому повреждению головного мозга (глиоз) и снижению порога судорог. Персистирующая судорожная активность в условиях церебральной ишемии значительно увеличивает размер инфаркта и ухудшает функциональное восстановление [30]. Последнее предполагает, что связанные с инсультом приступы и инсульт имеют общие патогенные механизмы и влияют друг на друга.

Связь между инсультом и эпилептическими приступами или эпилепсией является двунаправленной [4]. Интересно, что у пациентов среднего и пожилого возраста с недавно диагностированной эпилепсией отмечается в 2–3 раза повышенный риск последующего развития инсульта в течение следующих двух лет [31]. Гипотеза, стоящая за этим, заключается в том, что эпилепсия у этих пациентов может быть вызвана микроангиопатическими изменениями, предрасполагающими к более поздним цереброваскулярным изменениям, из-за чего судороги могут быть ранним биомаркером последующего инсульта [32].

Факторы риска

Одним из важных вопросов являются факторы риска, приводящие к развитию постинсультных судорог и, в особенности, к дальнейшему формированию постинсультной эпилепсии. Большое внимание в настоящее время уделяется поиску факторов риска развития сосудистой эпилепсии.

В большинстве исследований при геморрагическом инсульте выявлены более высокая частота развития эпилептических приступов, их раннее возникновение в сравнении с ишемическим инсультом. Геморрагическая трансформация является фактором риска развития ранних приступов, а также независимым предиктором возникновения эпилептического статуса в остром периоде ишемического инсульта [33].

В некоторых исследованиях обнаружена более высокая частота развития эпилептических приступов после кардиоэмболического инсульта по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта. В то же время имеется большое число исследований, в которых взаимосвязь эпилептических приступов и кардиоэмболического подтипа инсульта не подтвердилась [34].

Обсуждается также роль тяжести инсульта в развитии эпилепсии. Были проведены популяционные и проспективные мультицентровые исследования, продемонстрировавшие, что тяжелый инсульт является важным предиктором как возникновения ранних приступов, так и постинсультной эпилепсии [35]. Популяционное исследование, описанное M. Lofthouse, показало, что тяжелый инсульт является важным предиктором постинсультной эпилепсии. Аналогичный результат получен и в исследовании L. Kammersgaard, T. Olsen [36–38]. Результаты проспективного Копенгагенского исследования свидетельствуют о том, что тяжелый инсульт может быть независимым предиктором возникновения ранних приступов,

была также обнаружена связь тяжести инсульта с развитием поздних эпилептических приступов.

В настоящее время отмечается неоднозначное отношение разных исследователей к объему очага ишемии как к фактору риска развития эпилептических приступов. Имеются сторонники точки зрения, состоящей в том, что большой объем очага инсульта является предиктором развития приступов [34]. Есть исследования, в которых показано, что размер очага более $1/2$ полушария головного мозга может являться независимым предиктором поздних постинсультных приступов. В исследовании A. Alberti, M. Paciaroni, V. Caso при проведении однофакторного анализа большой объем очага был значимым предиктором ранних приступов, но оказался незначимым в многофакторном анализе [32].

Многие факторы риска постинсультных судорог и эпилепсии остаются малоизученными и данные их исследования неоднозначны. Среди новых факторов подтверждается роль вовлечения теменно-височной коры, супратенториальной и верхней височной извилины в постинсультном эпилептогенезе [38, 39]. Выявлено также, что распространение ишемического очага на кору больших полушарий может служить предиктором как ранних, так и поздних эпилептических приступов [35]. В проведенном ретроспективном популяционном исследовании показано, что этнос, локализация очага инсульта не являются факторами риска ранних приступов [40].

Также авторами в ретроспективном исследовании с учетом многофакторного анализа было показано, что функциональное состояние пациентов до инсульта, оцениваемое более 1 балла по модифицированной шкале Рэнкина, является предиктором ранних приступов.

По данным различных авторов, качественные нарушения сознания в остром периоде инсульта являются предикторами ранних эпилептических приступов у пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом [41, 42].

Считается, что около 30% всех синдромов эпилепсии имеют генетическое происхождение и их вызывают более 500 локусов, имеющихся у людей и мышей [43]. Исследователи изучили, что *ALDH2* (альдегиддегидрогеназа) и *rs671* полиморфизм был связан с судорогами и увеличил концентрацию в плазме субстрата ALDH2, 4-гидрозинонелая (4-HNE). Кроме этого *CD40-1C/T* полиморфизм был связан с восприимчивостью к судорогам путем повышения концентрации sCD40L в плазме, которая участвует в воспалительной реакции. Transcrip-профилирование показало, что функциональная связь существует между многими из генов, которые модулируют исходы ишемического инсульта [44, 45]. Не проводилось других исследований, доказывающих, что данный полиморфизм может увеличить ассоциацию судорог с определенной сопутствующей патологией.

Есть исследования, в которых в качестве предиктора постинсультной эпилепсии указан «молодой возраст» [38]. Имеются данные, что постинсультная эпилепсия наиболее распространена среди лиц пожилого возраста, в особенности у людей 85 лет и старше [40]. Также стоит отметить, что дети не меньше подвержены риску развития судорог. В проведенных когортных исследованиях отмечается, что судорожные приступы у детей возникают в 58% случаев. Также было установлено, что судороги были в 18 раз чаще у детей, чем у взрослых в течение 24 ч после начала инсульта [46].

Полученные данные свидетельствуют, что такие факторы, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия (холестерол >200 мг/дл или TG

>140 мг/дл), ИБС, фибрилляция предсердий, перенесенные транзиторные ишемические атаки (ТИА), не ассоциированы с ранними приступами [47]. В исследовании с применением многофакторного анализа отмечен более низкий уровень холестерина сыворотки ($5,86 \pm 0,51$ против $6,34 \pm 0,58$; $p < 0,0001$) в крови пациентов с развитием постинсультных приступов по сравнению с пациентами без приступов.

Однако стоит отметить, что факторы сердечно-сосудистого риска, такие как ТИА, разные виды кровотечений и внутричерепные венозные тромбозы не были связаны с возникновением постинсультных приступов [48]. В ряде работ было обнаружено, что у больных с тромбозом центральных вен и синусов эпилептические приступы отмечаются достаточно часто и нередко являются первыми проявлениями заболевания [38].

Стресс-индуцированная гипергликемия

Некоторые исследователи к важным предикторам развития постинсультной эпилепсии относят стресс-индуцированную гипергликемию [49]. Имеется крайне мало данных относительно влияния стресс-индуцированной гипергликемии на развитие постинсультных приступов. Ранее исследование проводилось на крысах и разрабатывалось для оценки того, вызывает ли преходящий инсульт раннюю эпилептогенную активность, которая «перерастает» в клинические приступы, или приступы возникают в результате вторичных событий, происходящих после многих часов реперфузии. Активность ЭЭГ в течение 20–24 ч после постишемической реперфузии регистрировали с помощью электродов, имплантированных в неокортекс и гиппокамп свободно движущихся крыс, которые подвергались 10-минутной ишемии в условиях нормогликемии или гипергликемии. У нормогликемических животных отмечалось временное постишемическое снижение амплитуды и частоты ЭЭГ, а также редкая и кратковременная эпилептиформная активность. Напротив, у гипергликемических животных наблюдалось более выраженное снижение амплитуды и частоты ЭЭГ и ранняя эпилептиформная активность, которая сохранялась и в итоге превращалась в явные электрографические приступы. Изменения ЭЭГ были более выражены в неокортексе, чем в гиппокампе [50].

В другом проспективном исследовании G. Umpierrez и соавт. [51] соответствующие клинические данные были собраны у 2053 пациентов с острым инсультом, поступивших в отделение инсульта с 2004 по 2008 г. По результатам исследования 66 пациентов (8 геморрагических и 58 ишемических инсультов) в возрасте 73–88 лет (средний возраст 82 года) имели приступы в первую неделю после начала инсульта. Патогенетический подтип ишемического инсульта был атеротромботическим у 10 пациентов, кардиоэмболическим у 21, лакунарным у 4, неустановленным у 19 и другой этиологии у 4. У 27 пациентов был генерализованный судорожный синдром, у 6 был сложный парциальный приступ, а у 33 — простые парциальные приступы. Эпилептический статус (ЭС) наблюдался у 13 пациентов. Тяжесть инсульта у пациентов с ЭС была выше, чем у пациентов без инсульта. Независимыми предикторами приступа были: обширный инфаркт в каротидной системе, геморрагическая трансформация, стрессовая гипергликемия. Были сделаны выводы, что ЭС можно считать маркером тяжести инсульта. Корковое расположение поражения,

геморрагическая трансформация и гипергликемия у пациентов без диабета являются важными предикторами эпилептических приступов.

Стрессовая гипергликемия является неизбежным спутником критических состояний и представляет важную проблему современной интенсивной медицины. По данным различных авторов, частота развития стресс-индуцированной гипергликемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, превышает 90%. При этом по-прежнему все больше исследований, подтверждающих негативное влияние стрессовой гипергликемии на результаты лечения пациентов в различных областях медицины [51].

Стресс-индуцированная гипергликемия развивается в ответ на острый стресс при оперативных вмешательствах, острых заболеваниях, состояниях, угрожающих жизни и требующих проведения интенсивной терапии, массивных травмах. Актуальность проблемы основывается на значимой взаимосвязи между гипергликемией стресса и увеличением летальности и количества осложнений у больных в критическом состоянии. Вместе с тем существуют данные о том, что контроль и адекватная коррекция стресс-индуцированной гипергликемии приводит к улучшению результатов лечения [52]. Более того, больные с выраженной стрессовой гипергликемией без предшествующего сахарного диабета имеют более тяжелые последствия по сравнению с больными сахарным диабетом. Итак, стресс-индуцированной гипергликемией считают любой подъем уровня глюкозы крови более 7,8 ммоль/л [53].

Синдром стрессовой гипергликемии включает в себя три состояния: гипергликемию, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Причины стрессовой гипергликемии связаны с реакцией организма на критическую ситуацию и обусловлены ятрогенными воздействиями. В стрессовой ситуации в организме активизируется выработка гормонов контринсулярной системы — глюкокортикоидов и катехоламинов. Эти гормоны, а также провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины-1 и -6 и др.), негативно воздействуют на различные звенья метаболизма: активируют липолиз, повышая содержание свободных жирных кислот, способствуют развитию инсулинорезистентности, подавляют секрецию инсулина, стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз в печени, вызывая гипергликемию. Повышение содержания свободных жирных кислот в крови приводит к угнетению ферментов пируватдегидрогеназного комплекса, участвующего в процессе аэробного окисления глюкозы. Угнетение аэробного гликолиза, в свою очередь, приводит к стимуляции глюконеогенеза, что еще больше увеличивает гипергликемию [50].

Несколько предположений могут объяснить наблюдаемую связь между гипергликемией и плохим прогнозом после ишемического инсульта. Гипергликемия может оказывать токсическое действие на ишемический мозг. Это связано с накоплением лактата и развитием внутриклеточного ацидоза в ишемизированном мозге (производится через анаэробные церебральные метаболизм глюкозы). Внутриклеточный ацидоз может способствовать и ускорять ишемическую травму путем усиления перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов, которые приводят к накоплению внутриклеточного кальция (ключевой компонент глутаматзависимая эксайтоксичность, наблюдаемая при ишемической полутени), и ухудшает митохондриальные функции. Эти нейротоксические эффекты могут быть особенно важны при образовании ишемической полу-

тени. Действительно, в модели инсульта на животных, объяснено развитие клеточного ацидоза в ишемической полутени, что приводит к большему объему инфаркта по сравнению с инсультом у гипогликемических животных [54].

Глутаматная эксайтоксичность лежит в основе патогенеза инсульта. Гипотеза дисбаланса глутамат/ГАМК является одной из исследованных в теории эпилептогенеза. Несколько аспектов глутаматного пути были изучены, в том числе нейро- и глио-передача глутамата, чувствительные молекулы-переносчики и роль рецепторов глутамата и ГАМК [52]. Изменения уровня глутамата в эпилептическом мозге человека хорошо установлено. Поэтому предполагается, что рост внеклеточного глутамата может ускорить образование судорог. В проведенном исследовании микродиализа на 79 пациентах с эпилепсией отмечалось повышение уровня глутамата в эпилептогенных, не локализованных и поврежденных участках коры по сравнению с неэпилептогенной корой. Они также обнаружили повышенный уровень глутамата в эпилептогенной области по сравнению с неэпилептогенным гиппокампом [55].

Существуют и другие свидетельства того, что глутамат участвует в патогенезе эпилепсии. Изменения работы переносчиков глутамата наблюдались в эпилептогенных областях головного мозга [56], а изменения функции белков рецептора глутамата могут вызвать синдром эпилепсии [57].

Отмечая наличие небольшого количества исследований, неоднозначности выводов исследований, наличие общего звена в эпилептопатогенезе, необходимо изучение роли влияния стресс-индуцированной гипергликемии на развитие постинсультных приступов.

Заключение

Таким образом, инсульт на данный момент остается одной из наиболее важных медико-социальных проблем. Это связано с их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения. Кроме того, цереброваскулярные заболевания часто приводят к развитию структурной эпилепсии. Учитывая, что в большинстве случаев постинсультная эпилепсия возникает в молодом возрасте, а также то, что имеются противоречивые данные относительно факторов риска развития постинсультной эпилепсии, необходимо проведение исследований для более глубокого изучения патофизиологических механизмов постинсультной эпилепсии, что обеспечит своевременную профилактику и диагностику постинсультной эпилепсии, и улучшит качество жизни пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Relationship between Post-Stroke Cognitive Impairment and Functional Activity of Stroke Survivors in Maiduguri, Borno State Nigeria. *Stroke. Lancet Neurology*. 2008;371:1612-1623. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60694-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60694-7)
2. Hasan TF, Rabinstein AA, Middlebrooks EH. Diagnosis and management of acute ischemic stroke. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93:523-538. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.013>
3. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochemistry International*. 2017;107:219-228. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>
4. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2016;9:424-435. <https://doi.org/10.1177/1756285616654423>
5. Beghi E, Carpio A, Forsgren L. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-675. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285>
6. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:1769-1775. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130989.17100.96>
7. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997;28:1590-1594. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.8.1590>
8. Krueger H, Koot J, Hall RE, O'Callaghan C, Bayley M, Corbett D. Prevalence of individuals experiencing the effects of stroke in Canada: trends and projections. *Stroke*. 2015;46:2226-2231. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009616>
9. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurology*. 2005;4:627-634. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70172-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70172-1)
10. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77:1785-1793. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364878>
11. Procaccianti G, Zaniboni A, Rondelli F. Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology*. 2012;39:45-50. <https://doi.org/10.1159/000338374>
12. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinkel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study (Akershus stroke study). *Epilepsia*. 2005;2:185-197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055498>
13. Kwan J. Stroke: Predicting the risk of poststroke epilepsy — why and how? *Nature Reviews Neurology*. 2010;6:532-533. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.140>
14. Serafini A, Gigli G, Gregoraci G, Janes F, Cancelli I, Novello S, Valente M. Are early seizures predictive of epilepsy after a stroke? Results of a Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(1):50-58. <https://doi.org/10.1159/000382078>
15. Mohamed C, Kissani N. Early seizures in acute stroke. *Pan African Medical Journal*. 2015;20:136. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.136.5925>
16. Okuda S, Takano S, Ueno M, Hamaguchi H, Kanda F. Clinical features of late-onset poststroke seizures. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2012;21(7):583-586. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.01.006>
17. Rossi C, De Herdt V, Dequatre-Ponchelle N, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. Incidence and predictors of late seizures in intracerebral hemorrhages. *Stroke*. 2013;44(6):1723-1725. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000232>
18. Mecarelli O, Randi F, Dispenza S. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2011;31(2):191-198. <https://doi.org/10.1159/000321872>
19. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Archives of Neurology*. 2002;59:195-201. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.2.195>
20. Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia*. 2012;53:1877-1886. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03637>
21. Williams AJ, Tortella FC. Neuroprotective effects of the sodium channel blocker RS100642 and attenuation of ischemia-induced brain seizures in the rat. *Behavioural Brain Research*. 2002;932:45-55. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02275-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02275-8)

22. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia*. 2016;57:1205-1214. <https://doi.org/10.1111/epi.13448>
23. Pitkanen A, Loscher W, Vezzani A. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurology*. 2016;15:843-856. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00112-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00112-5)
24. Iijima T, Mies G, Hossmann KA. Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1992;12:727-733. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1992.103>
25. Maggio N, Shavit E, Chapman J, Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults. *Journal of Neuroscience*. 2008;28:732-736. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008>
26. Williams AJ, Tortella FC. Neuroprotective effects of the sodium channel blocker RS100642 and attenuation of ischemia-induced brain seizures in the rat. *Behavioural Brain Research*. 2002;932:45-55. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02275-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02275-8)
27. Karhunen H, Bezvenyuk Z, Nissinen J, Sivenius J, Jolkkonen J, Pitkanen A. Epileptogenesis after cortical photothrombotic brain lesion in rats. *Neuroscience*. 2007;148:314-324. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.05.047>
28. Kamp MA, Dibue M, Schneider T, Steiger HJ, Hanggi D. Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia. *Stroke Research and Treatment*. 2012;2012:382146. <https://doi.org/10.1155/2012/382146>
29. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet*. 2004;363:1184-1186. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15946-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15946-1)
30. Chang CS, Liao CH, Lin CC. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure*. 2014;23:377-381. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.02.007>
31. Beghi E, Carpio A, Forsgren L. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-675. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285>
32. Alberti A, Paciaroni M, Caso V. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vascular Health Risk Management*. 2008;4(3):715-720.
33. Szaflarski JP, Rackley AY, Klendorfer DO. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia*. 2008;49(6):974-981. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01513>
34. Bladin CF, Alexandrov D, Bellavance A. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Archives of Neurology*. 2000;57:1617-1622. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.11.1617>
35. Benetes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovascular Diseases*. 2001;12:331-334. <https://doi.org/10.1159/000047730>
36. Lamy C, Domigo V, Semah F. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology*. 2003;60:400-404. <https://doi.org/10.1212/wnl.60.3.400>
37. De Reuck J, Goethals M, Vonck K. Clinical predictors of late-onset seizures and epilepsy in patients with cerebrovascular disease. *European Neurology*. 2005;54:68-72. <https://doi.org/10.1159/000087715>
38. Lofthouse M. Stroke severity — an important predictor of post-stroke epilepsy. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2005;1:7-8. <https://doi.org/10.1111/ane.12070>
39. Kammersgaard LP. Poststroke epilepsy in the Copenhagen Stroke Study: incidence and predictors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2005;14(5):210-214. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.07.001>
40. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Archives of Neurology*. 2000;57(11):1617-1622. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.11.1617>
41. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG. Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis in Elderly Patients. *Stroke*. 2005;36(9):1927-1932. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177894.05495.54>
42. Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure*. 1996;5(3):185-194. <https://doi.org/10.1016/S1059-1311%2896%2980034-3>
43. Leone MA, Tonic MC, Bogliund G. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: A case control study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;277(1-2):138-142. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.004>
44. Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaajwee N. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLOS One*. 2013;2:1907-1913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055498>
45. Leone MA, Tonic MC, Bogliund G. Risk factors for a first epileptic seizure after stroke: A case control study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;277(1-2):138-142. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11>
46. Misirli H, Ozge A, Somay G. Seizure development after stroke. The International Journal of Clinical Practice. 2006;12:1536-1541. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00782>
47. Siddiqi SA. Clinical spectrum of post-stroke seizures. *College of Physicians and Surgeons Pakistan Country of Publication*. 2011;21(4):214-218. <https://doi.org/10.2011/JCSP.214218>
48. Noebels J. Pathway-driven discovery of epilepsy genes. *Nature Neuroscience*. 2015;18(3):344-350. <https://doi.org/10.1038/nn.3933>
49. Procaccianti G, Zaniboni A, Rondelli F, Crisci M, Sacquegna T. Seizures in acute stroke: incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology*. 2012;39(1):45-50. <https://doi.org/10.1159/000338374>
50. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379(9833):2291-2299. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60360-2)
51. Umierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(3):978-982. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8341>
52. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2006;30(2):164-172. <https://doi.org/10.1177/0148607106030002164>
53. McGinn JT, Shariff MA, Bhat TM, et al. Prevalence of Dysglycemia Among Coronary Artery Bypass Surgery Patients with No Previous Diabetic History. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;6:104. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-104>
54. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ*. 1997;315(7122):1582-1587. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7122.1582>
55. Verceuil L. Seizure and epilepsy after stroke. *La Presse Medicale*. 2007;36(1 Pt 2):176-181. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2006.11.001>
56. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1769-1775. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130989.17100.96>
57. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, Gandolfo C, Greco G, La Neve A, Manfredi M, Mattana F, Musolino R, Provinciali L, Santangelo M, Specchio LM, Zaccara G, Epistroke G. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77(20):1785-1793. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364878>

Поступила 03.09.2020

Received 03.09.2020

Принята к печати 03.11.2020

Accepted 03.11.2020

Венозные тромбоземболические осложнения у пациентов с геморрагическим инсультом

© А.И. ХРИПУН¹, А.Д. ПРЯМИКОВ^{1,2}, А.Б. МИРОНКОВ^{1,2}, С.А. АСРАТЯН², В.С. СУРЯХИН², Н.В. ПЕТРЕНКО², Е.А. ЛУКЬЯНОВА¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» ДЗМ, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность различных режимов гепаринопрофилактики венозных тромбоземболических осложнений у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

Материал и методы. В проспективной одноцентровой работе анализировались результаты лечения 62 пациентов с гипертензивной гематомой головного мозга. Все больные были разделены на две сопоставимые группы: группа «очень ранней» гепаринопрофилактики, в первые 48 ч от момента заболевания ($n=35$) и группа «ранней» гепаринопрофилактики, т.е. позже 48 ч от момента развития внутримозговой гематомы ($n=27$). Конечными точками являлись: венозный тромбоз (ВТ), тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА): фатальная и нефатальная, рецидив внутримозгового кровоизлияния, другие клинически значимые геморрагические осложнения и внутригоспитальная летальность.

Результаты. В группах «очень ранней» и «ранней» гепаринопрофилактики результаты были следующими: ВТ 22,9 против 29,6% ($p=0,36$), общая частота ТЭЛА 2,9 против 11,1% ($p=0,03$), нефатальная ТЭЛА 0 против 7,4% ($p=0,007$), фатальная ТЭЛА 2,9 против 3,7% ($p=0,76$), рецидивов внутримозгового кровоизлияния и других геморрагических осложнений в обеих группах выявлено не было, внутригоспитальная летальность составила 54,3 против 48,1% ($p=0,54$).

Заключение. Максимально раннее назначение профилактических доз прямых антикоагулянтов у пациентов с геморрагическим инсультом приводит к снижению частоты ВТ и тромбоземболических осложнений, не сопровождаемая при этом развитием повторных внутричерепных и других геморрагических событий.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоземболические осложнения, геморрагический инсульт, антикоагулянтная профилактика.

Информация об авторах:

Хрипун А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7669-0835>

Прямыков А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-4202-7549>

Миронков А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-0951-908X>

Асратян С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

Суряхин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>

Петренко Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9283-4237>

Лукьянова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3090-1953>

Автор, ответственный за переписку: Прямыков А.Д. — e-mail: pryamikov80@rambler.ru

Как цитировать:

Хрипун А.И., Прямыков А.Д., Миронков А.Б., Асратян С.А., Суряхин В.С., Петренко Н.В., Лукьянова Е.А. Венозные тромбоземболические осложнения у пациентов с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):41-46. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108241>

Venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage

© A.I. KHRIPUN¹, A.D. PRYAMIKOV^{1,2}, A.B. MIRONKOV^{1,2}, S.A. ASRATYAN², V.S. SURYAKHIN², N.V. PETRENKO², E.A. LUK'YANOVA¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of various heparin therapy regimens for venous thromboembolic complications in patients with acute cerebral circulatory disorders of the hemorrhagic type.

Material and methods. In a prospective single-center study, treatment results of 62 patients with hypertensive brain hematoma were analyzed. All patients were divided into two comparable groups: the group of «very early» prophylactic heparin therapy or the first 48 hours from the moment of the disease ($n=35$) and the group of «early» prophylactic heparin therapy, or later than 48 hours from the moment of the intracerebral hematoma development ($n=27$). The end points of the study were: venous throm-

bosis, pulmonary embolism (fatal and non-fatal), recurrent intracerebral hemorrhage, other clinically significant hemorrhagic complications, and in-hospital mortality.

Results. In the group of «very early» and «early» prophylactic heparin therapy, the results were as follows: venous thrombosis 22.9% vs. 29.6% ($p=0.36$), total rate of PE 2.9% vs. 11.1% ($p=0.03$), nonfatal PE 0% vs. 7.4% ($p=0.007$), fatal PE 2.9% vs. 3.7% ($p=0.76$), recurrent intracerebral hemorrhage and other hemorrhagic complications 0% in both groups, in-hospital mortality was 54.3% versus 48.1% ($p=0.54$).

Conclusion. The earliest administration of direct anticoagulants in prophylactic doses in patients with hemorrhagic stroke leads to the decrease in the frequency of venous thrombosis and thromboembolic complications, without being accompanied by the development of repeated intracranial and other hemorrhagic events.

Keywords: vein thrombosis, venous thromboembolism, intracerebral hemorrhagic stroke, anticoagulant prophylaxis.

Information about the authors:

Khripun A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7669-0835>

Pryamikov A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-4202-7549>

Mironkov A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-0951-908X>

Asratyan S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

Suryakhin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9651-4759>

Petrenko N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9283-4237>

Luk'yanova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3090-1953>

Corresponding author: Pryamikov A.D. — e-mail: pryamikov80@rambler.ru

To cite this article:

Khripun AI, Pryamikov AD, Mironkov AB, Asratyan SA, Suryakhin VS, Petrenko NV, Luk'yanova EA. Venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):41–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108241>

Геморрагический инсульт (ГИ) в настоящее время остается заболеванием, сопровождающимся очень высокими цифрами инвалидизации пациентов и внутригоспитальной летальности [1, 2]. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие венозный тромбоз (ВТ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), выявляются часто и являются одними из основных фатальных осложнений при развитии внутримозговой гематомы [3–5].

Сочетание спонтанного внутримозгового кровоизлияния (ВМК) и ВТ является проблемой, при которой диагностические подходы, методы профилактики и лечебная тактика в настоящий момент далеки от решения. С одной стороны, задержка или отказ от назначения антикоагулянтов повышает риски развития ВТ и ТЭЛА, с другой стороны, антикоагулянтная терапия может сопровождаться более высоким риском увеличения объема исходного кровоизлияния в головном мозге. В связи с этим оптимальная схема профилактики, тактика лечения ВТ и тромбоэмболических осложнений должна балансировать между безопасностью назначения антикоагулянтов и риском повторных внутримозговых или других геморрагических осложнений [6, 7].

Рекомендуемые сроки назначения антикоагулянтной профилактики ВТЭО при ГИ сильно разнятся и колеблются от 24 ч до 4 суток [2, 8, 9], поэтому своевременная диагностика ВТ остается важной задачей в лечении пациентов с ГИ, основной целью которой является предотвращение ТЭЛА [10, 11].

В нашей работе отражены данные клинического опыта в диагностике, профилактике и лечении ВТЭО у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности различных режимов гепаринопрофилактики ВТЭО у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу.

Материал и методы

Всего в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» за период с января по декабрь 2020 г. поступили 96 больных с диагнозом ОНМК по геморрагическому типу. После оценки соответствия больным критериям включения/невыключения в одноцентровое проспективное исследование было включено 62 пациента с ВМК. Средний возраст пациентов составил $65,9 \pm 12,9$ года. Пациентов мужчин было 34 (55%), женщин — 28 (45%).

Критерий включения: больной с гипертензивной гематомой головного мозга различной локализации. **Критерии невыключения:** сосудистая мальформация головного мозга (артериальная аневризма, артериовенозная мальформация и другие), разрыв которой явился причиной ВМК; любое оперативное вмешательство на головном мозге по поводу внутримозговой гематомы; пациенты, умершие в течение первых двух суток от момента развития ГИ; прием пациентами антикоагулянтов до развития ВМК; выявление ВТ в системе нижней полой вены до начала проведения антикоагулянтной профилактики (эта когорта больных будет обсуждена отдельно).

Среди сопутствующих заболеваний у всех больных имелась гипертоническая болезнь (100%), реже — сахарный диабет (27%), хронические болезни почек (32%) и хронические легочные заболевания (10%). Ишемическая болезнь сердца встречалась в 19% случаев, а перенесенный инфаркт миокарда имелся у 9,6% пациентов.

Неврологический дефицит по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) при поступлении колебался от 2 до 30 баллов (средний балл $15,1 \pm 7,5$), от 3 до 5 баллов (средний балл $4,5 \pm 0,6$) по модифицированной шкале Рэнкин (mRs) и от 6 до 15 (средний балл $13,4 \pm 2,4$) по шкале комы Глазго (GCS). Индекс мобильности Ривермид (RMI) ни у одного пациента не превышал 2 баллов.

Таблица 1. Клинические характеристики двух групп пациентов с различными режимами антикоагулянтной профилактики
Table 1. Clinical characteristics of two groups of patients with different anticoagulant prophylaxis regimens

Показатель	«Очень ранняя» гепаринопрофилактика, n=35	«Ранняя» гепаринопрофилактика, n=27	p
Пол, n (%):			
мужчины	20 (57,1)	14 (51,9)	0,69
женщины	15 (42,9)	13 (48,1)	0,59
Возраст, годы	67,2±13,7	64,1±11,7	0,79
Супратенториальная гематома, n (%)	31 (88,6)	25 (92,6)	0,77
Субтенториальная гематома, n (%)	4 (11,4)	2 (7,4)	0,34
Средний объем внутримозговой гематомы, мл	19,5	14,3	0,37
Внутрижелудочковое кровоизлияние, n (%)	12 (34,3)	10 (37)	0,69
NIHSS, баллы	16,2±7,9	13,7±6,8	0,65
mRS, баллы	4,6±0,5	4,3±0,7	0,92
GCS, баллы	13,1±2,6	13,8±2	0,89

Локализация внутримозговых гематом была различна. Среди них встречались супратенториальные: пугаменальная 24 (38,7%), таламическая — 19 (30,6%), лобарная — 9 (14,6%), субкортикальная — 4 (6,5%) и субтенториальные: мозжечок — 3 (4,8%), ствол — 3 (4,8%). Объем внутримозговой гематомы колебался от 1 до 90 мл (в среднем 17,3 мл).

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выполняли на 1-е сутки от момента поступления, затем его повторяли каждые 7 дней. В случае клинической необходимости (появление отека или изменение цвета кожных покровов нижней конечности, одышка, инструментальные признаки легочной гипертензии) исследование выполняли раньше указанного срока.

КТ головного мозга выполнялась при поступлении, на 2-е и 5-е сутки от момента поступления; далее — на основании клинической необходимости, т.е. при ухудшении неврологического статуса.

В зависимости от неврологического статуса, показателей гемодинамики, данных КТ головного мозга, показателей коагулограммы и клинического анализа крови пациентам назначался нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в рекомендуемых профилактических дозах и в различные сроки от момента развития ВМК. До введения антикоагулянтов явлений гипокоагуляции не было диагностировано ни в одном случае.

Эластическая компрессия нижних конечностей применялась у всех пациентов.

Сроки назначения профилактических доз прямых антикоагулянтов были различными: 1-е сутки — 5 (8%) пациентам, 2-е сутки — 30 (48,4%), 3-и сутки — 15 (24,2%), 4-е сутки — 8 (12,9%), 5-е сутки — 4 (6,5%).

Сроки назначения профилактических доз прямых антикоагулянтов определялись индивидуальными особенностями течения острейшей стадии ВМК. В связи с этим антикоагулянты наиболее рано назначались с конца первых суток, а наиболее поздно — на 5-й день от момента заболевания, что также было обусловлено индивидуальными рисками рецидива ВМК.

Все 62 пациента были разделены на две сопоставимые группы в зависимости от сроков назначения гепаринопрофилактики: группа «очень ранней» профилактики (первые 48 ч от момента кровоизлияния) и группа «ранней» профилактики (более 48 ч от момента кровоизлияния). Группы состояли из 35 и 27 пациентов соответственно (**табл. 1**).

Основными конечными точками исследования явились: ВТ, фатальная и нефатальная ТЭЛА, рецидив ВМК, другие клинически значимые геморрагические осложнения и внутригоспитальная летальность.

Статистический анализ проведен при помощи пакета программ Microsoft Office Excel с выявлением достоверности различий при помощи критерия Стьюдента или критерия согласия χ^2 . Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Данные представлялись в виде абсолютных значений и процентов.

Результаты

В общей группе у 20 (32,3%) пациентов регистрировалась ВТЭО: ВТ развились у 16 (25,8%) пациентов, а ТЭЛА у 4 (6,5%). Причиной смерти ТЭЛА была у 2 (3,2%) больных, в остальных 2 (3,2%) случаях она была нефатальной, имела не массивный характер и была выявлена на секции у обоих пациентов. Общая летальность — 32 (51,6%) из 62 пациентов с ГИ.

Наиболее часто ВТ развивался в глубоких венах голени (чаще суральные синусы мышц голени): 14 (22,6%) пациентов. Реже тромбоз имел проксимальный характер (подколенная и общая бедренная вены): 2 (3,2%) пациента.

У всех пациентов тромбоз имел окклюзивный или неокклюзивный характер (флотирующих тромбозов не выявлено) и чаще локализовался на одной конечности, при этом данная конечность в более чем половине случаев у 9 (56%) пациентов была контрлатеральной по отношению к локализации внутримозговой гематомы, т.е. с наличием двигательных и чувствительных нарушений.

Отдельно были проанализированы результаты антикоагулянтной профилактики в зависимости от сроков ее назначения: нами были выделены две группы гепаринопрофилактики (**табл. 2**).

Как видно из **табл. 2**, в группе «очень ранней» гепаринопрофилактики частота ВТ и тромбоземболических осложнений были ниже, чем в группе более позднего назначения прямых антикоагулянтов. Однако достоверная разница была достигнута лишь для частоты нефатальной ТЭЛА и общего числа тромбоземболических осложнений. Внутригоспитальная летальность была примерно одинакова в обеих группах и в большинстве случаев была обусловлена прогрессированием внутри- и внечерепных осложнений (нараста-

Таблица 2. Результаты применения различных схем гепаринопрофилактики у пациентов с ГИ
Table 2. Results of using various heparin prophylaxis regimens in patients with hemorrhagic stroke

Показатель, n (%)	«Очень ранняя» гепаринопрофилактика, n=35	«Ранняя» гепаринопрофилактика, n=27	p
ВТ	8 (22,9)	8 (29,6)	0,36
Нефатальная ТЭЛА	0 (0)	2 (7,4)	0,007
Фатальная ТЭЛА	1 (2,9)	1 (3,7)	0,76
Общая частота ТЭЛА	1 (2,9)	3 (11,1)	0,03
Рецидив ВМК	0 (0)	0 (0)	1
Другие клинически значимые геморрагические осложнения	0 (0)	0 (0)	1
Внутригоспитальная летальность	19 (54,3)	13 (48,1)	0,54

ние отека и дислокации головного мозга, системные инфекционные осложнения, полиорганная недостаточность).

Наиболее часто ВТ развивался на 2-й неделе госпитализации (13 из 16 пациентов), реже на 3-й (n=2) и 4-й неделях (n=1).

Как было указано выше, тромбозы глубоких вен нижних конечностей развились у 16 пациентов. Лечебную дозу антикоагулянтов в связи с его развитием назначили всем 16 больным. Средние сроки назначения лечебной дозы прямых антикоагулянтов составили 14,5±9 дней (от 7 до 24 суток) от момента кровоизлияния, при этом ни в одном случае ухудшения в неврологическом статусе не наступило. Несмотря на достижение адекватной гипокоагуляции у 4 пациентов из этой группы развилась ТЭЛА: 2 фатальные и 2 нефатальные ТЭЛА.

Обсуждение

В мировой литературе продолжает активно обсуждаться тема профилактики и лечения ВТЭО у пациентов с ВМК. Это больные с ГИ, нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями, пациенты с внутримозговыми гематомами при черепно-мозговых травмах и больные с кровоизлияниями в опухоли центральной нервной системы [5, 12–14].

Основной причиной интереса к данной проблеме является то, что ВТЭО у этих больных остаются одними из основных в структуре внутригоспитальных осложнений и причин смертности в стационаре [3, 15, 16]. Несмотря на то что однозначных сроков назначения антикоагулянтной профилактики ВТЭО у этой группы пациентов в настоящее время нет, большинство мнений и рекомендаций склоняются к более «раннему» их назначению. Например, рекомендации Американской ассоциации инсульта (ASA) от 2015 г. указывают на сроки 1–4 суток как рекомендованные у пациентов с ГИ и подтвержденной остановкой внутримозгового кровотечения [2]. По данным The Neurocritical Care Society (2016), начинать профилактику ВТЭО целесообразно в течение первых 48 ч от момента поступления [9]. В рекомендациях Европейской организации по борьбе с инсультом (ESO) от 2014 г. указано, что на сегодняшний день нет однозначных данных и рекомендаций, кому и как назначать антикоагулянтную профилактику ВТЭО [17]. В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО от 2015 г. говорится, что при ГИ решение о начале медикаментозной профилактики должно приниматься после прекращения внутримозгового кровотечения и начинаться со 2-х суток [8].

Частота ВТ у пациентов с ГИ колеблется в широких пределах — от 3 до 74%, и во многом зависит от методики и режима их диагностики. ТЭЛА может выявляться в 22% случаев и приводить к летальному исходу у 7,4% пациентов [1, 5, 18, 19].

В нашей работе частота выявления ВТ составила 25,8%, при этом наиболее часто тромбоз выявлялся на 2 нед от момента госпитализации. Хотя, по данным ряда авторов, первая неделя от момента заболевания является периодом, когда наиболее часто выявляется ВТ и в большинстве случаев он диагностируется на стороне двигательных и чувствительных нарушений [1]. В наших случаях наиболее часто ВТ локализовался в глубоких венах голени (суральные вены) и на стороне, противоположной внутримозговой гематоме. В большинстве случаев тромбоз был асимптомный, т.е. не сопровождался жалобами, отеком, изменением цвета кожных покровов конечности и был лишь находкой при ультразвуковом исследовании.

Разнятся схемы и режимы выполнения ультразвуковых исследований вен нижних конечностей у пациентов с ГИ [19, 20].

D. Ding и соавт. [20], проанализировавшие результаты профилактики и лечения ВТЭО пациентов с ГИ ряда клинических центров, показали, что одни из них выполняли ультразвуковую скрининг-диагностику этих осложнений рутинно, в других учреждениях только при развитии отека конечности и наличия лихорадки. Наконец, в третьих, диагностика осуществлялась только у пациентов с клинико-инструментальной картиной гипоксии и тахикардии [20].

Ряд авторов не выполняют ультразвуковое исследование вен нижних конечностей у пациентов с ГИ при поступлении, а ориентируются на показатели D-димера и клинические данные состояния нижней конечности [3, 19, 20].

В нашей работе ультразвуковое исследование вен проводили на 1-е сутки от момента поступления и повторяли его каждые 7 дней. При подозрении на развитие тромбоэмболического осложнения — ультразвуковое исследование и ряд других манипуляций (эхокардиография, КТ-ангиопульмонография) выполняли в этот же день.

Y. Kato и соавт. [10] продемонстрировали опыт лечения 250 пациентов с ГИ. Авторы еженедельно оценивали уровень D-димера; при его повышении или достижении уровня 10 мкг/мл выполнялось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. ВТ был диагностирован у 35 (14%) пациентов; из них антикоагулянтная терапия была назначена 29 (11,6%) больным. Авторы начинали назначать антикоагулянты при стабилизации систолического артериального давления (АД) на уровне не более 140 мм рт.ст. Геморрагическое осложнение (желудочно-кишечное кровотечение)

и ТЭЛА, развившаяся до назначения антикоагулянтов, произошли в 1 случае. Повторного ВМК или увеличения исходного объема гематомы выявлено не было. По мнению авторов, при строгом контроле АД, назначение антикоагулянтной терапии является безопасным у такой группы больных [10].

По результатам работы S. Yamada и соавт. [19], которые изучали у пациентов с ВМК содержание в крови D-димера на 1-е и 7-е сутки, а также данные ультразвукового исследования на 7-й день от момента поступления, было показано, что частота ВТ у этой когорты больных составила 66,7%.

X. Cheng и соавт. [3] выполняли в еще более поздние сроки (на 15-е сутки от момента поступления) ультразвуковое исследование или же ориентировались на клинические данные. По данным авторов, уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с внутримозговой гематомой и ВТ, а этот маркер оказался независимым предиктором развития тромботических осложнений [3].

Два режима — ранний (в течение 48 ч) и поздний (более 48 ч) — назначения эноксипарина натрия у пациентов с ВМК сравнили В. Ianosi и соавт. [21]. По данным авторов, антикоагулянтная профилактика в течение первых 48 ч не ухудшала прогноз и может быть безопасной у тщательно отобранных пациентов с ВМК. Авторы указывают, что назначают антикоагулянты в профилактической дозе настолько рано, насколько позволяют клинические критерии у пациентов с кровоизлиянием: стабилизация неврологического статуса, отсутствие значимого прогрессирования внутримозговой гематомы, отсутствие по данным нейровизуализации возможного источника кровотечения из сосуда, отсутствие необходимости в нейрохирургическом вмешательстве, отсутствие коагулопатии, а также основные противопоказания к назначению гепарина [21].

N. Shah и соавт. [5] выявили ВТ у 11,8% пациентов с изолированным внутрижелудочковым кровоизлиянием. По мнению авторов, задержка с назначением антикоагулянтной профилактики и инфекционные осложнения играют значительную роль в развитии ВТЭО [5].

В ряде работ указываются независимые предикторы риска развития ВТЭО у пациентов с ГИ: женский пол, длительная иммобилизация, объем внутримозговой гематомы более 30 мл, неврологический дефицит 5 баллов по mRS или более 12 баллов по шкале NIHSS, инфекционные осложнения, повышение уровня D-димера, ВТЭО в анамнезе, оперативное пособие, интубация пациента и внутрижелудочковое кровоизлияние [1, 5, 10, 19, 20, 22].

В нашей работе внутрижелудочковое кровоизлияние также оказывало негативное влияние на результаты лечения. Это осложнение ГИ развилось у 22 (35,5%) пациентов, в оставшихся 40 случаях его не было. Сравнивая частоту венозного тромбоза, ТЭЛА и летальности мы получили следующие данные: ВТ — 31,8% в группе с кровоизлиянием против 22,5% у пациентов без него ($p=0,2$); ТЭЛА 13,6 против 2,5% ($p=0,006$); внутригоспитальная летальность составила 72,7 против 40% ($p=0,002$). Обе фатальные ТЭЛА осложнили течение заболевания в группе пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием.

В заключении нам хотелось бы обратить внимание на отдельную группу пациентов с ГИ: это больные с вну-

тримозговой гематомой, у которых тромбоз глубоких вен нижних конечностей диагностирован при поступлении, т.е. до начала антикоагулянтной профилактики. Таких пациентов было 12 из 96, и они были исключены из основной группы исследования. Остается открытым вопрос о том, какая лечебная тактика наиболее эффективна и в первую очередь безопасна в данной конкретной клинической ситуации. Возможно ли назначение лечебных доз антикоагулянтов или же этих пациентов необходимо рассматривать как кандидатов на хирургическую профилактику ТЭЛА? В рекомендациях не указаны сроки возможного безопасного назначения лечебных доз антикоагулянтов у пациентов с ВМК и сопутствующим ВТ.

С одной стороны, назначение адекватной лечебной дозы прямых антикоагулянтов на ранних сроках развития кровоизлияния может быть небезопасно. С другой стороны, согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ТЭЛА, имплантация кава-фильтра показана только пациентам с ТЭЛА и абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии [23].

В 12 из вышеуказанных нами случаев кава-фильтр был установлен у 1 больного (пациент с тромбозом суральных вен и желудочно-кишечным кровотечением из множественных язв желудка на фоне лечебных доз прямых антикоагулянтов).

Лечебные дозы прямых антикоагулянтов были назначены в сроки от 2 до 8 суток (средние сроки $4\pm 1,9$ дня) от момента ВМК. Нефатальная ТЭЛА выявлена на секции у 1 (8,3%) больного. Общая внутригоспитальная летальность в этой группе составила 83,3% (10 пациентов), основная причина смерти — прогрессирование внутрисерпных осложнений. Ухудшение неврологического статуса у 2 выживших пациентов после назначения лечебных доз антикоагулянтов не отмечено, прогрессирование тромбоза диагностировано у 1 из этих 2 больных.

Заключение

Частота ВТ и ТЭЛА у пациентов с ГИ составила 25,8 и 6,5% соответственно. Причиной летального исхода ТЭЛА послужила в 3,2% случаев.

В отличие от гепаринопрофилактики, назначенной после 48 ч, максимально раннее (первые 48 ч от момента кровоизлияния) проведение антикоагулянтной профилактики у пациентов с ГИ приводит к снижению частоты ВТ (22,9 против 29,6%, $p=0,36$) и тромбоэмболических осложнений (2,9 против 11,1%, $p=0,03$), не сопровождаясь увеличением объема внутримозговой гематомы и развитием других геморрагических осложнений.

Необходим дальнейший набор и анализ клинического материала относительно пациентов с развившимся ВТ до начала гепаринопрофилактики. На наш взгляд, необходимо для определения оптимальных и безопасных сроков назначения лечебных доз антикоагулянтов, а также для разработки лечебной тактики при ВТЭО у пациентов с ГИ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Попова Л.А., Рябинкина Ю.В. и др. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(2):77-81.
Kuncevich GI, Maksimova MJu, Popova LA, Rjabinkina JuV i dr. Deep vein thrombosis in the dynamics of strokes. *Angiologija i Sosudistaja Hirurgija*. 2012;18(2):77-81. (In Russ.).
2. Hemphil JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guidelines for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-2060.
<https://doi.org/10.1161/STR.000000000000069>
3. Cheng X, Zhang L, Xie NC, Ma YQ, et al. High plasma levels of D-dimer are independently associated with a heightened risk of deep vein thrombosis in patients with intracerebral hemorrhage. *Mol Neurobiol*. 2016;53(8):5671-5678.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9487-5>
4. Cherian LG, Smith EE, Schwamm LH, Fonarow GC, et al. Current practice trends for use of early venous thromboembolism prophylaxis after intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2018;82(1):85-92.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyx146>
5. Shah JN, Murthy SB, Dlugash R, McBee N, et al. Venous thromboembolism after intraventricular hemorrhage: result from the CLEAR III Trial. *Neurosurgery*. 2019;84(3):709-716.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy189>
6. Khan MT, Ikram A, Saeed O, Afridi T, et al. Deep vein thrombosis in acute stroke — a systemic review of the literature. *Cureus*. 2017;9(12):e1982.
<https://doi.org/10.7759/cureus.1982>
7. Perry LA, Berge E, Bowditch J, Fortang E, et al. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD012144. CD012144.pub2
<https://doi.org/10.1002/14651858>
8. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;2(4):1-52.
Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologija*. 2015;2(4):1-52. (In Russ.).
9. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):47-60.
<https://doi.org/10.1007/s12028-015-0221-y>
10. Kato Y, Tashiro R, Yoshida M, Tominaga T. Anticoagulation therapy for prevention of acute pulmonary thromboembolism in patients with intracerebral hemorrhage in acute phase. *No Shinkei Geka*. 2019;2:199-204.
<https://doi.org/10.11477/mf.1436203917>
11. Yogendrakumar V, Lun R, Hutton B, Fergusson DA, Dowlatshahi D. Comparing pharmacological venous thromboembolism prophylaxis to intermittent pneumatic compression in acute intracerebral haemorrhage: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(11):e024405.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024405>
12. Liang CW, Su K, Liu JJ, Dogan A, et al. Timing of deep vein thrombosis formation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015;123(4):891-896.
<https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141288>
13. Rethinasamy R, Alias A, Kandasamy R, Raffiq A, et al. Deep vein thrombosis and the neurosurgical patient. *Malays J Med Sci*. 2019;26(5):139-147.
<https://doi.org/10.21315/mjms2019.26.5.13>
14. Senders JT, Goldhaber NH, Cote DJ, Muskens IS, et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage after craniotomy for primary malignant brain tumors: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Neurooncol*. 2018;136(1):135-145.
<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2631-5>
15. Хоменко А.М., Кузьменко Е.А., Пичугин В.В., Медведев А.П. Эндоскулярная механическая фрагментация тромбозов при лечении критической тромбозии легочной артерии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу. *Современные технологии в медицине*. 2020;12(1):72-78.
Homenko AM, Kuz'menko EA, Pichugin VV, Medvedev AP. Endovascular mechanical fragmentation of thromboemboli in the treatment of massive pulmonary embolism in patients with hemorrhagic stroke. *Sovremennyye Tehnologii v Medicine*. 2020;12(1):72-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.09>
16. Хрипун А.И., Алимов А.Н., Прямыков А.Д., Миронков А.Б. и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболии осложняющие течение внутримозговых кровоизлияний и опухолями центральной нервной системы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;3:49-52.
Hripun AI, Alimov AN, Pryamikov AD, Mironkov AB i dr. Venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhage and tumors of the central nervous system. *Hirurgija Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014;3:49-52. (In Russ.).
17. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(7):840-855.
<https://doi.org/10.1111/ijs.12309>
18. Абусев А.А., Зейналова Д.А., Мустафаева М.Н., Асельдерова А.Ш. Венозные тромбозы и тромбоэмболии осложняющие течение инсульта: проблемы профилактики. *Экологическая медицина*. 2018;1(1):33-39.
Abusev AA, ZejnaloVA DA, MustafaeVA MN, Asel'derova ASH. Venous thromboembolism in patients with stroke: prevention problems. *Jekologicheskaja Medicina*. 2018;1(1):33-39. (In Russ.).
19. Yamada SM, Tomita Y, Murakami H, Nakane M. Deep vein thrombosis in the lower extremities in comatose elderly patients with acute neurological diseases. *Yonsei Med J*. 2016;57(2):388-392.
<https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.388>
20. Ding D, Sekar P, Moomaw CJ, James ML, et al. Venous thromboembolism in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a multicenter study. *Neurosurgery*. 2018;84(6):304-310.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy333>
21. Ianosi B, Gaasch M, Rass V, Huber L, et al. Early thrombosis prophylaxis with enoxaparin is not associated with hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2019;26(2):333-341.
<https://doi.org/10.1111/ene.13830>
22. Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11(1):28-33.
<https://doi.org/10.1007/s12028-009-9201-4>
23. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Поступила 14.04.2021
Received 14.04.2021
Принята к печати 16.06.2021
Accepted 16.06.2021

Ишемический инсульт в молодом возрасте на фоне хронического миелолейкоза

© Н.В. ИСАЕВА^{1,2}, П.Г. ШНЯКИН^{1,2}, Г.Ю. АЛЕКСЕЕВИЧ², В.Ю. КУЗНЕЦОВ², М.К. МЕДВЕДЕВА²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Резюме

В статье описан клинический поиск диагностики и лечения больного с тяжелым ишемическим инсультом (ИИ) в молодом возрасте, при уточнении причины которого выявлен хронический миелолейкоз (ХМЛ). Отсутствие приверженности пациента и невыполнение обследования, рекомендованного на амбулаторном этапе, привело к развитию выраженных осложнений. Так, не представляющая чрезмерной сложности постановка диагноза ХМЛ, при развитии острого состояния у пациента молодого возраста, такого как ИИ, превращается в более длительный диагностический поиск, осложненный развивающейся сопутствующей патологией на фоне общей декомпенсации организма.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ишемический инсульт в молодом возрасте, клинический случай.

Информация об авторах:

Исаева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8323-7411>

Шнякин П.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Алексеевич Г.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2137-2554>

Кузнецов В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3042-0925>

Медведева М.К. — <https://orcid.org/0000-0003-1064-7476>

Автор, ответственный за переписку: Алексеевич Г.Ю. — e-mail: alekseevich.g96@gmail.com

Как цитировать:

Исаева Н.В., Шнякин П.Г., Алексеевич Г.Ю., Кузнецов В.Ю., Медведева М.К. Ишемический инсульт в молодом возрасте на фоне хронического миелолейкоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):47-52. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108247>

Ischemic stroke at a young age on the context of chronic myeloleukosis

© N.V. ISAEVA^{1,2}, P.G. SHNYAKIN^{1,2}, G.YU. ALEKSEEVICH², V.YU. KUZNETSOV², M.K. MEDVEDEVA²

¹Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

The article describes the clinical search for diagnosis and treatment of a patient who developed a severe ischemic stroke at a young age, when specifying the cause of which chronic myeloleukosis was identified. The unavailability of patient compliance and non-compliance with the recommended examination at the outpatient stage led to the development of severe complications. It would seem that the diagnosis of chronic myeloid leukemia, which does not represent excessive complexity, with the development of an acute condition in a young patient, such as an ischemic stroke, results in a complex diagnostic search, complicated by developing comorbidities due to general decompensation of the body.

Keywords: chronic myeloleukosis, ischemic stroke at a young age, clinical case.

Information about the authors:

Isaeva N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8323-7411>

Shnyakin P.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Alekseevich G.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2137-2554>

Kuznetsov V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3042-0925>

Medvedeva M.K. — <https://orcid.org/0000-0003-1064-7476>

Corresponding author: Alekseevich G.Yu. — e-mail: alekseevich.g96@gmail.com

To cite this article:

Isaeva NV, Shnyakin PG, Alekseevich GYu, Kuznetsov VYu, Medvedeva MK. Ischemic stroke at a young age on the context of chronic myeloleukosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 вып 2):47-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108247>

Актуальность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у лиц молодого возраста (18—45 лет) в первую очередь определяется спектром причин, отличающихся от этиологии ИИ в старших возрастных группах. Выявление этих причин требует проведения специальных лабораторно-инструментальных исследований и часто сопряжено с немалыми трудностями. Частота развития инсульта у лиц молодого возраста варьирует от 3 до 23 на 100 тыс. и имеет тенденцию к увеличению. Средняя ежегодная заболеваемость инсультом у лиц 15—49 лет составляет 11,4 на 100 тыс., а в возрасте 15—44 лет — 6,9 на 100 тыс. [1, 2]. Инвалидизация больных трудоспособного возраста придает этой проблеме особую значимость. Более того, инсульт у молодых людей связан с увеличением риска развития когнитивных расстройств, депрессии, тревоги, повышенной смертностью [1]. По оценкам исследователей, ежегодно 3,6 млн молодых людей переносят ИИ [1, 4].

На важность проблемы указывает и высокая распространенность криптогенного инсульта, т.е. инсульта неустановленной этиологии, частота встречаемости которого может составлять 15—40% [3].

Известно, что в конце XX века с развитием ультразвуковых и нейровизуализационных методов диагностики, существенно возросла роль кардиоцеребральных эмболий в структуре причин развития ИИ. Однако кардиогенные эмболии церебральных артерий наряду с заболеваниями, обусловленными ревматическим поражением клапанов сердца, ранее считавшиеся основной причиной ИИ в молодом возрасте, в настоящее время встречаются не так часто [3].

Значимость проблемы ИИ у пациентов молодого возраста также подчеркивается тем, что развитие острой неврологической симптоматики у этой группы больных зачастую не ассоциируется с окружающими с инсультом, а рассцениваются как другое заболевание или состояние, в связи с чем медицинская помощь может быть оказана несвоевременно [4].

Отмечено, что около 25—40% пациентов с ИИ в молодом возрасте не имеют каких-либо традиционных сердечно-сосудистых факторов риска развития инсульта, таких как гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, церебральный атеросклероз, гиперхолестеринемия [1]. В то же время такие патологии, как диссекция церебральных артерий (ДЦА) и антифосфолипидный синдром (АФС), прежде считавшиеся редкими, диагностируются у молодых все чаще [3]. ДЦА является одной из ведущих причин ИИ у людей в возрасте до 45 лет и достигает 22% (от 5 до 22% по разным источникам) [3, 5]. Спонтанная, т.е. нетравматическая ДЦА чаще всего развивается внезапно. Однако при расспросе больного можно установить, что развитию этого состояния предшествовала повышенная физическая нагрузка, прыжки, резкие движения головой. Предрасполагать к ДЦА могут фибромускулярная дисплазия, крайняя степень извитости и перегиба сосудов, заболевания соединительной ткани [5].

Помимо ДЦА, в дифференциальном ряду у молодых пациентов необходимо учитывать наличие кардиогенных эмболий (12%), АФС (11%), коагулопатий неуточненного генеза, включая серонегативный (отрицательные антитела к фосфолипидам) синдром Снеддона (6%) и изолированный церебральный артериит (5%). На долю прочих причин, включающих болезнь мояма, полицитемию, генетически детерминированные артериопатии, митохондриальные заболевания, приходится 3% [3, 6].

Среди кардиоэмболических причин, обуславливающих до трети инсультов у молодых, важным является поиск такой патологии, как открытое овальное окно, которое может встречаться в 27% случаев [1, 6].

В обзоре, проведенном E. Dardiotis и соавт. в 2019 г., приведены доказательства развития осложнений у онкологических больных в виде ИИ или геморрагического инсульта. Авторами приводятся данные одного из первых крупных исследований, проведенном F. Graus и соавт. в 1985 г., где была установлена взаимосвязь инсульта с онкологической патологией и показано, что ИИ и кровоизлияние в головной мозг являются частым осложнением у онкологических больных. Авторами представлены данные, согласно которым среди 1274 больных с диагнозом инсульт у 12% пациентов отмечалось наличие онкологического заболевания. Наиболее часто встречался уrogenитальный рак, рак молочной железы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, наличие рака легкого и дыхательных путей было высоким предиктором смертельного исхода у пациентов до 49 лет. Представленные результаты шведского исследования, проведенного B. Zöller в 2012 г., показали, что вероятность развития инсульта в 2 раза выше у пациентов с опухолями тонкой кишки, поджелудочной железы, легкого, нервной системы и эндокринных желез, а также лейкомией в первые 6 мес после установления диагноза. Развитие геморрагического инсульта имело большую взаимосвязь с опухолью тонкой кишки, печени, почек, нервной системы, щитовидной железы, эндокринных желез, соединительной ткани, неходжкинской лимфомы, миеломы и лейкоза [7]. Таким образом, при развитии инсульта в молодом возрасте необходима онконастороженность с проведением углубленного обследования пациента [1].

Цель настоящей работы — проанализировать особенности клинического течения и сложности диагностического поиска причин ишемического инсульта у пациента молодого возраста с хроническим лимфолейкозом.

Клинический случай

Пациент Б., мужчина 42 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение Краевой клинической больницы (ККБ) Красноярска в связи с острым развитием неврологической симптоматики. Известно, что на фоне относительного благополучия возник генерализованный судорожный приступ. За полтора месяца до настоящей госпитализации больной находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении ККБ, где был установлен диагноз «ишемическая болезнь сердца» (ИБС). Нестабильная стенокардия. Гипертоническая болезнь III, риск 4. Гипертонический криз, купирован медикаментозно. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (55%) I стадия (II ФК по NYHA). Пароксизм неустойчивой желудочковой тахикардии. Синдром дислипидемии. Эссенциальная тромбоцитемия». По лабораторным данным отмечалось повышение уровня тромбоцитов до $937 \cdot 10^9/\text{л}$. Пациенту была рекомендована консультация гематолога, однако обследование у этого специалиста больной не прошел, в связи с чем диагноз не был уточнен.

При поступлении состояние пациента было расценено как тяжелое. В неврологическом статусе: сознание на уровне оглушения. Контакт невозможен из-за отсутствия речи. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S. Зрачки D=S. Фотореакция: снижена. Парез зора: не исключается деви-



Рис. 1. МСКТ головного мозга пациента Б. на 2-е сутки от развития симптоматики.

Fig. 1. MSCT of the brain of patient B. on the 2nd day from the development of symptoms.

Таблица 1. Основные показатели крови в момент поступления, в середине лечения и при выписке

Table 1. Basic blood counts at the time of admission, in the middle of treatment, and at discharge

Показатель	Поступление	Нормальные значения	Через 15 дней	Выписка
WBC Лейкоциты, 10^9 /л	16,06	(4,00—9,00)	11,04	3,30
RBC Эритроциты, 10^{12} /л	4,58	(4,00—5,00)	3,96	3,15
HGB Гемоглобин, г/л	152	(130—160)	129	103
HCT Гематокрит, %	44,4	(40,0—48,0)	39,3	31,8
MCV Средний объем эритроцитов, фл	96,9	(80,0—100,0)	99,2	101,0
MCH Среднее содержание гемоглобина в эритроц., пг	33,2	(27,0—31,0)	32,6	32,7
MCHC Средняя концентр. гемоглобина в эритроц., г/л	342	(300—380)	328	324
RDW-SD Станд. отклон. размера эритроц. от сред.зн., фл	51,4	(35,0—46,0)	48,9	50,3
PLT Тромбоциты, 10^9 /л	1305	(150—420)	2687	1113
PCT Тромбокрит, %	1,150	(0,150—0,400)	2,690	0,890
СОЭ, мм/ч	—	20	62	67
Мочевина, мкмоль/л	5,30	(1,70—8,30)	15,60	9,50
Креатинин, мкмоль/л	149	(74—110)	129	100
АСТ, Ед/л	66,8	(0,0—35,0)	41,7	29
АЛТ, Ед/л	81,6	(0,0—45,0)	46,2	43,4

ация зрения влево. Носогубные складки симметричны. Достоверно оценить мышечную силу не представляется возможным. Сухожильные рефлексы: с рук D>S; с ног D>S. Поверхностную чувствительность невозможно достоверно оценить из-за нарушения речи. Ригидность затылочных мышц, симптом Брудзинского не определяются. Симптом Кернига — 180 градусов.

Шкалы при поступлении: модифицированная шкала Ранкина (mRS) — 5 баллов; индекс мобильности Ривермид — 1 балл; шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) — 19 баллов; проба 3 глотков — без дефекта.

По данным мультиспиральной КТ (МСКТ) в сочетании с МСКТ ангиографией брахиоцефальных артерий (БЦА) головного мозга, были получены результаты: аневризматических расширений, окклюзий, мальформаций и участков патологического контрастирования не выявлено. Структурных изменений головного мозга не обнаружено.

В динамике через сутки по МСКТ отмечалось формирование зоны пониженной плотности в левой лобно-теменно-височной области и области базальных ядер слева. Дислокация срединных структур вправо до 3 мм. Компримирован левый боковой желудочек (рис. 1).

В развернутом анализе крови при поступлении были выявлены: выраженный тромбоцитоз, повышение тромбоцита и лейкоцитоз (табл. 1). Данные результаты позво-

лили предположить наличие онкологического заболевания (в частности, лейкоз или гемобластоз), инфекционную патологию (туберкулез). В биохимическом анализе крови зарегистрировано умеренное повышение уровня трансаминаз и креатинина (см. табл. 1).

Больному была проведена эхокардиография, по данным которой определялись: митральная недостаточность 1 степени, без признаков легочной гипертензии и отсутствие участков гипокинезии; начальная гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу (табл. 2).

Таким образом, на основании клинических данных и результатов дополнительного обследования диагностический поиск строился вокруг вторичного реактивного тромбоцитоза, причиной которого могли стать субклинический миелоз, хронический миелолейкоз (ХМЛ), эссенциальная тромбоцитопения. Очевидно, что имеющееся острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) являлось следствием патологии крови и дальнейший поиск должен был идти по пути выявления причины тромбоцитоза.

Для поиска традиционных факторов ОНМК были проведены чреспищеводная эхокардиография (ЧпЭхоКГ) и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) БЦА. По данным ЧпЭхоКГ: тромба в ушке левого предсердия нет,

Таблица 2. Сводные результаты эхокардиографии

Table 2. Summary of echocardiography results

КДР (см)	КСР (см)	КДО (мл)	КСО (мл)	ФВ (%)	ФУ (%)	УО (мл)
5,5	3,9	147	65	55	28	80

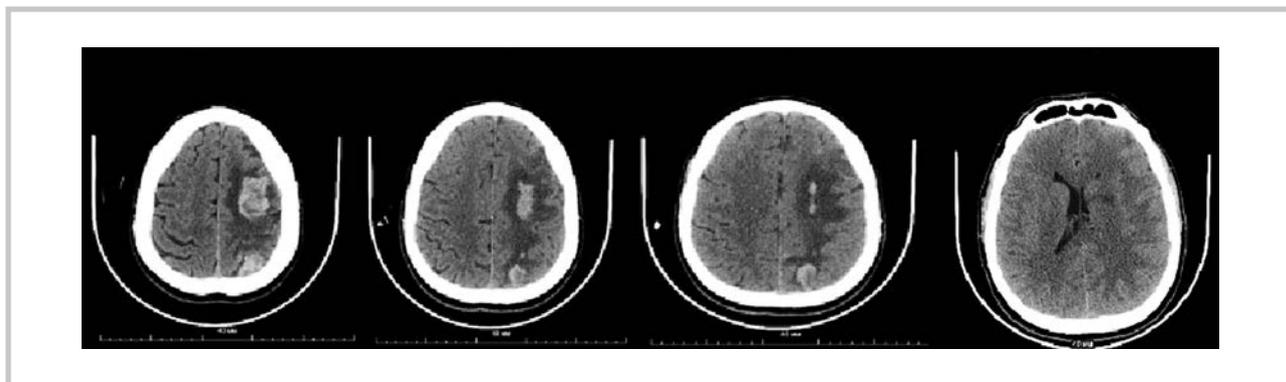


Рис. 2. МСКТ головного мозга пациента Б. на 24-е сутки лечения.

Fig. 2. MSCT of the brain of patient B., on the 24th day of treatment.

кровоток на низких скоростях картируется полностью, межпредсердная перегородка сохранна. Недостаточность митрального клапана 1 ст. Данных за открытое овальное окно нет. УЗДС БЦА выявило только незначительное утолщение комплекса интима-медиа.

По данным компьютерной электроэнцефалографии были обнаружены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Патологических изменений, эпилептиформной активности на момент исследования обнаружено не было.

Результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) показали наличие диффузного умеренно выраженного гастрита с единичными эрозиями.

С учетом анализа имеющихся данных установлен предварительный диагноз: «Ишемический (другой уточненной этиологии) инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА) с правосторонним глубоким гемипарезом, парезом взора. Остро возникший симптоматический эпилептический приступ в дебюте. Фон: Вторичный реактивный тромбоцитоз. Гипертоническая болезнь III, риск 4. Атеросклероз БЦА. Сопутствующий диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК. ХСН I стадия (II ФК по NYHA)».

На 6-й день госпитализации при нарастании неврологической симптоматики в виде появления глазодвигательных нарушений, усугубления правостороннего пареза до плечей в руке, было проведено МСКТ головного мозга, где отмечено нарастание зоны ишемии. На 9-й день замечено похолодание и цианотичность правой стопы, верифицирована острая ишемия, назначена терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в лечебной дозе. По рекомендации гематолога начен плазмообмен по 800,0 мл (всего 36 трансфузий), под контролем коагулограммы, к терапии добавлен гидроксикарбамид (гидреа) 500 мг по 4 капсулы в сутки. Однако состояние больного продолжало ухудшаться: наблюдалось нарастание неврологической симптоматики в виде усугубления глазодвигательных расстройств, появилось нарушения полей зрения. При МСКТ-контроле

(рис. 2) отмечались появления геморрагической трансформации в области ранее выявленной ишемии. Проведена коррекция терапии (назначение НМГ в профилактической дозировке). На 14-й день при динамическом исследовании клинического анализа крови оставалось повышение тромбоцитов, в связи с чем было проведено увеличение дозы гидреа до 6 капсул в сутки. В этот же период у больного был верифицирован окклюзирующий тромбоз поверхностной вены левого предплечья с признаками лимфостаза. На 24-й день появилась дезориентированность (стал ходить по палате, не мог найти туалет, пытался помочиться в раковину). По данным МСКТ отмечалось появление «свежих» участков геморрагической трансформации на фоне зоны ишемии в левой лобно-теменной области. НМГ были полностью отменены в виду высокого риска геморрагических осложнений, продолжен плазмообмен, прием гидреа.

В течение 10 дней было проведено исследование костного мозга, молекулярное исследование сыворотки крови на JAK2, кальретикулин для исключения хронического миелопролиферативного заболевания — результаты отрицательные. По данным исследования, химерный онкоген BCR-ABL — 17%. По результатам трепанобиопсии иммуноморфологическая картина, с учетом гена BCR-ABL — 17% и тромбоцитоза — $1803 \cdot 10^9/\text{л}$, соответствует ХМЛ, стадия акселерации.

В это же время материалы костного мозга были направлены на цитогенетическое исследование. Полученные результаты показали: кариотип mos46, XY, der(22)t(9;26)(q34;q11)[19]/46,XY[2]. Мужской кариотип, имеется клон с транслокацией между хромосомами 9 и 22 (рис. 3).

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика. В неврологическом статусе отмечалось нарастание силы в правой ноге до 5 баллов (больной самостоятельно ходит по палате), появление минимальных движений в правом плечевом суставе, улучшилась произносительная и темпоритмическая сторона речи, уменьшились глазодвигательные нарушения. Также наблюдался полный регресс тромбоза поверхностной вены левого предплечья. Шкалы при выпи-

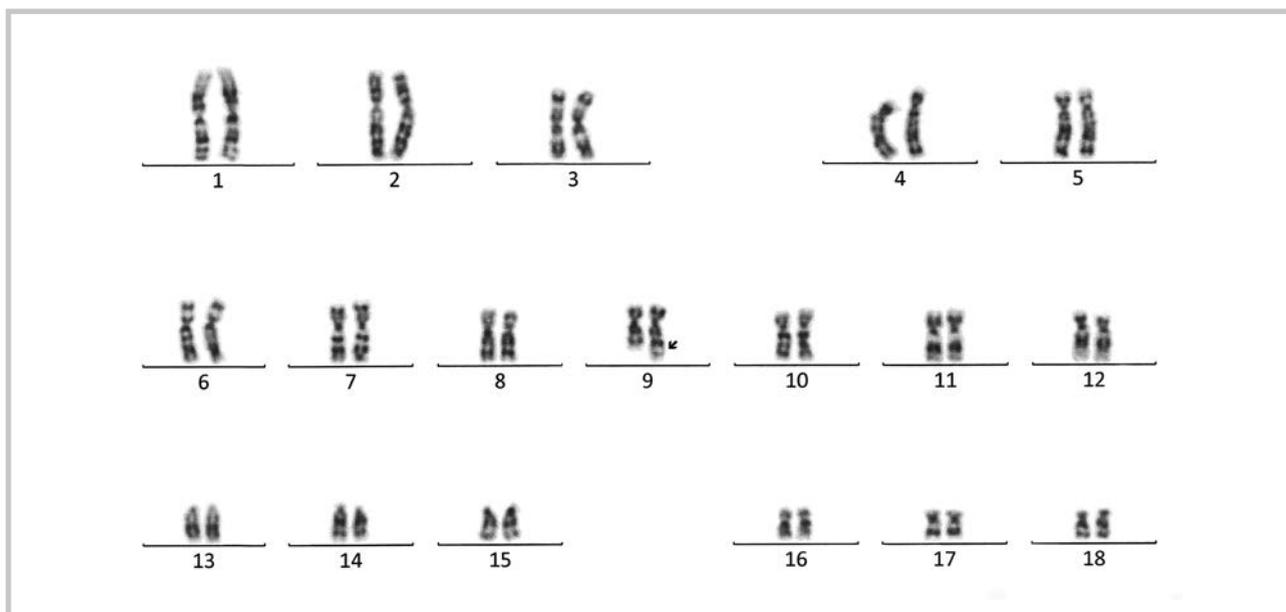


Рис. 3. Результат цитогенетического исследования.

Fig. 3. The result of a cytogenetic study.

ске: mRS — 3 балла; индекс мобильности Ривермид — 7 баллов; NIHSS — 7 баллов; индекс Бартел — 75 баллов.

Окончательный диагноз: «Ишемический (другой уточненной этиологии) инсульт в бассейне левой СМА от 31.12.19 с правосторонним гемипарезом до плегии в руке, судорожным синдромом в дебюте заболевания, синдромом нарушенного сознания, глазодвигательными нарушениями и экстрапирамидной дизартрией средней степени тяжести, ухудшением в острый период от 06.01.20 в виде формирования зоны ишемии в медиобазальных отделах затылочной доли слева, левой гемисфере и миндалинах мозжечка с цефалгическим синдромом, от 09.01.20 в виде появления глазодвигательных нарушений, гемипареза справа, от 24.01.20 в виде геморрагической трансформации зоны ишемии 2 типа. Остро возникший симптоматический эпилептический приступ в дебюте. Фон: хронический миелолейкоз. Хроническая фаза. Высокая группа риска. Впервые выявленный. Гипертоническая болезнь III, риск 4. Атеросклероз БЦА. Сопутствующий: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК. ХСН I стадия (II ФК. по NYHA). Пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия. Осложнения: тромбоз артериальной дуги правой стопы. Инфильтрат левого предплечья. Посттравматический флебит подкожной вены левого предплечья».

При выписке из стационара больному было рекомендовано дальнейшее наблюдение в кабинете вторичной профилактики инсульта поликлиники ККБ и у гематолога. В последующем необходимо было рассмотреть вопрос о назначении антиагрегантов через 1,5–2 мес после ИИ. Антиагреганты, НМГ назначены не были в виду появления геморрагической трансформации и усугубления ее.

Обсуждение

Несмотря на то что по данным нейровизуализации были выявлены признаки ИИ, представленный клинический случай с развитием у молодого пациента острой

неврологической симптоматики оказался достаточно сложен как в плане диагностики, так и ведения больного. Необходимо было достоверно выяснить этиологию возникшего ОНМК и исключить все возможные причины тромбоцитоза. Имеющиеся изменения в анализе крови в виде нарастающего тромбоцитоза и лейкоцитоза направляли диагностический поиск в сторону лимфопролиферативного заболевания, тем не менее, подтверждение этой патологии требовало времени. Также необходимо было исключить все остальные возможные причины развития ОНМК.

На первом этапе были исключены туберкулез и инфекционные заболевания бронхолегочной и мочеполовой систем, затем были исключены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде образования тромбов, перикардита, вегетаций на клапанах. Проведение ЭФГДС позволило исключить признаки кровотечения из верхних отделов ЖКТ, а также опухоль желудка и двенадцатиперстной кишки.

Дальнейшая стратегия строилась на подтверждении диагноза хронического лейкоза, что позволило начать пациенту паллиативную терапию. Цитогенетическое обследование позволило выявить филадельфийскую хромосому (Ph-хромосомы) и появление слитного гена BCR-ABL и выработку тирозинкиназы, которая играет ключевую роль в лейкозной трансформации клеток.

При анализе литературы описаны случаи кровоизлияния в структуры головного мозга у лиц молодого возраста, причем большая часть при остром лейкозе. У больных с хроническим лейкозом во время бластного криза также характерны кровоизлияния в головной мозг.

В связи со сложностью клинического течения, диагностики и лечения ИИ у пациента молодого возраста в сочетании со множественными сопутствующими тромбоцитическими осложнениями на фоне ХМЛ наше клиническое наблюдение представляет интерес для медицинского научного сообщества.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики начальных стадий хронического лимфолейкоза как причины инсульта у пациента молодого возраста с отсутствием типовых сосудистых факторов риска. Нарастающий тромбоцитоз, рецидивирующие артериальные тромбозы, появление повторных ишемических очагов в головном мозге с геморрагической трансформацией, даже при отсутствии поражения лим-

фатических узлов и селезенки, обуславливают необходимость совместного ведения пациентов с гематологом, проведения стерильной пункции, цитогенетического исследования пунктата костного мозга для своевременной диагностики хронического лимфолейкоза, адекватного лечения и профилактики повторных осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tseng CH, Chen JH, Wang YC, Lin MC, Kao CH. Increased risk of stroke in patients with fibromyalgia: a population-BASED cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):2860. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002860>
2. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:209370. <https://doi.org/10.4061/2011/209370>
3. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;8(2):3-12. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117823-12>
Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii*. 2017;8(2):3-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117823-12>
4. Vrudhula A, Zhao J, Liu R. Too young to have a stroke? — a global health crisis. *Stroke Vasc Neurol*. 2019;4(4):173-175. <https://doi.org/10.1136/svn-2019-000295>
5. Сазанов Г.В., Белоконь О.С., Краснов А.Ю. Лечение ишемического инсульта, обусловленного диссекцией и окклюзией внутренней сонной артерии, у молодого пациента. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):317-321. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-317>
Sazanov GV, Belokon' OS, Krasnov AYU. Treatment of ischemic stroke caused by dissection and occlusion of internal carotid artery in a young patient. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):317-321. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-317>
6. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:157-164. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S53203>
7. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, Gozes I, Bogdanos DP, Spanidos DA, Mitsias PD, Tsatsakis A. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(3):779-796. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>

Поступила 26.08.2020

Received 26.08.2020

Принята к печати 06.10.2020

Accepted 06.10.2020

Парадоксальная воздушная эмболия внутримозговых артерий как осложнение экстракции зуба

© Н.Н. МАСЛОВА¹, М.А. МИЛОСЕРДОВ², Ю.С. КОРНЕВА¹, С.Ю. ШЕЛЯКИН², Н.В. ДЕДОВА², А.В. ЕВСЕЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

²ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

Резюме

Представлен редкий клинический случай, описывающий внезапное появление неврологической симптоматики в виде судорожного синдрома с последующим развитием ишемического инсульта у пациентки 29 лет во время стоматологического вмешательства, связанного с удалением зуба (правый нижний третий моляр) с использованием бормашины с турбинным наконечником. Нагнетание воздуха бормашиной при повреждении тканей привело к развитию подкожной эмфиземы в щечной области, ставшей источником воздушной эмболии. Наличие у пациентки бессимптомного врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной перегородки) послужило причиной парадоксального движения пузырьков воздуха справа налево с последующей эмболизацией мелких артерий головного мозга. Лечение в профильном отделении позволило выписать пациентку в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: воздушная эмболия, дефект межпредсердной перегородки, удаление зуба, ишемический инсульт.

Информация об авторах:

Маслова Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Милосердов М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0016-0357>

Корнева Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Шелякин С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3138-9851>

Дедова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8596-2246>

Евсеев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7296-8502>

Автор, ответственный за переписку: Милосердов М.А. — e-mail: miloserdovmax@mail.ru

Как цитировать:

Маслова Н.Н., Милосердов М.А., Корнева Ю.С., Шелякин С.Ю., Дедова Н.В., Евсеев А.В. Парадоксальная воздушная эмболия внутримозговых артерий как осложнение экстракции зуба. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):53–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108253>

Paradoxical air embolism of intracerebral arteries as a complication of tooth extraction

© N.N. MASLOVA¹, M.A. MILOSERDOV², YU.S. KORNEVA¹, S.YU. SHELYAKIN², N.V. DEDOVA², A.V. EVSEEV¹

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

²Clinical Emergency Hospital, Smolensk, Russia

Abstract

The article describes the rare clinical case, demonstrating sudden onset of neurological manifestations (seizures and consequent formation of ischemic stroke foci) in a 29 year-old female patient during tooth extraction (right lower third molar) using the high-speed dental drill. Air injection through damaged tissues caused subcutaneous emphysema in the buccal area that caused air embolism. Presence of asymptomatic congenital heart defect in the patient (atrial septal defect) allowed the bubbles of air to move paradoxically from right to left with consequent embolization of small cerebral arteries. Treatment in specialized department was successful and had beneficial effect on patient's condition.

Keywords: air embolism, atrial septal defect, tooth extraction, ischemic stroke.

Information about the authors:

Maslova N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Miloserdov M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0016-0357>

Korneva Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Shelyakin S.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3138-9851>

Dedova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8596-2246>

Evseev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7296-8502>

Corresponding author: Miloserdov M.A. — miloserdovmax@mail.ru

To cite this article:

Maslova NN, Miloserdov MA, Korneva YuS, Shelyakin SYu, Dedova NV, Evseev AV. Paradoxical air embolism of intracerebral arteries as a complication of tooth extraction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):53–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108253>

Парадоксальная воздушная эмболия — редкое, но жизнеугрожающее осложнение, характеризующееся окклюзией артерий большого круга кровообращения пузырьками воздуха, попадающими из правых отделов сердца; встречается при наличии врожденных пороков сердца. Проникновение воздуха в венозную сеть возможно при гинекологических и ортопедических операциях, но наиболее опасными в плане воздушной эмболии считаются манипуляции на голове и шее. Отрицательное давление в венах этой области способствует активному поступлению воздуха из вне при повреждении сосудистой стенки. В нейрохирургической практике венозная воздушная эмболия встречается у 16% пациентов, оперированных в положении сидя, но клинические проявления развиваются в 4–5% случаев [1].

В литературе встречаются единичные сообщения о развитии летальных и нелетальных случаев подкожной эмфиземы, пневмоторакса, пневмоперикарда и пневмомедиастинума после стоматологических манипуляций у человека или животных [2–5]. Обычно такие случаи возникают при применении высокоскоростных турбинных наконечников бормашинок при удалении зуба, когда происходит повреждение зубо-альвеолярной мембраны или сосудистого пучка в апикальном канале [2, 3, 6].

В данной статье нами описан редкий случай парадоксальной воздушной эмболии после стоматологического вмешательства у пациентки с дефектом межпредсердной перегородки (МПП). Основным проявлением парадоксальной воздушной эмболии стало развитие неврологической симптоматики.

Клинический случай

Пациентка Ш., 29 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» Смоленска из стоматологической поликлиники с диагнозом «Состояние после впервые возникшего судорожного приступа».

Анамнез заболевания. Пациентка обратилась в стоматологическую поликлинику с жалобами на наличие кариозной полости в правом третьем нижнем моляре. При осмотре стоматологом на медиально-окклюзивной поверхности зуба выявлена глубокая кариозная полость, сообщающаяся с полостью зуба. Зондирование и перкуссия безболезненны. Эндодонтическое лечение ранее не проводилось. Корневые каналы пустые, у апекса расширение пространства периодонтальной связки. Диагноз: «хронический фиброзный периодонтит». После аппликационной анестезии Sol. Lidocaini 15% и торусальной анестезии Sol. Ubistezini 4% STADS — 1,7 мл проведена механическая и медикаментозная обработка кариозной полости, зуб разрушен на $\frac{2}{3}$, рекомендовано его удаление. Пациентка направлена в кабинет хирурга, где под ранее выполненной терапевтом анестезией, корни правого третьего нижнего моляра разъединены бором и элеватором удален медиальный корень. После этого у пациентки развилась подкожная эмфизема в щечной и околоушной областях справа, появилась давящая боль за грудиной, а через 2 мин произошла потеря со-

знания и развился генерализованный судорожный приступ. Оказана экстренная помощь, затем пациентка переведена в положение лежа с приподнятым ножным концом, голова повернута набок, обеспечена ингаляция кислорода. Подкожно введены 0,5 мг адреналина и 60 мг преднизолона. Через 20 мин пациентка без сознания передана бригаде скорой медицинской помощи, которая доставила ее в стационар.

Анамнез жизни без особенностей, указаний на какие-либо хронические заболевания, травмы и операции в медицинской документации не зафиксировано.

Данные физикального обследования. На момент поступления в ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» Смоленска состояние тяжелое (тяжесть состояния обусловлена угнетением сознания до 7 баллов по шкале комы Глазго (E4M2V1) и развитием повторно генерализованного тонического судорожного приступа). Зрачки OD=OS, максимально расширены, фотореакция вялая, глазные яблоки расположены по средней линии. Лицо симметричное, мышечный тонус равномерно снижен, сухожильные рефлексы D=S, патологических пирамидных и менингеальных знаков не выявлено. Гемодинамических и вентиляционных нарушений нет, данные физикального обследования по системам без особенностей. В связи с тяжестью состояния пациентка госпитализирована в отделение реанимации.

Дополнительные методы исследования выявили следующие отклонения. В общем анализе крови — лейкоцитоз до $24,0 \cdot 10^9$, уровень глюкозы повышен до 11 ммоль/л. Остальные показатели биохимического анализа крови, коагулограмма, общий анализ мочи и электрокардиограмма без клинически значимых изменений.

На момент поступления на спиральной КТ (СКТ) справа в мягких тканях экстракраниально по ходу мышц — крыловидных, напрягающей небную занавеску, верхнего констриктора глотки, длинной мышцы головы, височной — неравномерное скопление воздуха по ходу клетчаточных пространств. Интракраниально в проекции правого кавернозного синуса, параселлярно локальные скопления воздушных включений в небольшом количестве. Межполушарная щель располагается по срединной линии. Борозды и извилины прослеживаются, дифференцировка между белым и серым веществом сохранена; желудочковая система мозга не изменена. Периваскулярные пространства не расширены. Субарахноидальные пространства неравномерные. Кости свода и основания черепа без костно-травматических повреждений (рис. 1 и 2).

В отделении реанимации пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), медикаментозная терапия проводилась следующими группами препаратов: антибактериальные (цефтриаксон 2,0/сут), глюкозо-солевые растворы, противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота 1000 мг/сут), анксиолитики (диазепам 20 мг/сут), нейропротекторы (цитиколин 1000 мг/сут, этилметилгидроксипиридина сукцинат 500 мг 2 р/сут), витамины группы В (В1, В6), антигистаминные (хлоропирамин).

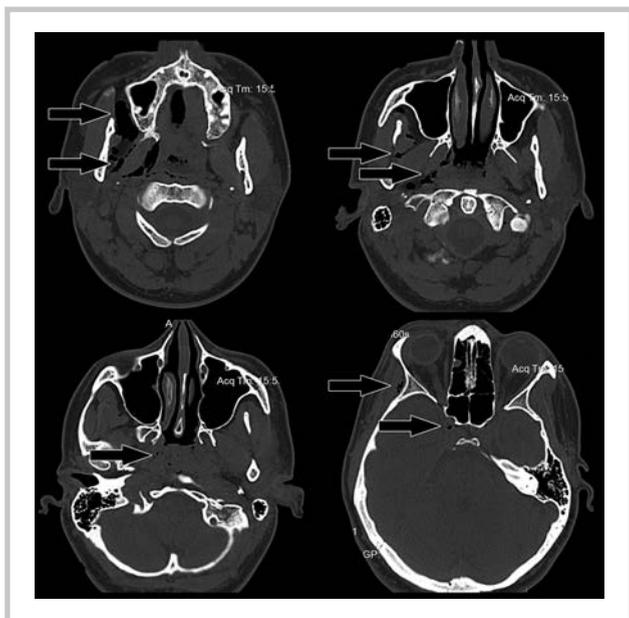


Рис. 1. МРТ пациентки Ш. (сагиттальные срезы) — признаки эмфиземы мягких тканей шеи (стрелки).

Fig. 1. MRI of patient Sh. (sagittal sections) are signs of emphysema of the soft tissues of the neck (arrows.)

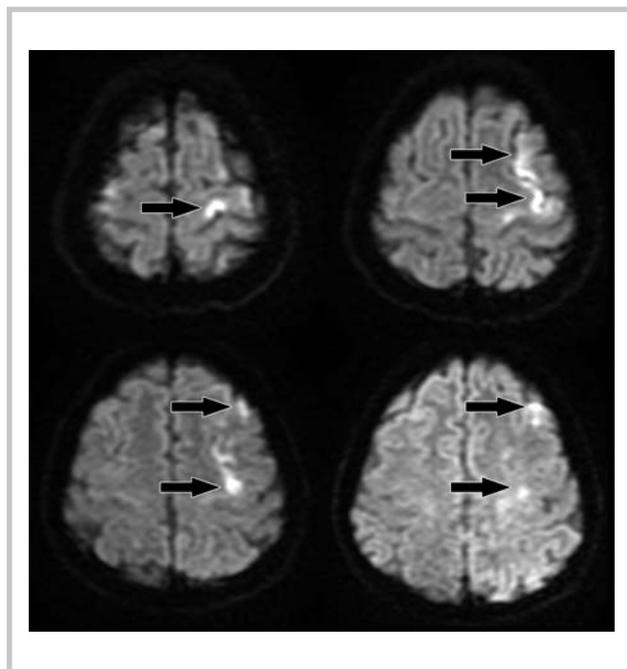


Рис. 3. МРТ пациентки Ш. — признаки инфаркта мозга (стрелки).

Fig. 3. MRI of patient Sh. — signs of cerebral infarction (arrows).

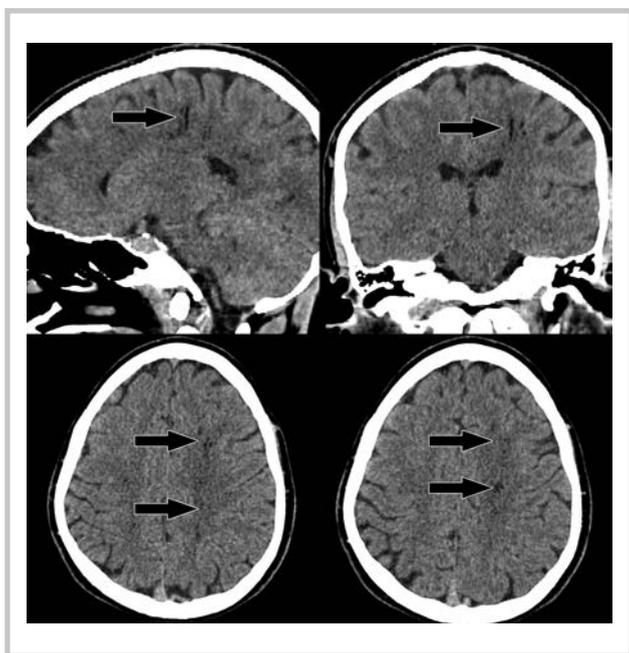


Рис. 2. СКТ головного мозга пациентки Ш. — признаки локального скопления воздушных включений в веществе головного мозга (стрелки).

Fig. 2. SCT of the patient's brain Sh. — signs of local accumulation of air inclusions in the substance of the brain (arrows).

Через 1,5 ч после поступления состояние пациентки с положительной динамикой. Уровень сознания 13 баллов по шкале комы Глазго, пациентка выполняет команды. Спонтанное адекватное дыхание, мышечный тонус и защитные рефлексы восстановлены, больная экстубирована.

При электроэнцефалографии зафиксированы умеренные изменения биоэлектрической активности в виде дезорганизации без локальной пароксизмальности.

Больная проконсультирована челюстно-лицевым хирургом: определяется асимметрия лица за счет отека мягких тканей щечной области справа; кожные покровы нормальной окраски, в складку собираются; пальпаторно определяется крепитация воздуха в щечной и околоушной жевательных областях справа. В полости рта: лунка правого нижнего третьего моляра под ступком, воспалительных явлений нет. Рот открывается в полном объеме безболезненно, глотка симметричная. Диагноз: «Хронический периодонтит правого нижнего третьего моляра. Незаконченное удаление дистального корня. Послеоперационная эмфизема глубоких парамасиллярных и парамандибулярных клетчаточных пространств справа». Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию, амбулаторное удаление дистального корня правого нижнего третьего моляра.

Через 22 ч после поступления в стационар в неврологическом статусе выявлена отрицательная динамика в виде появления непостоянного рефлекса Бабинского с обеих сторон. На МРТ головного мозга в конвекситальных отделах левой лобной и левой затылочной доли на границе с теменной долей визуализируются участки измененного МР-сигнала, гиперинтенсивные на T2-взвешенном изображении (ВИ) и режиме FLAIR, изоинтенсивные на T1 ВИ, с признаками ограничения диффузии (яркое «свечение» на диффузно-взвешенном изображении (ДВИ)) расположенные кортикально, сливающиеся между собой на отдельных участках, размерами от 4'7 до 5'10 мм. После введения 10 мл гадолиамида участков патологического накопления последнего не выявлено, что было расценено как МР-признаки мультифокального кортикального инфаркта левой гемисферы мозга (рис. 3).

При проведении эхокардиографии диагностирован врожденный порок сердца — вторичный дефект средней трети МПП малого диаметра (4 мм), при цветовом доплеровском картировании выявлен сброс крови слева направо; пролапс митрального клапана I ст, с незначительной регургитацией; камеры сердца не расширены; сократимость и диастолическая функция в пределах возрастной нормы.

На 2-е сутки в стабильном состоянии пациентка переведена в отделение неврологии, где продолжена консервативная терапия. Эпизодически отмечались приступы головной боли, полностью купируемые введением 30 мг кеторолака. К 5-м суткам в неврологическом статусе патологии не выявляется, признаков пирамидной недостаточности нет, в общем анализе крови отмечено снижение лейкоцитоза.

При повторном СКТ головного мозга на 5-е сутки отмечается значительное уменьшение ранее визуализируемых участков скопления воздуха в мягких тканях шеи справа. Интракраниально воздуха не определяется.

На 21-е сутки в удовлетворительном состоянии больная выписана из стационара без какого-либо неврологического дефекта. Рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса о коррекции выявленного кардиального дефекта с целью вторичной профилактики инсульта.

При повторном МРТ головного мозга через 1 мес патологических изменений МР-сигнала не выявлено.

Обсуждение

Подкожная эмфизема как редкое осложнение удаления зуба впервые была описана А. Turnbull в Британском медицинском журнале в 1900 г. [7]. Чаще она возникает при удалении нижних моляров (что было произведено в описываемом случае) с использованием турбинных наконечников бормашины. В таких наконечниках бор приводится во вращение сжатым воздухом с помощью пневматической турбины. При этом в области операционного поля создается мощный воздушный поток. Предполагается, что воздух «вдавливается» в шейные фасциальные пространства через мягкие ткани в периапикальной области [2, 6].

Основная опасность подкожной эмфиземы связана с риском развития воздушной эмболии [1, 5, 6]. Проникновение воздуха в сосудистую систему возможно по крыловидному, межкостному и другим многочисленным венозным сплетениям. При этом с током крови пузырьки воздуха попадают в правые отделы сердца, где собираются под створками клапанов, с последующей эмболией ветвей легочной артерии. Однако при наличии дефектов в МПП или межжелудочковой перегородке создаются условия для попадания воздушных эмболов в артериальную систему большого круга кровообращения при повышении давления в правых отделах сердца за счет нагнетания туда воздуха и изменения характерного для данного порока сброса крови слева направо на сброс справа налево.

В описываемом случае резкое повышение давления в правых отделах сердца, спровоцировавшее изменение

сброса крови справа налево, клинически проявилось в виде внезапно возникших загрудинных болей после формирования подкожной эмфиземы лица. Наличие пузырьков воздуха в артериях ведет к ишемическому повреждению органов большого круга кровообращения, в том числе и головного мозга. Вероятно, что нарушение кровотока, вызванное попаданием воздушного эмбола, могло привести к локальному вазоспазму с последующим развитием эндотелиальной дисфункции и активацией тромбина.

Подобные ситуации парадоксальной эмболии сосудов головного мозга из венозного русла при наличии врожденного порока сердца описаны в литературе у пациентов при проведении склеротерапии вен нижних конечностей [8, 9], установке кардиостимулятора [10], при нейрохирургических операциях в положении сидя с травматизацией синусов [11] и даже при удалении пациенткой венозного катетера из яремной вены [12]. Иногда отмечается наличие подкожной эмфиземы, предшествовавшей воздушной эмболии церебральных артерий [13].

Как и в описываемом случае, первичными клиническими проявлениями воздушной эмболии внутримозговых артерий являются судороги и кома с последующим выявлением очагов гипоперфузии на КТ и МРТ головного мозга, которые чаще локализуются в области таламуса, мозжечке [8, 12], корковом веществе теменной, затылочной и лобной долей [2], как это было в представленном случае.

Стоматологи должны быть осведомлены о серьезном риске возникновения подкожной эмфиземы и избегать удаления зубов с помощью высокоскоростных турбинных наконечников бормашины, специально разработанных только для восстановительного лечения. Тщательно собранный анамнез с указанием возможной роли парадоксальной воздушной эмболии церебральных артерий как причины неврологической симптоматики позволит своевременно начать специфическое лечение с использованием гипербарической оксигенации [8]. Повышение давления в камере приводит к растворению воздушных пузырьков, восстановлению проходимости сосуда и предупреждению необратимых изменений. После этого давление в камере медленно снижается, благодаря чему газ из сосудистого русла выводится постепенно без повторного формирования пузырьков. Хотя в описываемом клиническом случае улучшение пациентки наступило без ее использования.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует необходимость настороженного отношения к появлению не только локальных, но и соматических жалоб у пациентов после стоматологических вмешательств с целью раннего выявления редких осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терехов И.С., Ценципер Л.М., Назаров Р.В. и др. Фатальная воздушная эмболия у пациентки с врожденным пороком сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2017;62(3):231-234.
Terekhov IS, Cenciper LM, Nazarov RV, et al. Fatal air embolism in the patient with congenital heart disease. A clinical case. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2017;62(3):231-234. (In Russ.).
2. Magni G, Imperiale C, Rosa G, Favaro R. Nonfatal cerebral air embolism after dental surgery. *Anesth Analg*. 2008;106(1):249-251.
<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000289634.24785.04>
3. Wilson G, Caiafa A. Fatal venous air embolism. *Journal of Small Animal Practice*. 2009;50:206-207.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00753.x>
4. Gunew M, Marshall R, Lui M, Astley C. Fatal venous air embolism in a cat undergoing dental extractions. *J Small Anim Pract*. 2008;49(11):601-604.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00606.x>
5. Simões FA, Rodrigues JB, Úria S, Nunes da Silva G. Subcutaneous Emphysema and Pneumomediastinum During a Tooth Extraction. *Acta Med Port*. 2018;31(7-8):435-439.
<https://doi.org/10.20344/amp.8431>
6. Tan S, Nikolarakos D. Subcutaneous emphysema secondary to dental extraction: A case report. *Australian Dental Journal*. 2017;62:95-97.
<https://doi.org/10.1111/adj.12464>
7. Turnbull A. A Remarkable Coincidence in Dental Surgery. *Br Med J*. 1900;1(2053):1131.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.2053.1131-b>
8. Abdelhamid N, Farooq S, Sarraj A. Acute Ischemic Stroke in a Young Woman With No Known Risk Factors. 2018;117(1):42-44.
<https://doi.org/10.26226/morressier.58e389b3d462b802923846c6>
9. Parsi K. Paradoxical embolism, stroke and sclerotherapy. *Phlebology*. 2012;27(4):147-167.
<https://doi.org/10.1258/phleb.2011.010098>
10. Arnott C, Kelly K, Wolfers D, Cranney G, Giles R. Paradoxical cardiac and cerebral arterial gas embolus during percutaneous lead extraction in a patient with a patent foramen ovale. *Heart Lung Circ*. 2015;24(1):14-17.
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.09.002>
11. Furtado SV, Venkatesh PK, Murthy GK, Furtado AD, Hegde AS. Paradoxical embolus across atrial septal defect and posterior circulation infarct in neurosurgical patients. *Int J Neurosci*. 2010;120(7):516-520.
<https://doi.org/10.3109/00207451003760072>
12. Fujioka M, Niino D, Ito M, Matsuoka Y. Fatal paradoxical air embolism diagnosed by postmortem imaging and autopsy. *J Forensic Sci*. 2012;57(4):1118-1119.
<https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02094.x>
13. Roquero LP, Camelo-Piragua S, Schmidt C. Cerebral Air Embolism: A Clinical, Radiologic and Histopathologic Correlation. *Am J Forensic Med Pathol*. 2016;37(4):241-244.
<https://doi.org/10.1097/paf.0000000000000276>

Поступила 19.04.2021

Received 19.04.2021

Принята к печати 27.04.2021

Accepted 27.04.2021

Диссекция внутренней сонной артерии у больных с синдромом Шерешевского—Тернера

© Л.А. КАЛАШНИКОВА, М.С. ДАНИЛОВА, М.В. ГУБАНОВА, М.В. ДРЕВАЛЬ, Л.А. ДОБРЫНИНА, А.О. ЧЕЧЕТКИН

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Диссекция внутренней сонной (ВСА) и позвоночной (ПА) артерий, обусловленная слабостью (дисплазией) артериальной стенки, — одна из наиболее частых причин ишемических инсультов в молодом возрасте. Редкой и малоизвестной причиной диссекции ВСА/ПА является синдром Шерешевского-Тернера (сШ-Т) — наследственное заболевание, вызванное полным или частичным отсутствием одной из X-хромосом. В настоящей работе мы описываем 2 больных 27 и 33 лет с генетически подтвержденным сШ-Т (кариотип 45X0) и диссекцией ВСА. Частота сШ-Т среди наших 304 больных с диссекцией ВСА/ПА составила 0,07%. Обе больные были небольшого роста, с 14—15 лет получали гормональную заместительную терапию и имели артериальную гипертонию. Кроме того, первая больная страдала гипотиреозом, остеопорозом и перенесла нефрэктомия по поводу гидронефроза. Диссекция ВСА у нее проявилась ишемическим инсультом. КТА/МРА и МРТ артерий шеи выявили прекираниальную интрамуральную гематому, гемодинамически значимый стеноз просвета артерии, который полностью регрессировал через 4 мес. У второй больной диссекция проявилась локальными симптомами (синдром Горнера, шейная и головная боль на стороне диссекции). МРА/КТА обнаружили прекираниальную аневризму левой ВСА (на стороне локальных симптомов), фузиформное расширение правой ВСА и патологическую извитость обеих ВСА. В работе обсуждается причина васкулопатии при сШ-Т. Предполагается повреждение соединительной ткани, связано с дефицитом бигликана — белка экстраклеточного матрикса, который взаимодействует с коллагеном и эластином, укрепляя артериальную стенку. Ген бигликана сцеплен с X-хромосомой, которая полностью или частично отсутствует при сШ-Т, что и вызывает дефицит бигликана. Роль дефицита половых гормонов как причины слабости артериальной стенки маловероятна.

Ключевые слова: диссекция, внутренняя сонная артерия, синдром Шерешевского—Тернера.

Информация об авторах:

Калашникова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

Данилова М.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6410-1079>

Губанова М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>

Древаль М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7554-9052>

Добрынина Л.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Чечеткин А.О. — <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Автор, ответственный за переписку: Калашникова Л.А. — kalashnikovancn@yandex.ru

Как цитировать:

Калашникова Л.А., Данилова М.С., Губанова М.В., Древаль М.В., Добрынина Л.А., Чечеткин А.О. Диссекция внутренней сонной артерии у больных с синдромом Шерешевского—Тернера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):58—65. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108258>

Internal carotid artery dissection in patients with Turner's syndrome

© Л.А. KALASHNIKOVA, M.S. DANILOVA, M.V. GUBANOVA, M.V. DREVAL, L.A. DOBRYNINA, A.O. CHECHETKIN

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Cervical artery dissection (CeAD) due to arterial wall weakness (dysplasia) is one of the most common causes of ischemic stroke (IS) at a young age. A rare and little known cause of CeAD is Turner's syndrome (TS)—an inherited disease caused by completely or partially missing X chromosome. In this paper, we describe 2 female patients, aged 27 and 33 years, with genetically confirmed TS (karyotype 45X0) and internal carotid artery dissection (ICAD). TS frequency among our 304 patients with CeAD was 0.07%. Both patients had short stature, received hormone replacement therapy from the age of 14 and had arterial hypertension. In addition, the first patient suffered from hypothyroidism, osteoporosis and survived a nephrectomy for hydronephrosis. ICAD in first patient manifested by IS. MRI of the neck arteries, MRA and CTA revealed intramural hematoma, hemodynamically significant stenosis, which regressed in 4 months. In the second patient, dissection was manifested by local symptoms (Horner's syndrome, cervicocephalic pain on the dissection side). MRA and CTA revealed a precranial dissected aneurysm of the left ICA (on the side of local symptoms), fusiform expansion of the right ICA, and pathological tortuosity of both ICA. The paper discusses the cause of vasculopathy in TS. It is assumed that connective tissue damage is associated with a deficiency of biglycan — extracellular ma-

trix protein, which interacts with collagen and elastin to strengthen the arterial wall. Biglycan gene is linked to X-chromosome which is completely or partially missing in TS resulting in a biglycan deficiency. The role of sex hormone deficiency as a cause of arterial wall weakness is unlikely.

Keywords: dissection, internal carotid artery, Turner's syndrome.

Information about the authors:

Kalashnikova L.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

Danilova M.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6410-1079>

Gubanova M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>

Dreval M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7554-9052>

Dobrynina L.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Chechetkin A.O. — <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

Corresponding author: Kalashnikova L.A. — kalashnikovaNCN@yandex.ru

To cite this article:

Kalashnikova LA, Danilova MS, Gubanova MV, Dreval MV, Dobrynina LA, Chechetkin AO. Internal carotid artery dissection in patients with Turner's syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):58–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108258>

Диссекция — одна из наиболее частых причин нарушений мозгового кровообращения (НМК) в молодом возрасте. Она представляет собой надрыв стенки артерии с проникновением в нее крови, что приводит к формированию гематомы, которая в большинстве случаев располагается субинтимально и сужает просвет артерии. Реже вследствие диссекции формируется расслаивающаяся аневризма, или двойной просвет. Чаще всего поражаются внутренняя сонная (ВСА) и позвоночная артерии (ПА) [1]. Причиной диссекции служит слабость стенки артерии, обычно обусловленная дисплазией соединительной ткани, которая крайне редко связана с ее наследственными заболеваниями, а именно синдромами Элерса—Данло и Марфана. Доля последних среди всех случаев диссекции ВСА/ПА составляет всего 1–4% [2, 3]. Дисплазия соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА является недифференцированной и имеет распространенный характер. На это указывает наличие у многих больных клинических признаков дисплазии, относящихся в первую очередь к костно-мышечной системе и коже, а также обнаружение в крови биомаркеров повреждения соединительной ткани [4–6].

Редкой и малоизвестной причиной диссекции ВСА/ПА является синдром Шерешевского—Тернера (сШ-Т), который в зарубежной литературе обозначается как синдром Тернера. Он относится к наследственным хромосомным заболеваниям и полным или частичным отсутствием одной из X-хромосом [7, 8]. Заболевание встречается только у женщин, его частота составляет 1 на 1893 новорожденных девочек [9]. Наряду с эстрогенной недостаточностью и нарушением менструального цикла характерным проявлением сШ-Т является поражение сердечно-сосудистой системы [7, 8]. В первую очередь оно представлено поражением аорты в виде удлинения ее дуги, расширения и аневризмы грудного отдела, коарктации, диссекции и разрыва, а также двустворчатым или одностворчатым аортальным клапаном [8, 10–14]. Хотя поражение аорты является основным проявлением сосудистой патологии при сШ-Т, могут вовлекаться и магистральные артерии головы [15–18], а также периферические артерии [19, 20], что указывает на наличие при сШ-Т распространенной васкулопатии [20]. В то время как диссекция аорты является хорошо известным осложнением сШ-Т, сообщения о диссекции ВСА

или ПА единичны в зарубежной литературе [15–18] и отсутствуют в отечественной.

В настоящей работе мы описываем двух больных с генетически подтвержденным сШ-Т, у которых развилась диссекция ВСА.

Наблюдение 1

Больная *Б.* наблюдается в НЦН с 2017 г. (с возраста 27 лет). Диагноз: НМК в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА) от 03.06.17. Диссекция левой ВСА на экстракраниальном уровне с развитием критического стеноза и последующей полной реканализацией. Синдром Шерешевского—Тернера, кариотип 45 X0.

Анамнез заболевания: В детстве в возрасте 14 лет в связи с низким ростом был заподозрен сШ-Т, наличие которого было подтверждено генетическим исследованием (кариотип — 45 X0). С этого возраста была начата заместительная гормональная терапия Эстрафермом, а с 28 лет — Фемостонем. В 15 лет проведена левосторонняя нефрэктомия в связи с гидронефрозом. С 17 лет периодически стала беспокоить давящая боль в висках, с 19 лет — повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт.ст., принимает антигипертензивные препараты. В возрасте 16 лет выявлены первичный гипотиреоз, гипоплазия щитовидной железы, в 20 лет — остеопороз, снижение витамина D. Назначен эутирокс в дозе 25 мкг в сутки.

30.05.17 перенесла желудочно-кишечную инфекцию с тошнотой, рвотой, общей слабостью. Утром 02.06.17 развился приступ с кратковременной утратой сознания, судорогами. Госпитализирована в ГКБ. При поступлении: «АД 130/80 мм рт.ст. Пульс 80 ударов в минуту. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. КТ головного мозга — без патологии». На следующий день утром после сна выявилась слабость в правых конечностях, речевые нарушения. АД до 150/90 мм рт.ст. *МРТ головного мозга (06.06.17):* В левом полушарии большого мозга в глубокой зоне смежного кровообращения выявляется зона диффузно-очагового повышения интенсивности МР-сигнала в режимах FLAIR и ДВИ, снижения — на ИКД-карте — острый инфаркт. В проекции стенки прекарниальных отделов шейной части левой ВСА выявляется зона полулунной формы гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме T1, гипоинтенсивного —

в T2 — интрамуральная гематома в острой стадии (**рис. 1**). *КТ-ангиография* (14.06.17): на расстоянии 2 см от устья выявляется неравномерное протяженное сужение просвета левой ВСА в шейной части, увеличение ее наружного диаметра за счет интрамуральной гематомы, уменьшение и эксцентричное расположение внутреннего просвета, слабое контрастное усиление наружного контура артерии за счет контрастирования адвентиции. Правая ВСА без особенностей (**рис. 2**). Проводились двойная антиагрегантная, нейрометаболическая и антибактериальная терапия, ЛФК и массаж. Состояние улучшилось, появились движения в правых конечностях, с посторонней помощью стала стоять и передвигаться, опираясь на «ходунки», значительно улучшилась речь. Выписана с диагнозом: острое НМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА вследствие диссекции левой ВСА от 02.06.17. В августе и ноябре 2017 г., проходила обследование и лечение в 3 неврологическом отделении НЦН. При осмотре: рост — 150 см, вес 42 кг. Умеренный парез в правой ноге и проксимальных отделах руки, выраженный — в кисти. Правосторонняя гемипарезия. После повторных курсов реабилитации стала самостоятельно ходить, увеличился объем движений в руке. 31.10.17 (почти 4 месяца после развития инсульта) проведена повторная

МР-ангиография, выявившая полное восстановление проходимости по левой ВСА (**рис. 3**). До последнего осмотра в марте 2020 состояние оставалось стабильным.

Таким образом, у больной с генетически верифицированным сШ-Т развилось НМК в бассейне левой СМА, обусловленное диссекцией левой ВСА. Диагноз диссекции верифицирован обнаружением интрамуральной гематомы в стенке ВСА, а также типичными данными ангиографии. Наиболее вероятным механизмом развития НМК была гемодинамическая недостаточность, учитывая расположение инфаркта мозга в глубокой зоне смежного кровообращения, наличие в остром периоде инсульта гемодинамически значимого стеноза левой ВСА, а также выявление очаговой неврологической симптоматики после ночного сна. Причиной эпилептического приступа, развившегося накануне инсульта, по-видимому, послужила артерио-артериальная эмболия из места разрыва интимы. Провоцирующим фактором диссекции явилась перенесенная за несколько дней желудочно-кишечная инфекция. Обращали на себя внимание типичные для сШ-Т клинические проявления: низкорослость, гипотиреоз, остеопороз, сколиоз, а также такие признаки слабости соединительной ткани, как склонность к кровоподтекам и носовым кровотечениям.

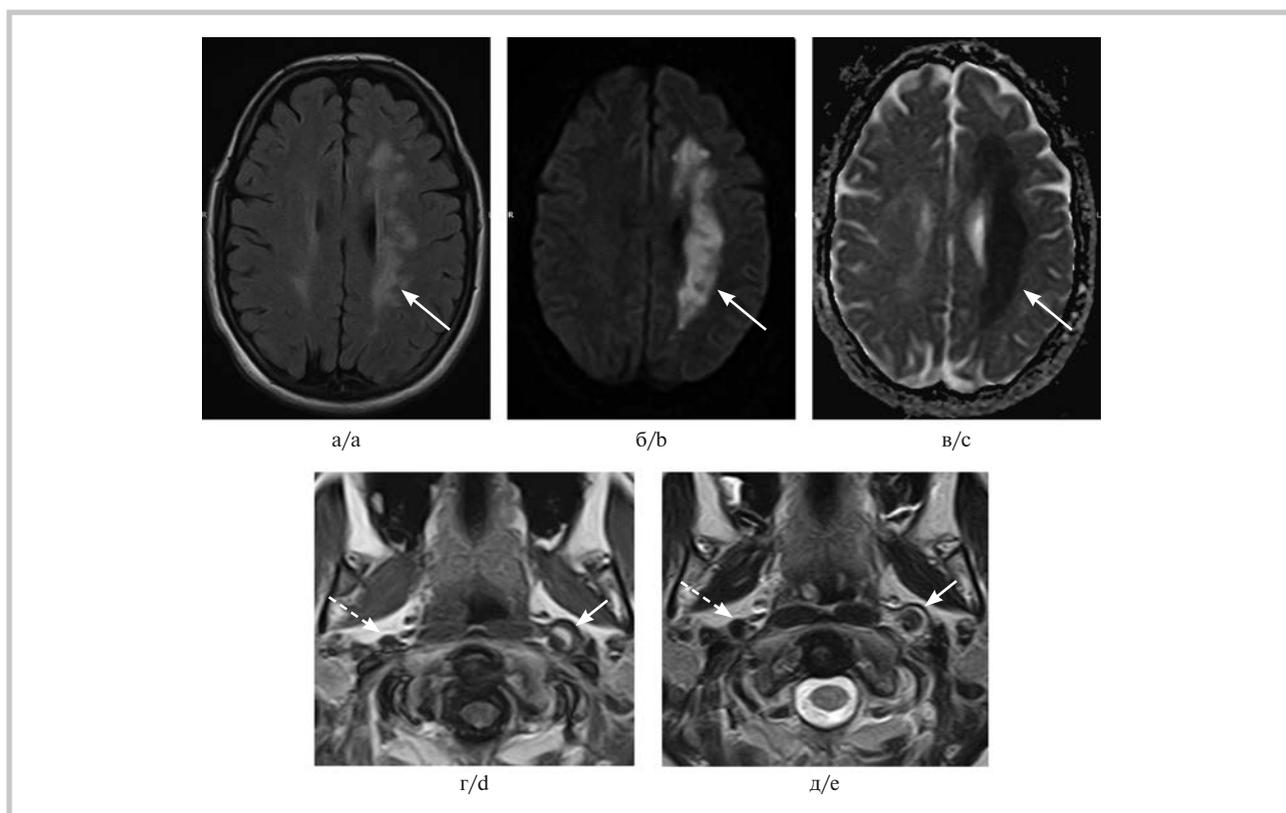


Рис. 1. Больная Б., 27 лет, МРТ головного мозга (06.06.17, 1-й день инсульта).

а — FLAIR; б — ДВИ; в — ИКД-карта — аксиальная проекция. В глубокой зоне смежного кровообращения левого полушария головного мозга выявляется очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах FLAIR и ДВИ, сниженный — на ИКД-карте — острый инфаркт (стрелка); г — T1; д — T2 аксиальная проекция, прекраниальный уровень. В стенке прекраниальных отделов шейной части левой внутренней сонной артерии выявляется зона полукруглой формы гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме T1, гипоинтенсивного — в T2 — интрамуральная гематома в острой стадии, наружный диаметр артерии увеличен (короткие стрелки). Правая внутренняя сонная артерии на этом уровне без особенностей (пунктирные стрелки).

Fig. 1. Patient B., 27 years old. MRI of the brain (06.06.17, 1st day of stroke).

а — FLAIR; б — DWI; в — ADC-map, axial plane. Acute infarct in the deep border zone of left cerebral hemisphere (lesion of increased MR signal intensity on FLAIR and DWI WI, decreased intensity on ADC-map (arrows)); д — T1; е — T2 axial plain. Acute crescent-shaped intramural hematoma in the precranial part of ICA (hyperintensive MR-signal on T1 and hypointensive MR-signal on T2). The outer diameter of the left ICA is increased (short arrows). The right ICA at this level is unremarkable (dotted arrows).

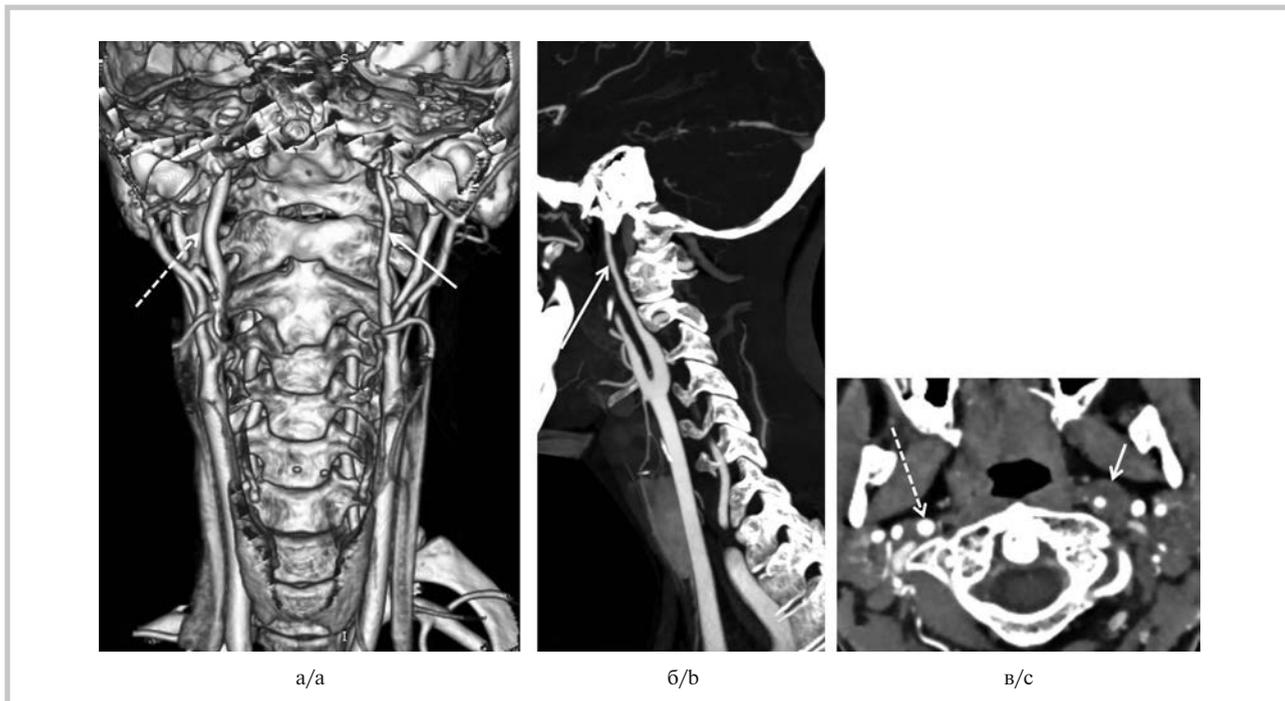


Рис. 2. Больная Б., 27 лет. 14.06.17, 8-й день инсульта: КТ-ангиография брахицефальных артерий.

а — 3D-реконструкция. На расстоянии 2 см от устья выявляется неравномерное протяженное сужение левой внутренней сонной артерии в шейной части (длинные стрелки); б — МIP-реконструкция (*англ.*: maximum intensity projection), сагиттальная проекция. На расстоянии 2 см от устья выявляется неравномерное протяженное сужение левой внутренней сонной артерии в шейной части (длинные стрелки); в — MPR-реконструкция (*англ.*: multiplanar reconstruction), аксиальная проекция. Симптом «мишени» — увеличения наружного диаметра левой ВСА за счет интрамуральной гематомы, уменьшение и эксцентричное расположение ее внутреннего просвета, слабое контрастное усиление наружного контура артерии за счет контрастирования адвентиции (короткая стрелка). Правая внутренняя сонная артерии на этом уровне без особенностей (пунктирные стрелки).

Fig. 2. Patient B., 27 years old. 14.06.17, 8 day of stroke: CTA of craniocervical arteries.

а — 3D reconstruction. Extended uneven narrowing of ICA 2 cm above the mouth (long arrow); б — MIP — reconstruction (maximum intensity projection), sagittal plane. Extended uneven narrowing of ICA 2 cm above the mouth (long arrow); с — MPR-reconstruction (multiplanar reconstruction), axial plane. External diameter of left ICA is increased due to intramural hematoma, arterial lumen is decreased and eccentrically located, a weak contrast enhancement in adventitia (external arterial contour) — «target» symptom (short arrow). Right ICA is not changed (dotted arrow).

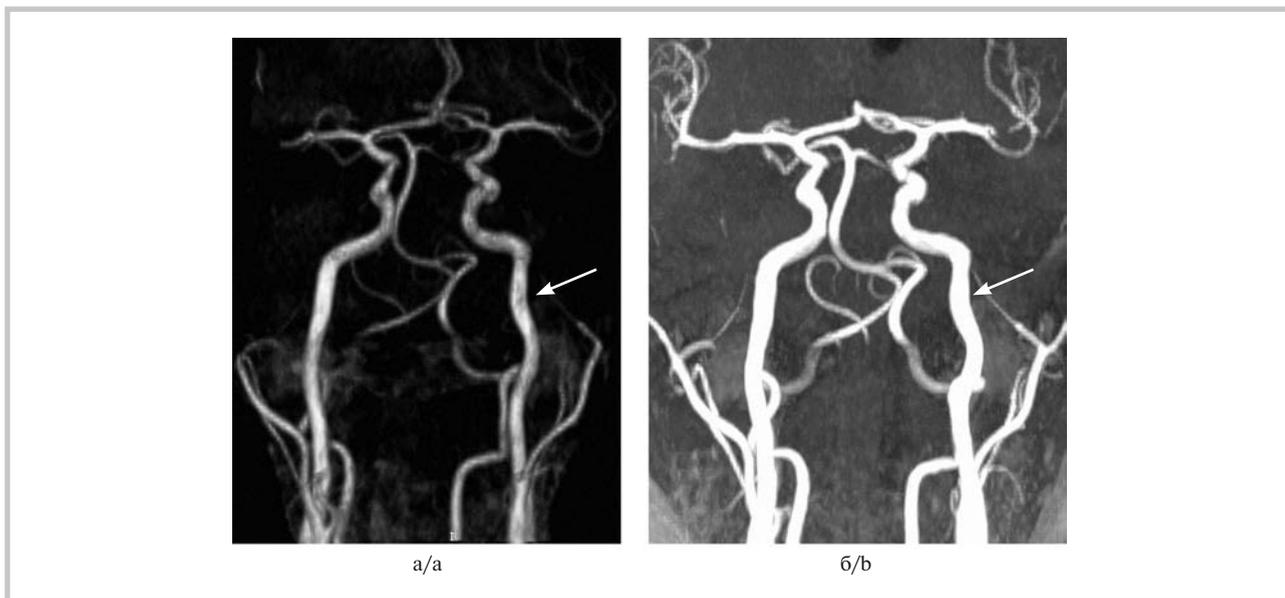


Рис. 3. Больная Б., 27 лет (31.10.17, почти 4 мес после развития инсульта). Время-пролетная МР-ангиография брахицефальных артерий.

а — 3D-реконструкция; б — MIP-реконструкция. Полное восстановление кровотока по левой ВСА (стрелки).

Fig. 3. Patient B., 27 years old (31.10.17, about 4 month of stroke). 3D TOF MRA.

а — 3D-reconstruction; б — MIP — reconstruction (maximum intensity projection), coronal plane. Left ICA is patent — complete recanalisation (arrow).

Наблюдение 2.

Больная Б., 33 лет, находилась в 3-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН с 13.03.20 по 24.03.20. Диагноз: «Диссекция левой ВСА от 06.12.19 с развитием прекраниальной расслаивающей аневризмы. Цервико-цефалгический болевой синдром. Синдром Горнера слева. Патологическая извитость (кинкинг) обеих внутренних сонных артерий. Синдром Шерешевского—Тернера. Артериальная гипертензия».

Анамнез заболевания: В детстве диагностирован СШ—Т, подтвержденный генетическим исследованием (кариотип 45X0). С возраста 15 лет проводится гормональная заместительная терапия. С 20 лет периодически повышается АД максимально до 180/100 мм рт.ст. Принимает нолипрел А 5+1,25 мг по 1 таблетке утром, бисопролол 2,5 мг по 1/2 таблетке утром. Адаптирована к АД 120/80 мм рт.ст.

06.12.19 на 5-й день пребывания на отдыхе в Доминиканской Республике появилась умеренная давящая боль в височно-затылочной области, по задней поверхности шеи слева и в области левого уха, которая продолжалась в течение 7—10 дней. 07.12.19 заметила сужение левой глазной щели за счет опущения левого века. 19.12.19 после возвращения в Москву проведено ультразвуковое исследование артерий шеи, выявлены стеноз левой ВСА до 25%, расширение и извитость правой ВСА. Диагноз диссекции левой ВСА на основе клинических и ультразвуковых данных установлен не был. Продолжала работать. 10.02.20 обратилась в НКО НЦН, проведена МР-ангиография, на которой обна-

ружены прекраниальная аневризма левой ВСА, S-образная извитость обеих внутренних сонных артерий (кинкинг). МРТ головного мозга — без патологии. 25.02.20 проведена КТА: аневризма левой ВСА на прекраниальном уровне, размером 7,6×4,3 мм (следствие диссекции); фузиформное расширение правой ВСА и обоих щитовидных стволов, патологическая извитость обеих ВСА и обеих ПА. Госпитализирована в 3 неврологическое отделение НЦН. При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Рост — 154 см, вес — 45 кг. АД 130/80 мм рт.ст.

Неврологический статус: Глазные щели S<D, зрачки S=D (неполный синдром Горнера слева). В остальном — без особенностей. В общем и биохимическом анализе крови изменений нет, ЭКГ — норма. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы (13.03.20): расширение правой ВСА от устья. Локальное аневризматическое расширение левой ВСА в дистальном отделе. Гемодинамически значимая S-образная извитость обеих ВСА.

Таким образом, у больной 30 лет с СШ—Т, подтвержденным генетическим исследованием, остро развилась расслаивающая аневризма левой ВСА в прекраниальном отделе, клинически проявившаяся синдромом Горнера, за счет повреждения периаартериального симпатического сплетения, и шейно-головной болью. Диагноз был подтвержден МР- и КТ-ангиографией, которые выявили аневризму. Интрамуральная гематома в стенке левой ВСА не была обнаружена, так как нейровизуализационное исследование

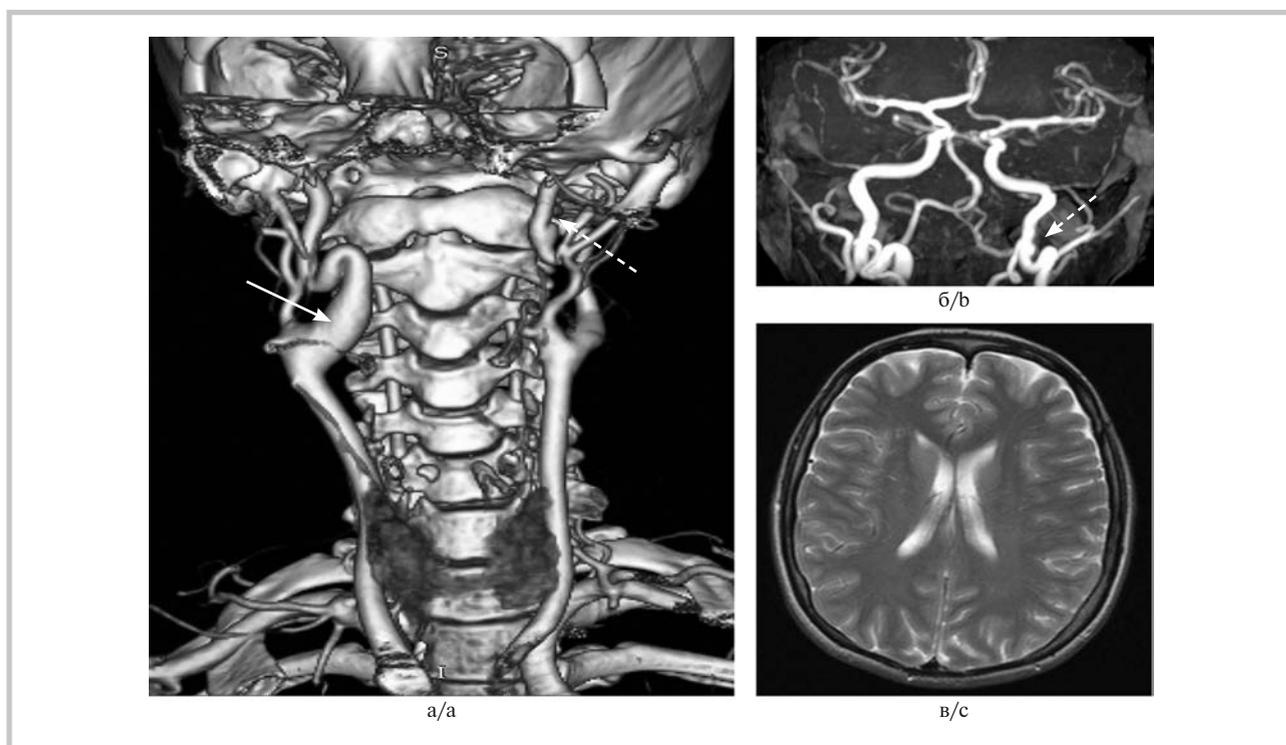


Рис. 4. Больная Б., 33 лет.

а — КТ-ангиография брахицефальных артерий (25.02.20, около 2,5 мес после развития заболевания). 3D-реконструкция; б — время-пролетная МР-ангиография интракраниальных артерий (10.02.20); в — МРТ головного мозга в режиме T2; а, б — расслаивающая аневризма левой ВСА (пунктирная стрелка). Выраженная S-образная извитость обеих ВСА на прекраниальном уровне (кинкинг). Расширение луковицы правой ВСА (стрелка); в — очаговой патологии в веществе головного мозга не выявлено.

Fig. 4. Patient B., 33 years old.

а — CTA of craniocervical arteries (25.02.20, about 2.5 months after the disease development.) 3D reconstruction; б — 3D TOF MRA. MIP-reconstruction (maximum intensity projection), coronal plane (10.02.20); в — brain MRI, T2 WI, а, б — dissecting aneurysm of the left ICA (dotted arrow). Severe S-shaped tortuosity of both ICA at the precranial level (kinking). Right ICA bulb is expanded (arrow); в — no focal lesions in the brain.

проводилось более чем через 2 мес после дебюта диссекции — срок, к которому интрамуральная гематома регрессирует. Вместе с тем при ультразвуковом исследовании, проведенном через 2 нед от начала заболевания, был найден стеноз 25% левой ВСА, который при исследовании через 2 мес не определялся, что позволяет предполагать его обусловленность острой интрамуральной гематомой, полностью разрешившейся к моменту повторного исследования. При ангиографическом и ультразвуковом исследовании артерий шеи обращало внимание выраженное расширение правой ВСА, а также патологическая извитость артерий шеи — косвенный признак слабости артериальной стенки.

Обсуждение

СШ—Т является редкой и малоизвестной причиной диссекции магистральных артерий головы [15—18]. Частота сШ—Т как причина диссекции ВСА/ПА не известна. Среди наблюдаемых нами 304 больных с диссекцией ВСА/ПА он отмечен только у 2 пациенток (подтвержден генетическим исследованием, кариотип 45X0), что соответствует частоте 0,07%. N.M.V. Lasky и соавт. [18] предполагают, что истинная частота сШ—Т среди больных с диссекцией ВСА/ПА неизвестна, так как иногда он диагностируется уже после развития диссекции.

Клиническая картина диссекции у нашей первой пациентки была представлена ишемическим инсультом, у второй — синдромом Горнера и шейно-головной болью. Данные МР- и КТ-ангиографии прояснили причину разных клинических проявлений: в первом случае интрамуральная гематома располагалась субинтимально и вызвала субтотальный стеноз ВСА. Инсульт, по-видимому, развился по механизму гемодинамической недостаточности, учитывая расположение инфаркта головного мозга в глубокой зоне смежного кровообращения и наличие гемодинамически значимого стеноза. Во втором случае результатом диссекции явилась расслаивающая аневризма ВСА, что, с одной стороны, объясняло отсутствие клинических и нейровизуализационных признаков ишемии головного мозга, так как проходимость артерии была сохранена, а с другой, — наличие синдрома Горнера и головной боли из-за повреждения расширенной артерией периваскулярной симпатической и тригеминальной иннервации. Клинические и ангиографические данные косвенно указывали на более выраженную слабость меди у второй больной, так как в результате ее разрыва сформировалась аневризма. В отличие от этого у первой пациентки интрамуральная гематома располагалась субинтимально, сужая просвет ВСА, и, следовательно, существенного разрыва меди не было. Более выраженная слабость артериальной стенки, в первую очередь, ее мышечного слоя (меди) у второй больной подтверждается наличием у нее фузiformного расширения правой ВСА, и патологической извитости магистральных артерий головы, о чем ранее в литературе при сШ—Т не сообщалось.

В литературе описано всего 4 больных с сШ—Т и диссекцией ВСА/ПА. Первое описание было сделано в 2001 г. P. Muscat и соавт. [17]. Авторы описали 30-летнюю женщину с сШ—Т и диссекцией обеих ПА, которая клинически проявилась спинальным инсультом, и сопутствующей диссекцией подключичной артерии и аорты. В 2007 г. K. Fuentes и соавт. [16] представили наблюдение 37-летней женщины с сШ—Т и диссекцией правой ВСА, приведшей к ишемическому инсульту. В 2014 г. N. Barg и соавт. [15]

сообщили о диссекции ПА у женщины с сШ—Т, а в 2019 г. N.M.V. Lasky и соавт. [18] описали больную 20 лет со спонтанной диссекцией обеих ВСА.

В большинстве случаев диссекция ВСА/ПА у больных без сШ—Т провоцируется различными факторами, дополнительно ослабляющими сосудистую стенку, вызывающими ее натяжение или повышающими внутрисосудистое пульсовое давление. К ним относятся инфекции, перенесенные в предшествующие 2—3 недели, повороты головы, физическое напряжение, прием контрацептивов [1, 4, 5]. Провоцирующим фактором диссекции у нашей первой больной послужила перенесенная за несколько дней инфекция, во втором — длительный перелет на самолете, провоцирующая роль которого ранее отмечалось у некоторых наших больных с диссекцией. Кроме того, разрыву интимы могло способствовать повышение АД, так как обе больные страдали артериальной гипертонией, частота которой при сШ—Т составляет 25% [20]. Среди 4 больных с сШ—Т и диссекцией магистральных артерий головы, описанных в литературе, повышение АД было только у одной пациентки [17], тогда как другие факторы риска не обсуждались [18].

Роль гормональных нарушений, а именно дефицита половых гормонов в развитии диссекции магистральных артерий головы при сШ—Т, неизвестна. J. Ostberg и соавт. показали, что сниженный уровень эстрогенов при сШ—Т способствует утолщению комплекса интима-медиа в аорте [21]. На наш взгляд, значение этого фактора не существенно, так как 3 из 4 описанных в литературе больных, а также обе наши пациентки находились на заместительной гормональной терапии. Кроме того, утолщение комплекса интима-медиа не может быть причиной слабости артериальной стенки и предрасполагать к диссекции.

Морфологические изменения стенки артерий шеи при их диссекции у больных с сШ—Т в литературе не описаны. Гистологическое исследование аорты при сШ—Т выявило некроз миоцитов в средней оболочке, фрагментацию и потерю эластических волокон, кистозный некроз меди [11, 14]. A.E. Lin и соавт. [11] отмечают сходство этих изменений с таковыми при синдроме Марфана. Более того, морфологические изменения аорты при сШ—Т частично перекрываются с изменениями, обнаруженными нами и другими исследователями в стенке ВСА/ПА при их диссекции, не сочетающейся с сШ—Т или синдромом Марфана [22—24]. Они включают уменьшение числа эластических волокон в меди, некроз миоцитов, их вакуолизацию, наличие крупных вакуолей и обширных полостей на границе меди и интимы. Сходство морфологических изменений в аорте при сШ—Т с изменениями артерий при наследственных заболеваниях соединительной ткани (синдром Марфана), а также при спонтанной диссекции ВСА/ПА, обусловленной дисплазией соединительной ткани, позволяет предполагать наличие дефекта соединительной ткани при сШ—Т. Это объясняет частое развитие при сШ—Т патологии аорты, клапанов сердца, а также изменение биомеханических свойств периферических артерий, что указывает на наличие при сШ—Т распространенной васкулопатии, в основе которой лежит патология соединительной ткани [10, 19, 20].

Причина изменений артериальной стенки при сШ—Т неизвестна. Возможно, некоторый свет может пролить исследование A. Meester и соавт., посвященное мутации в X-сцепленном гене библикана, которая ассоциируется с развитием аневризм и диссекции грудного отдела аорты [25].

Бигликан, кодируемый соответствующим геном, содержится в экстраклеточном матриксе большинства органов, включая аорту, артерии, кожу, кости, сердце, легкие [26]. Основная функция бигликана состоит в сборке и поддержании прочнотности экстраклеточного матрикса, которая осуществляется за счет его взаимодействия с другими белками, включая коллаген типа I, II, III, VI и эластин. При дефиците бигликана отмечается уменьшение диаметра фибрилл коллагена и нарушение их сборки в пучки. Кроме того, бигликан связывается с несколькими факторами роста и цитокинами, включая трансформирующий фактор роста β , через которые он модулирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток артериальной стенки. У больных с сШ—Т уровень бигликана снижен, учитывая генетический дефект — моносомию половых хромосом, с которыми сцеплен ген бигликана, что и лежит в основе дефектности соединительной ткани артериальной стенки, приводя к ее слабости и предрасполагая к диссекции. Снижение уровня бигликана у больных с сШ—Т замедляет формирование костной ткани и приводит к тяжелой остеопении, что объясняет еще одно характерное клиническое проявление — низкорослость больных с сШ—Т [27], которая имела у обоих наших пациенток.

Патология артерий, кровоснабжающих головной мозг при сШ—Т, не ограничивается диссекцией ВСА/ПА. В литературе описано развитие при сШ—Т атеросклеротиче-

ских изменений, фибромышечной дисплазии интра- и экстракраниальных артерий, синдрома мoyaмоя [28, 29]. С одной стороны, это еще раз подтверждает наличие у больных с сШ—Т распространенной васкулопатии, а с другой — наличие общих патофизиологических механизмов, лежащих в их основе, которые частично могут включать ростковые факторы и цитокины.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что сШ—Т — наследственное заболевание, встречающееся у женщин и обусловленное моносомией или повреждением половой хромосомы, может быть причиной диссекции ВСА/ПА, вследствие имеющейся у них васкулопатии, обусловленной патологией соединительной ткани. При распознавании сШ—Т как причины диссекции ВСА/ПА в случаях, когда она явилась первым проявлением заболевания, следует обращать внимание на небольшой рост больных и проводить ультразвуковое исследование сердца, поскольку изменение аорты и аортального клапана характерны для этого заболевания. Больные с сШ—Т нуждаются в ультразвуковой оценке состояния артерий шеи, а по показаниям и ангиографии, для исключения их изменений как потенциальной основы для развития диссекции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: Изд-во «Вакко»; 2013. Kalashnikova LA, Dobrynina LA. *Dissection of brain arteries: ischemic stroke and other clinical manifestations*. M.: Izd-vo «Vako»; 2013. (In Russ.).
2. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *The Lancet Neurology*. Elsevier BV. 2009;8(7):668–678. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70084-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70084-5)
3. Kim Y-K, Schulman S. Cervical artery dissection: Pathology, epidemiology and management. *Thrombosis Research*. Elsevier BV. 2009;123(6):810–821. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.01.013>
4. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Бердалин А.Б. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):19–28. Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Shamtieva KV, Berdalin AV. Markers of connective tissue dysplasia in dissection of the main arteries of the head and provoking factors of dissection. *Annaly Klinicheskoy i Jeksperimental'noj Nevrologii*. 2017;11(4):19–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.4.2>
5. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Губанова М.В., Данилова М.С., Шабалина А.А., Добрынина Л.А. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: морфология, патофизиология, провоцирующие факторы. *Вестник РГМУ*. 2019;5:78–85. Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Sakharova AV, Chaykovskaya RP, Gubanova MV, Danilova MS, et al. Internal carotid and vertebral artery dissection: morphology, pathophysiology and provoking factors. *Bulletin of RSMU*. 2019;5:78–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.064>
6. Giossi A, Ritelli M, Costa P, Morotti A, Poli L, Del Zotto E, Volonghi I, Chiarelli N, Gamba M, Bovi P, Tomelleri G, Carletti M, Checcharelli N, Meneghetti G, Morra M, Chinaglia M, De Giuli V, Colombi M, Padovani A, Pezzini A. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2014;83(22):2032–2037. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001030>
7. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocrine Reviews*. The Endocrine Society. 2002;23(1):120–140. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0457>
8. Granger A, Zurada A, Zurada-Zielińska A, Gielecki J, Loukas M. Anatomy of turner syndrome. *Clinical Anatomy*. Wiley. 2016;29(5):638–642. <https://doi.org/10.1002/ca.22727>
9. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Human Genetics*. Springer Science and Business Media LLC. 1991;87(1):81–83. <https://doi.org/10.1007/bf01213097>
10. Wen J, Trolle C, Viuff MH, Ringgaard S, Laugesen E, Gutmark EJ, Subramaniam DR, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Andersen NH, Mortensen KH, Gravholt CH. Impaired aortic distensibility and elevated central blood pressure in Turner Syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0497-0>
11. Lin AE, Lippe BM, Geffner ME, Gomes A, Lois JF, Barton CW, Rosenthal A, Friedman WF. Aortic dilation, dissection, and rupture in patients with turner syndrome. *The Journal of Pediatrics*. Elsevier BV. 1986;109(5):820–826. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80700-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80700-4)
12. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2008;23(6):519–526. <https://doi.org/10.1097/hco.0b013e3283129b89>
13. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome. *Circulation*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2004;110(12):1694–1700. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000142290.35842.b0>
14. Mimasaka S, Ohtsu Y, Tsunenari S, Matsukawa A, Hashiyada M, Takahashi S, Funayama M. Sudden death of a young woman due to aortic dissection caused by Turner's syndrome. *Pathology International*. 2007;57(4):219–223. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02084.x>
15. Barg N, Kapp B, Isenhardt K. Vertebral artery dissection in a female patient with Turner's syndrome: unusual cause of a radicular lesion. *Springer Science and Business Media LLC*. 2014;85(6):747–748. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4081-z>

16. Fuentes K, Silveira DC, Papamitsakis NH. Spontaneous Carotid Artery Dissection in a Patient with Turner Syndrome. *Cerebrovascular Diseases. S. Karger AG.* 2007;24(6):543-544. <https://doi.org/10.1159/000111221>
17. Muscat P, Lidov M, Nahar T, Tuhrim S, Weinberger J. Vertebral Artery Dissection in Turner's Syndrome: Diagnosis by Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroimaging.* 2001;11(1):50-54. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2001.tb00010.x>
18. Laskay NMB, Estevez-Ordenez D, Atchley TJ, Amburgy JW, Harrigan MR. Report of Spontaneous Internal Carotid Dissection in a Patient with Turner Syndrome with a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurgery. Elsevier BV.* 2019;128:340-346. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.029>
19. Heo YJ, Jung HW, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Arterial stiffness in young women with Turner syndrome using cardio-ankle vascular index. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. Korean Society of Pediatric Endocrinology.* 2019;24(3):158-163. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.3.158>
20. Lawson SA, Urbina EM, Gutmark-Little I, Khoury PR, Gao Z, Backeljauw PF. Vasculopathy in the Young Turner Syndrome Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. The Endocrine Society.* 2014;99(10):2039-2045. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1140>
21. Ostberg JE, Donald AE, Halcox JPI, Storry C, McCarthy C, Conway GS. Vasculopathy in Turner Syndrome: Arterial Dilatation and Intimal Thickening without Endothelial Dysfunction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. The Endocrine Society.* 2005;90(9):5161-5166. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0677>
22. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. *Вопросы нейрохирургии.* 1986;3:54-57. Shishkina LV, Smirnov AV, Myakota AE. Acute delaminating aneurysm of the brain vessels. *Voprosy Neyrokhirurgii.* 1986;3:54-57. (In Russ.).
23. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Гнедовская Е.В., Коновалов Р.Н., Пирадов М.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расщеплением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009;3(1):18-24. Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Anufriev PL, Gnedovskaja EV, Konovalev RN, Piradov MA. Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study). *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2009;3(1):18-24. (In Russ.).
24. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А., Сахарова А.В., Гулевская Т.С., Древал М.В., Иванова М. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115:12:34-38. Kalashnikova LA, Chajkovskaya RP, Dobrynina LA, Saharova AV, Gulevskaya TS, Dreval MV, Ivanova MO. Dissection of the internal carotid artery as a cause of severe ischemic stroke with a fatal outcome (clinical and pathomorphological study). *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115:12:34-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511512219-25>
25. Meester JA, Vandeweyer G, Pintelon I, Lammens M, Van Hoorick L, De Belder S, Waitzman K, Young L, Markham LW, Vogt J, Richer J, Beauchesne LM, Unger S, Superti-Furga A, Prsa M, Dhillon R, Reyniers E, Dietz HC, Wuyts W, Mortier G, Verstraeten A, Van Laer L, Loeys BL. Loss-of-function mutations in the X-linked biglycan gene cause a severe syndromic form of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Genetics in Medicine. Springer Science and Business Media LLC.* 2016;19(4):386-395. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.126>
26. Yeo T-K, Torok MA, Kraus HL, Evans SAS, Zhou Y, Marcum JA. Distribution of Biglycan and Its Propeptide Form in Rat and Bovine Aortic Tissue. *Journal of Vascular Research. S. Karger AG.* 1995;32(3):175-182. <https://doi.org/10.1159/000159091>
27. Xu T, Bianco P, Fisher LW, Longenecker G, Smith E, Goldstein S, Bonadio J, Boskey A, Heegaard AM, Sommer B, Satomura K, Dominguez P, Zhao C, Kulkarni AB, Robey PG, Young MF. Targeted disruption of the biglycan gene leads to an osteoporosis-like phenotype in mice. *Nature Genetics. Springer Science and Business Media LLC.* 1998;20(1):78-82. <https://doi.org/10.1038/1746>
28. Baguet J-P, Douchin S, Pierre H, Rossignol A-M, Bost M, Mallion J-M. Structural and functional abnormalities of large arteries in the Turner syndrome. *Heart. BMJ.* 2005;91(11):1442-1446. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.048371>
29. Spengos K, Kosmaidou-Aravidou Z, Tsvigoulis G, Vassilopoulou S, Grigori-Kostarakis P, Zis V. Moyamoya syndrome in a Caucasian woman with Turner's syndrome. *European Journal of Neurology.* 2006;13:7-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01417.x>

Поступила 21.10.2020

Received 21.10.2020

Принята к печати 29.10.2020

Accepted 29.10.2020

Роль эндотелиальной дисфункции для оценки реабилитационного потенциала у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

© В.А. ХВОСТОВ¹, В.И. ЛАРЬКИН², А.А. БОРТ¹, Е.В. ЛОГИНОВА¹, К.И. КРАВЧЕНКО¹

¹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ эндотелиальной реактивности в течение острого периода ишемических инсультов различной степени тяжести при определении реабилитационного потенциала.

Материал и методы. Обследовано 23 пациента в возрасте от 50 до 80 лет, находившихся на лечении в РЦЛ БУЗОО «ОКБ» с диагнозом ишемического инсульта. Для оценки тяжести инсульта и исхода использовались шкалы NIHSS и Рэнкин. Всем пациентам проводилась проба с постшемической вазодилатацией с исследованием диаметра плечевой артерии методом ультразвуковой диагностики.

Результаты и выводы. Реактивность эндотелия, оцененная в пробе с постшемической вазодилатацией, находится в зависимости с тяжестью исхода инсульта и выраженностью неврологического дефицита. Причем дисфункция эндотелия при неблагоприятном исходе проявляется уже на 7-е сутки перенесенного ишемического инсульта, давая возможность использовать данную методику для оценки реабилитационного потенциала.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тяжесть инсульта, исход инсульта.

Информация об авторах

Хвостов В.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2208-2548>

Ларькин В.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6856-5062>

Борт А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4122-9007>

Логинава Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9808-7009>

Кравченко К.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1895-0931>

Автор, ответственный за переписку: Хвостов В.А. — e-mail: cp3.ru@mail.ru

Как цитировать:

Хвостов В.А., Ларькин В.И., Борт А.А., Логинава Е.В., Кравченко К.И. Роль эндотелиальной дисфункции для оценки реабилитационного потенциала у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(8 вып. 2):66–70. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108266>

The role of endothelial dysfunction for assessment of a rehab potential in the patients with acute stroke

© V.A. HVOSTOV¹, V.I. LARKIN², A.A. BORT¹, E.V. LOGINOVA¹, K.I. KRAVCHENKO¹

¹Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia;

²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Objective. The analysis of the endothelial reactivity in the acute stroke by its severity and determination of rehab potential.

Materials and methods. Twenty-three patients with ischemic stroke, aged 50 to 80 years, who were treated in the regional vascular center of Omsk region, were studied. The severity of stroke and stroke outcome was assessed by NIHSS and the modified Rankin scale. The test with reactive hyperemia was performed for all patients with measurement of the diameter of the brachial artery by ultrasonic diagnostics.

Results. Endothelial reaction that was investigated in the postischemic vasodilatation test depends on the severity of stroke and neurological deficiency. Moreover, endothelial dysfunction with bad outcome appears on the 7th day after stroke.

Conclusion. The method can be used for evaluation of rehab potential.

Keywords: Ischemic stroke, stroke severity, stroke outcome.

Information about the authors:

Hvostov V.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2208-2548>

Larkin V.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6856-5062>

Bort A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4122-9007>

Loginova E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9808-7009>

Kravchenko K.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1895-0931>

Corresponding author: Hvostov V.A. — e-mail: cp3.ru@mail.ru

To cite this article:

Hvostov VA, Larkin VI, Bort AA, Loginova EV, Kravchenko KI. The role of endothelial dysfunction for assessment of a rehab potential in the patients with acute stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):66–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108266>

Эндотелий — монослой пограничных клеток между кровью и мышечным слоем сосуда, реагирующий на механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки, чувствительный к различным физико-химическим повреждениям, которые приводят к адгезии тромбоцитов, развитию тромбоза, липидной инфильтрации. Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются изменение скорости кровотока, тромбоцитарные факторы, циркулирующие нейрогормоны (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II), гипоксия. В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции дилатации и констрикции сосудов, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов. Таким образом, эндотелиальная функция — это баланс противоположно действующих начал — релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [1, 2].

Эндотелиальная дисфункция и отклонение показателей вегетативного обеспечения являются маркерами риска кардиоваскулярных заболеваний. Клетки эндотелия сосудов и симпатические нервы находятся в функциональном антагонизме у здоровых людей, обеспечивая адекватный сосудистый тонус. Сдвиги в деятельности симпатической нервной системы и эндотелиальная дисфункция могут являться ранними признаками развития цереброваскулярных заболеваний [3]. Преходящую дисфункцию эндотелия может вызвать повседневный стресс даже у абсолютно здоровых людей [4]. Исходя из этого, определение эндотелиальной дисфункции и ее выраженность может использоваться у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), руководствуясь представлением об острой цереброваскулярной патологии как мощном патологическом стрессе.

Эндотелиальная дисфункция проявляется ингибированием синтеза основных вазодилатирующих агентов (оксида азота и эндотелий-релаксирующего фактора (EDRF)) — результат влияния вегетативной нервной системы, преимущественно симпатической части, в ответ на повреждающие воздействия [5].

Методологию пробы оценки эндотелиальной функции подробно описал Celermajer в 1992 г. Он первым предложил оценивать функцию эндотелия у здоровых детей и детей с семейной гиперхолестеринемией и у молодых людей с высоким риском атеросклероза (курение, высокий уровень холестерина). Пациент находился в горизонтальном положении, ему на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали в нее воздух до давления, превышающего исходное систолическое артериальное давление (АД) на 30 мм рт.ст. Это давление поддерживали в течение 1 минуты, затем быстро выпускали воздух из манжеты. Измеряли диаметр плечевой артерии дистальнее манжеты перед компрессией, сразу после декомпрессии, через 60 с и 120 с после восстановления кровотока. Функцию эндотелия оценивали по степени увеличения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходной. За нормальную реакцию при этом принималось увеличение просвета сосуда на 10% от исходного после декомпрессии [6].

Для неинвазивной оценки функции эндотелия в ответ на физические или фармакологические стимулы используется ультразвуковое обследование высокого разрешения. Главным преимуществом метода является полная неинвазивность, точность и воспроизводимость [7].

С тех пор предложены модификации метода, в частности, О.В. Ивановой, в котором проба проводится с нагнетанием давления в манжетку сфигмоманометра на 50 мм рт.ст., превышающее систолическое АД, и поддержанием окклюзии плечевой артерии в течение 1,5 минут [8].

Роль длительного стресса и функционального состояния эндотелия ассоциировались с повышением риска кардиоваскулярной патологии. При этом для изучения функционального состояния эндотелия в развитии синдрома вегетативной дистонии использовалась все та же проба с постокклюзионной реактивной гиперемией [9].

Изначально большинство работ по изучению эндотелиальной дисфункции были связаны с исследованием процессов при атеросклерозе и коронарной патологии [1, 10], однако некоторые авторы предполагали отсутствие четкой корреляционной связи между артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией [11].

Было выполнено исследование связи дисфункции эндотелия, при воспроизводимой пробе с реактивной гиперемией в модификации О.В. Ивановой, и острого ишемического инсульта (ИИ). Установлена и корреляция между тяжестью инсульта при поступлении по шкале NIHSS (Шкала Инсульта Национального Института Здоровья) и малым приростом диаметра плечевой артерии у пациентов при проведении пробы [12–14].

Проводились исследования, в которых использовались преимущественно биохимические маркеры для прогнозирования исхода ИИ, определяющие связь эндотелиальной дисфункции на основании изучения эндотелинов и оксида азота [15, 16].

Получены данные о корреляции выраженности инвалидирующих проявлений инсульта (шкала Рэнкина) при поступлении пациентов в сосудистый центр и показателями постишемической вазодилатации в манжеточной пробе [17]. Согласно дизайну исследования, устанавливалась корреляция дисфункции эндотелия с выраженностью неврологического дефицита и степенью инвалидизации (шкала Рэнкина) лишь при поступлении пациента в сосудистые центры, при проведении пробы в первые 48 ч, без оценки функции эндотелия в динамике [12–14].

Помимо пробы с постишемической вазодилатацией и определения биохимических маркеров функции эндотелия существует и множество других, но более затратных, инвазивных и требующих большего количества времени методик для оценки функции эндотелия, среди них: веноокклюзионная плетизмография, рентгенологические методы, определение в крови уровня десквамированных эндотелиоцитов, определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, исследования на молекулярно-генетическом уровне с определением полиморфизма генов эндотелиальной синтазы азота [1, 10, 18].

Таким образом, актуальным является изучение функции эндотелия в динамике протекающего ИИ, в том числе в рамках раннего реабилитационного периода и возможность использования показателей реактивности эндотелия как предиктора восстановительного потенциала.

Цель исследования — анализ эндотелиальной реактивности в остром периоде ИИ различной степени тяжести для определения реабилитационного потенциала.

Материал и методы

Обследованы 23 пациента в возрасте от 50 до 80 лет, находившиеся на лечении в РСЦ БУЗОО «ОКБ», с диагнозом ИИ вне зависимости от его локализации в период с января 2018 г. по январь 2020 г. Тяжесть инсульта составила $6 \pm 2,78$ балла по NIHSS. Средний возраст пациентов — $66 \pm 8,1$ года.

Критериями включения были возраст от 50 до 80 лет, диагноз ИИ, подтвержденного методами нейровизуализации или выставленного клинически при исключении всех других причин кроме сосудистых, подписанное информированное согласие на медицинское вмешательство.

Критериями невключения считались явления грубого нарушения сознания (13 баллов и менее по шкале ком Глазго), грубые и умеренно выраженные афатические нарушения (вследствие необходимости вербального контакта при проведении вегетативных проб), недавнее (менее 3 месяцев) оперативное вмешательство на магистральных артериях шеи, коронарных сосудах и головном мозге, наличие ВИЧ-инфекции, терапия глюкокортикостероидами, наличие психических заболеваний, грубые нарушения двигательной сферы или опорно-двигательного аппарата (травмы, хронические прогрессирующие заболевания нервной системы, ампутации).

Все пациенты обследованы в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» (Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №928н) и «Стандартом специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» (Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. №1740н).

При поступлении все пациенты осматривались терапевтом для оценки, имеющейся коморбидной патологии. Тяжесть инсульта оценивалась при поступлении по шкале

NIHSS. Исход инсульта оценивался при выписке из отделения первичной реабилитации по шкале NIHSS и модифицированной шкале Рэнкина.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась проба с постишемической вазодилатацией. Проба реализовывалась путем передавливания манжетой тонометра с нагнетаемым давлением на 30 мм рт.ст., превышающее систолическое АД, плечевой артерии на уровне средней трети плеча на протяжении 5 мин. Измерение диаметра отражающее реактивность эндотелия плечевой артерии проводили методом УЗИ до пробы, сразу после декомпрессии, на 1-й мин декомпрессии и на 2-й мин декомпрессии. Для ультразвукового исследования использовался аппарат Philips Pure Wave с линейным датчиком 7,5 Гц.

Проба с реактивной гиперемией и мониторинг выраженности неврологического дефицита проводились при поступлении, на 3-и, 7-е и 14-е сутки после поступления. В исследование включались пациенты, у которых симптомы инсульта развились менее 24 часов от момента поступления.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета Statistica 13.5.0.17. Для проверки статистических гипотез использовали методы непараметрической статистики — ранговый критерий Краскела—Уоллиса (H). Степень связи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена. Для графического отображения использовался критерий корреляции Пирсона с определением коэффициента ранговой корреляции (r_s), расчетом уровня значимости коэффициента (p), блочные диаграммы с расчетом медианы и верхнего и нижнего квартилей (ME (P25; P75)).

Результаты и обсуждение

При анализе с использованием непараметрического критерия Спирмена отмечалась средней силы обратная корреляционная связь между баллом по модифицированной шкале Рэнкина при выписке и реактивностью эндотелия в пробе с постишемической вазодилатацией (1-я мин) на 7-е сутки после сосудистой катастрофы ($-0,594, p < 0,05$) и средней силы обратная корреляционная связь между неврологическим дефицитом по шкале NIHSS при выписке пациента и функцией эндотелия при декомпрессии на 14-е сутки ($-0,568, p < 0,05$).

Таблица 1. Реактивность эндотелия на 7-е сутки (1-я мин после декомпрессии) и ее зависимость от исхода инсульта по модифицированной шкале Рэнкина на 14-й день Me (P25; P75)

Table 1. Endothelial reactivity in 7th day (1st minute after decompression) and its dependence from stroke outcome by modified Rankin scale (14th day) Me (P25; P75)

Шкала Рэнкина, баллы	1	2	3	4	H	p
n	8	8	4	3		
Реактивность эндотелия на 60'' (7-е сут), мм.	0,11 (0,05; 0,16)	0,06 (0,05; 0,12)	0,04 (0,03; 0,05)	0,02 (-0,02; 0,04)	8,695	0,0336

Таблица 2. Реактивность эндотелия при выписке (14-й день, декомпрессия) и ее связь с исходом инсульта по шкале NIHSS Me (P25; P75)

Table 2. Endothelial reactivity in 14th day (decompression) and its dependence from stroke outcome by NIHSS Me (P25; P75)

Шкала NIHSS, баллы	0	1	2	4	6	7	H	p
n	8	3	3	3	2	2		
Реактивность эндотелия при декомпрессии (14-е сут), мм	0,12 (0,12; 0,13)	0,18 (0,12; 0,22)	0,13 (0,12; 0,18)	0,08 (0,02; 0,08)	0,09 (0,03; 0,15)	0,08 (0,07; 0,08)	14,261	0,0467

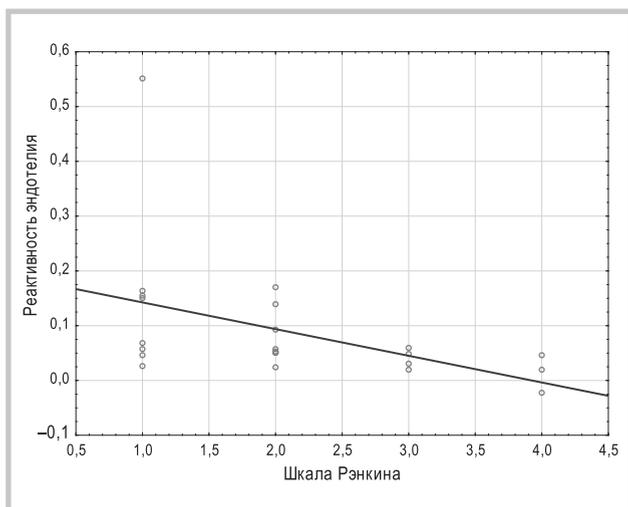


Рис. 1. Зависимость между исходом инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (14-й день) и реактивностью эндотелия (1-я мин) на 7-е сутки.

Fig. 1. Dependence between stroke outcome by modified Rankin scale (14th day) and endothelial reactivity (1st minute) in 7th day.

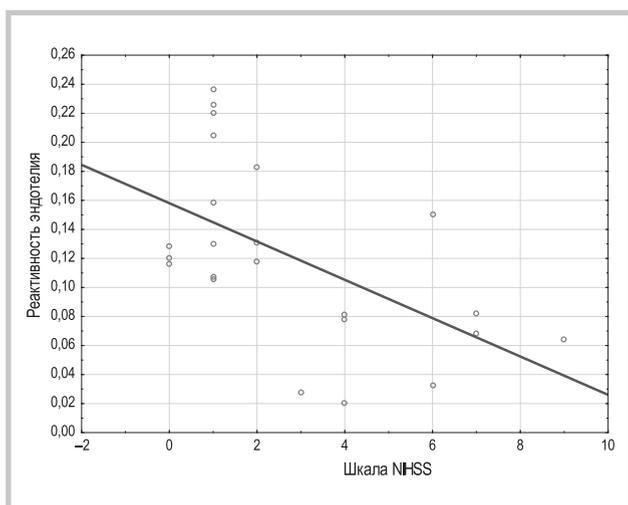


Рис. 2. Зависимость между неврологическим дефицитом по шкале NIHSS (14-й день) и функцией эндотелия (декомпрессия, 14-е сутки).

Fig. 2. Dependence between neurological deficiency by NIHSS (14th day) and endothelial function (decompression, 14th day).

Достоверность гипотезы обратной зависимости между степенью инвалидизации пациента при выписке по шкале Рэнкин и реактивностью эндотелия на 7-е сутки на 1-й минуте после пробы с реактивной гиперемией (табл. 1) была подтверждена расчетом коэффициента Краскела—Уоллиса ($p=0,0336$). Чем меньше реактивность эндотелия (разница между диаметром плечевой артерии перед пробой и после декомпрессии, в абсолютных цифрах), тем выше балл по шкале инвалидизации. Таким образом, мы можем предположить возможность использования пробы с постгиперемической вазодилатацией в дальнейшем для прогноза тяжести исхода инсульта.

Аналогичная обратная зависимость установлена между баллом по шкале NIHSS при выписке и реакцией эндотелия на 14-е сутки ($p=0,0467$). В данном случае имелась

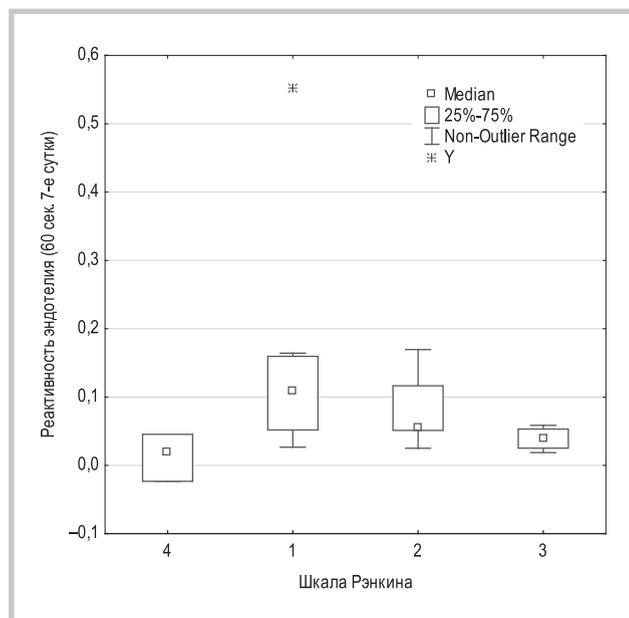


Рис. 3. Реактивность эндотелия (7-е сутки) у пациентов с разным клиническим исходом по модифицированной шкале Рэнкина.

Fig. 3. Endothelial reactivity (7th day) in patients with different clinical outcome by modified Rankin scale.

связь изменения диаметра сосуда сразу после декомпрессии по сравнению с исходным (табл. 2).

При графическом отображении с использованием коэффициента ранговой корреляции Пирсона были выявлены: средней силы обратная связь между исходом инсульта по модифицированной шкале Рэнкина при выписке и реактивностью эндотелия в пробе с постгиперемической вазодилатацией (1-я мин) на 7-е сутки после сосудистой катастрофы ($-0,4461, p<0,0329$) (рис. 1) и средней силы обратная корреляционная связь между неврологическим дефицитом по шкале NIHSS при выписке пациента и функцией эндотелия при декомпрессии на 14-е сутки ($-0,5521, p<0,0063$) (рис. 2).

При графическом отображении зависимостей методом блочного анализа (рис. 3) мы также видим большую реактивность эндотелия (7-е сутки) у пациентов с благоприятным клиническим исходом по шкале Рэнкина, что может в перспективе использоваться для верификации реабилитационного потенциала пациентов с ИИ.

Заключение

Исходя из полученных данных, можно утверждать о наличии связи между дисфункцией эндотелия, возникающей на разных сроках острого периода ИИ с тяжестью инсульта ($p=0,0467$) и степенью инвалидизации ($p=0,0336$), что отражает адаптационные возможности этой категории пациентов.

Выявленную закономерность можно использовать в коррекции реабилитационной программы, объема нагрузки, предлагаемой мультидисциплинарной бригадой пациентам в остром периоде ИИ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Т.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. *Российский кардиологический журнал*. 2005;4(54):94-98. Martynov AI, Avetyak NG, Akatova EV, Gorokhovskaya GN, Romanovskaya GA. Endothelial dysfunction and methods for its diagnostics. *Rossiyskiy-Kardiologicheskii-Zhurnal*. 2005;4(54):94-98. (In Russ.).
2. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323:27-36.
3. Matthews KA, Harris KF. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2004;66(2):153-164. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000116719.95524.e2>
4. Ghiadoni L. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102:2473-2478. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.20.2473>
5. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):1005-1013. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0822-4>
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;7:340(8828):1111-1115.
7. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(suppl 3):29-32.
8. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология*. 1997;7:41-46. Ivanova OV, Balakhonova TV, Soboleva GN. The state of endothelium-dependent dilation of the brachial artery in patients with hypertensive disease using high-resolution ultrasound. *Kardiologiya*. 1997;7:41-46. (In Russ.).
9. Булгаков М.С., Автандилов А.Г., Милованова О.А. Роль длительного стресса и функционального состояния эндотелия в развитии синдрома вегетативной дистонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;9:4-7. Bulgakov MS, Avtandilov AG, Milovanova OA. A role of long-term stress and functional properties of the endothelium in the development of autonomic dystonia syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):4-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115914-7>
10. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. *Терапевтический архив*. 1997;6:75-78. Ivanova OV, Soboleva GN, Karpov YA. Endothelial dysfunction is the important stage of atherosclerotic lesion of the vessels. *Terapevticheskiy-Arkhiiv*. 1997;6:75-78. (In Russ.).
11. Van Zweiten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical Evaluation. *Blood Press. Suppl*. 1997;2:67-70.
12. Домашенко М.А., Танащян М.М. Антиагрегантные препараты в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2008;29:1982-1986. Domashenko MA, Tanashyan MM. Antiplatelet drugs in management and prevention of cardiovascular diseases. *Russkii-Medicinskii-Zhurnal*. 2008;29:1982-1986. (In Russ.).
13. Домашенко М.А., Четчин А.О., Суслина З.А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;2:73-81. Domashenko MA, Chechetkin AO, Suslina ZA. Ultrasound Endothelium Dysfunction Assessment in Patients with Acute Period of an Ischemic Insult. *Ul'trazvukovaya-i-Funktsionalnaya-Diagnostika*. 2007;2:73-81. (In Russ.).
14. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Ионова В.Г., Четчин А.О. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2:1:4-11. Suslina ZA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Ionova VG, Chechetkin AO. Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke. *Annaly-Klinicheskoy-i-Eksperimentalnoy-Nevrologii*. 2008;2:1:4-11. (In Russ.).
15. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международный неврологический журнал*. 2007;2(12):15-20. Voloshyn PV, Malakhov VA, Zavgorodnyaya AN. Endothelial dysfunction in patients with cerebral ischemic stroke: sex, age, severity, and new possibilities of treatment. *Mezhdunarodnyi-Nevrologicheskii-Zhurnal*. 2007;2(12):15-20. (In Russ.).
16. Рябченко А.Ю., Долгов А.М., Денисов Е.Н., Аптикеева Н.В., Туманова Н.Г. Маркеры дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов. *Доктор.ру*. 2016;4(121):22-25. Ryabchenko AYU, Dolgov AM, Denisov EN, Aptikeeva NV, Gumanova NG. Markers of Endothelial Dysfunction in Ischemic Stroke, Depending on Its Pathogenic Subtypes. *Doctor.ru*. 2016;4(121):22-25. (In Russ.).
17. Прибылова Н.Н., Беззубцева М.В., Прибылов С.А., Барбашина Т.А., Осипова О.А. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. *Трудный пациент*. 2016;6-7:14:17-20. Pribylova NN, Bezzubtseva MV, Pribylov SA, Barbashina TA, Osipova OA. Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension and Acute Ischemic Stroke. *Trudnyi-Patsient*. 2016;6-7:14:17-20. (In Russ.).
18. Топузова М.П., Ключева Е.Г., Вавилова Т.В., Сироткина О.В. Дисфункция эндотелия у больных с лакунарным инсультом. *Лечение и профилактика*. 2013;3(7):37-45. Topuzova MP, Klocheva YeG, Vavilova TV, Sirotkina OV. The dysfunction of endothelium in patients with lacunary stroke. *Lechenie-i-Profilaktika*. 2013;3(7):37-45. (In Russ.).

Поступила 14.04.2020

Received 14.04.2020

Принята к печати 15.07.2020

Accepted 15.07.2020

Двигательная реабилитация пациентов в остром периоде инсульта с использованием технологии виртуальной реальности

© А.В. ЗАХАРОВ, Е.В. ХИВИНЦЕВА, С.С. ЧАПЛЫГИН, М.Ю. СТАРИКОВСКИЙ, М.А. ЕЛИЗАРОВ, А.В. КОЛСАНОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния адьювантной реабилитации с использованием виртуальной реальности (VR) на динамику двигательной функции нижних конечностей у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Проведено исследование оценки эффективности и безопасности реабилитации с использованием VR у 60 пациентов с нижним центральным парезом в остром периоде ИИ, длительностью от 3 до 5 суток. Пациенты исследуемой группы дополнительно получали реабилитацию с использованием аппаратно-программного комплекса ReviVR, позволяющего стимулировать подошвенную поверхность пациента посредством пневмоманжет синхронно с шагом его анимированного тела. Анимация движения демонстрировалась пациенту посредством очков VR. Длительность занятий составляла 10 дней по 20–25 мин. Общая длительность реабилитационных мероприятий в группах исследования и сравнения составляла 3–4 ч.

Результаты. Обнаружен достоверно выраженный регресс по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) $-3[-4; -1]$ и $-1[-2; 0]$, $p < 0,001$ и прогресс по индексу мобильности Ривермид (RMI) 3 [1; 3] и 2 [0; 2], $p < 0,001$ соответственно между исследуемой группой и группой сравнения. Изменения по шкале Фугл-Мейер (FMA-LE) раздел (E-F) возникли на 10-й день, составив 9 [5; 16] и 4 [0; 7], $p = 0,04$ между группой исследования и сравнения. Успешность выполнения теста FMA-LE вне синергии, в положении стоя, свидетельствовало о повышении готовности пациента к формированию независимой ходьбы.

Заключение. Исследование продемонстрировано, что применение реабилитации с использованием VR повышает эффективность двигательной реабилитации у пациентов с нижним центральным парезом в остром периоде ИИ.

Ключевые слова: реабилитация, двигательные функции, инсульт, виртуальная реальность, шкалы оценки двигательной активности.

Информация об авторах:

Захаров А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195>

Хивинцева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1878-7951>

Чаплыгин С.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9027-6670>

Стариковский М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2592-6614>

Елизаров М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0520-7268>

Колсанов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

Автор, ответственный за переписку: Захаров А.В. — e-mail: zakharov1977@mail.ru

Как цитировать:

Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Чаплыгин С.С., Стариковский М.Ю., Елизаров М.А., Колсанов А.В. Двигательная реабилитация пациентов в остром периоде инсульта с использованием технологии виртуальной реальности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):71–75. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108271>

Motor rehabilitation of patients in the acute period of stroke using virtual reality technology

© A.V. ZAKHAROV, E.V. KHIVINTSEVA, S.S. CHAPLYGIN, M.YU. STARIKOVSKY, M.A. ELIZAROV, A.V. KOLSANOV

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Objective. To study an effect of adjuvant rehabilitation using implicit virtual reality on the dynamics of the motor function of the lower extremities in patients in the acute period of ischemic stroke.

Materials and methods. The study was carried out to assess the effectiveness and safety of rehabilitation using virtual reality in 60 patients with lower central paresis in the acute period of ischemic stroke, lasting from 3 to 5 days. Patients of the study group additionally received rehabilitation using the hardware-software complex ReviVR, which allows to stimulate the patient's plantar surface by means of pneumatic cuffs synchronously with the step of his animated body. Animation of movement was demonstrated to the patient using virtual reality glasses. The duration of the classes was 10 days, 20–25 minutes each. The total duration of rehabilitation measures in the study and comparison groups was 3–4 hours.

Results. A significant regression on NIHSS (3 $[-4; -1]$ and $-1[-2; 0]$, $p < 0.001$) and a progress on RMI (3 [1; 3] and 2 [0; 2], $p < 0.001$, respectively), between the study group and the control group were found. Changes on FMA-LE section (E-F) occurred on day 10, between the study and comparison groups (9 [5; 16] and 4 [0; 7], respectively, $p = 0.04$). The improvement in FMA-LE out of synergy, in the standing position, indicated an increased readiness of the patient to form an independent walk.

Conclusion. The study has shown that the use of virtual reality rehabilitation increases the effectiveness of motor rehabilitation in patients with lower central paresis in the acute period of stroke.

Keywords: movement rehabilitation, stroke, virtual reality, movement scales.

Information about the authors:

Zakharov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195>
Khivintseva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1878-7951>
Chaplygin S.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9027-6670>
Starikovskiy M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2592-6614>
Elizarov M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0520-7268>
Kolsanov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

Corresponding author: Zakharov A.V. — e-mail: zakharov1977@mail.ru

To cite this article:

Zakharov AV, Khivintseva EV, Chaplygin SS, Starikovskiy MYu, Elizarov MA, Kolsanov AV. Motor rehabilitation of patients in the acute period of stroke using virtual reality technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(8 vyp 2):71–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108271>

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из основных причин инвалидизации и наиболее социально-экономически затратной патологией по причине стабильно высокой заболеваемости и стойкости возникающих нарушений функционирования [1]. У большинства пациентов, перенесших инсульт, развивается неврологический дефицит, проявляющийся в основном двигательными, речевыми и когнитивными нарушениями [2]. Восстановление функций на фоне возникшего ОНМК наблюдается за счет активации процессов нейропластичности, выраженность которых максимальна в раннем периоде и снижается по мере увеличения давности ОНМК.

При ОНМК возможно восстановление утраченных функций. Такой вариант развития событий возможен в течение первых 3–6 мес после инсульта, но максимально выражен в первые 30 дней [3] и является результатом реорганизации корковых и подкорковых структур головного мозга [4]. Несмотря на это, полного восстановления функций, как правило, не наблюдается. Раннее восстановление после ОНМК связано с разрешением отека [5] и реперфузией ишемической полутени [6], тогда как позднее восстановление ассоциировано с активацией процессов нейропластичности [7]. При этом возникающие изменения локализуются в интактных областях мозга, корковой и подкорковой локализации [8, 9]. Активация нейропластичности возможна посредством фармакологических методов, а также за счет комплексных реабилитационных мероприятий, на основе персонализированного подхода [10].

В качестве одного из методов активации нейропластичности используется виртуальная реальность (VR), обладая высоким потенциалом при реабилитации после ОНМК, в качестве средства модуляции различных видов биологически обратной связи и реабилитационных задач. [11, 12]. Согласно теории двигательного обучения, интенсивные и повторяющиеся тренировки имеют важное значение для активации нейропластичности при восстановлении нарушенных двигательных функций [13].

Активация или торможение межкортикальных связей моторных и премоторных областей возможна с использованием VR [14, 15]. При обработке визуальной, моторной и проприоцептивной информации [16, 17] активизируются кортико-кортикальные связи между затылочной, лобной и теменной долями, которые используются совместно

в реализации повседневной двигательной активности. Существуют доказательства того, что значительное количество нейронов в моторной, премоторной и теменной областях модулируется визуальной информацией [18], а при наблюдении за анимированным телом пользователя обнаруживаются общие теменно-фронтальные связи за счет формирующейся визуомоторной трансформации [19, 20].

Ранее проведенные исследования продемонстрировали эффективность VR в качестве адьювантного метода двигательной реабилитации у пациентов с ОНМК в качестве метода восстановления двигательной функции нижних конечностей [21].

Адьювантные методы двигательной реабилитации с использованием VR, несмотря на большой интерес к ним, на данный момент остаются не до конца изученными. Недостаточно также информации относительно эффективности такого вида реабилитации на восстановление функции нижних конечностей в остром периоде инсульта, а также скорость проявления эффекта данной реабилитации по сравнению с традиционными методами двигательной реабилитации.

Цель работы — изучение влияния адьювантной реабилитации с использованием VR на динамику двигательной функции нижних конечностей у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов в остром периоде ИИ, находившихся на лечении в неврологическом отделении для больных с ОНМК Регионального сосудистого центра Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина с октября 2019 г. по апрель 2020 г.

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет; подтвержденный диагноз ИИ в каротидной системе на основании КТ головного мозга, длительностью не более 5 суток; двигательные нарушения функции нижней конечности от 3 и менее баллов по шкале оценки мышечной силы (MRC) на момент включения пациента в исследование; согласие пациента на участие в исследовании и подписанное им информированное согласие.

Критерии не включения: наличие сенсорных речевых нарушений, оказывающих влияние на понимание инструкций реабилитолога; какие-либо соматические заболевания;

в стадии декомпенсации или оказывающие влияние на объем реабилитационных мероприятий; когнитивные нарушения (балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) от 19 баллов и ниже); наличие в анамнезе повторных ОНМК; проведение тромболитической терапии по поводу ИИ; наличие каких-либо заболеваний опорно-двигательного аппарата, влияющих на двигательную функцию и ее оценку.

Все пациенты получали терапию по поводу ИИ, а также сопутствующих заболеваний в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Физическая реабилитация включала в себя занятия лечебной физкультурой, эрготерапию, низкочастотную нервно-мышечную стимуляцию. Общая продолжительность реабилитационных мероприятий составляла от 3 до 4 ч в течение дня. Исследование включало в себя два визита, на которых проводилась оценка по шкалам исследования, на 2—3-й день после инсульта, соответствующего включению в исследование, а также на 14—21-й день от момента возникновения инсульта, являющегося визитом завершения участия в исследовании. На протяжении всего исследования проводился непрерывный мониторинг нежелательных явлений. Отбор пациентов в группы исследования проводился на основе рандомизации.

Исследуемая группа дополнительно получала реабилитационные занятия с использованием, разработанного в ФГБОУ ВО СамГМУ, реабилитационного аппаратно-программного комплекса (АПК) ReviVR, в течение 10 дней по 20—25 мин ежедневно (рис. 1). Пациенту в положении лежа или сидя, посредством установленных очков VR (Oculus Rift), демонстрировалось движение его анимированного тела (виртуального аватара) в виде ходьбы (рис. 2). Каждый шаг виртуального аватара сочетался со стимуляцией подошвенной поверхности пациента посредством расположенных на стопах пневмоманжет.

В качестве оценки выраженность очагового неврологического дефицита использована шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [22]. Для оценки степени функционального дефицита использовались шкалы: индекс мобильности Ривермид (RMI) [23], модифицированная шкала Рэнкина (mRS) [24]. Оценка сенсомоторной функции нижней конечности проводилась с использованием шкалы Фулл-Мейер (FMA-LE) [25], для оценки спастичности применялась модифицированная шкала Эшворта (MAS) [26]. Выраженность когнитивных нарушений оценивалась по шкале MoCA [27]. Тестирование по шкале FMA-LE проводилось трижды, а именно: в начале, на пятый и десятые дни от начала реабилитации с целью оценки динамики изменений в группах исследования.

Исследование получило одобрение локального этического комитета (протокол №146 от 14.03.18).

В качестве статистических методов оценки полученных результатов, не имеющих нормальное распределение, использован критерий знаковых рангов Wilcoxon между зависимыми переменными внутри групп исследований, а также *U*-критерий Mann—Whitney при изучении различий между независимыми переменными. Данные представлены в формате: медиана [Q1; Q3].

Результаты

Возраст пациентов исследуемой группы составил 64 [61; 74] года, в группе сравнения 66 [59; 73] лет. Соотношение мужчин и женщин в группе исследования и группе



Рис. 1. АПК ReviVR.

Fig. 1. Hardware and software complex ReviVR.



Рис. 2. Виртуальная среда, демонстрируемая пациенту в процессе реабилитации на АПК ReviVR.

Fig. 2. The virtual environment demonstrated to the patient during the rehabilitation process on the ReviVR.

сравнения было 16/19 и 15/12 соответственно. ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии был диагностирован у 40 пациентов исследуемой группы и 20 пациентов группы сравнения. Локализация ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии в группе сравнения наблюдалась у 7 пациентов, в исследуемой группе у 13 пациентов. У пациентов, включенных в исследование, ИИ соответствовал атеротромботическому или неизвестной этиологии соответственно 40/60 в исследуемой группе и 35/65 — в группе сравнения.

Медиана возраста пациентов в исследуемой группе составила 64 [61; 74] года, в группе сравнения — 66 [59; 73] лет.

Пол (м/ж) — 16/19 исследуемая группа; 15/12 — группа сравнения.

Бассейн локализации инсульта — левая средняя мозговая артерия/правая средняя мозговая артерия — 22/13 исследуемая группа; 20/7 — группа сравнения. Патогенез ишемического инсульта — атеротромботический/неуточненной этиологии 40/60 исследуемая группа; 35/65 — группа сравнения.

На этапе включения в исследование сравниваемые группы не имели различий по выраженности неврологической симптоматики. На заключительном визите выраженности симптомов заболевания на основании шкал ис-

Таблица 1. Клинические данные пациентов и их динамика в исследуемых группах (баллы)

Шкала	Группа сравнения		Исследуемая группа	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
NIHSS	13 [10; 15]	10 [7; 12]***	12 [8; 17]	11 [7; 14]***
mRS	4 [4; 4]	3 [3; 4]***	4 [4; 4]	3 [3; 4]***
RMI	1 [1; 2]	4 [3; 5]***	2 [1; 5]	4 [3; 6]***
MoCA	20 [19; 21]	—	23 [22; 24]	—
MAS	1 [0; 2]	1 [0; 1]	0 [0; 2]	0 [0; 1]

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ различия между данными визитов сравниваемых групп (p — критерий Wilcoxon).
Note. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ differences between the visit data of the compared groups (p — Wilcoxon test).

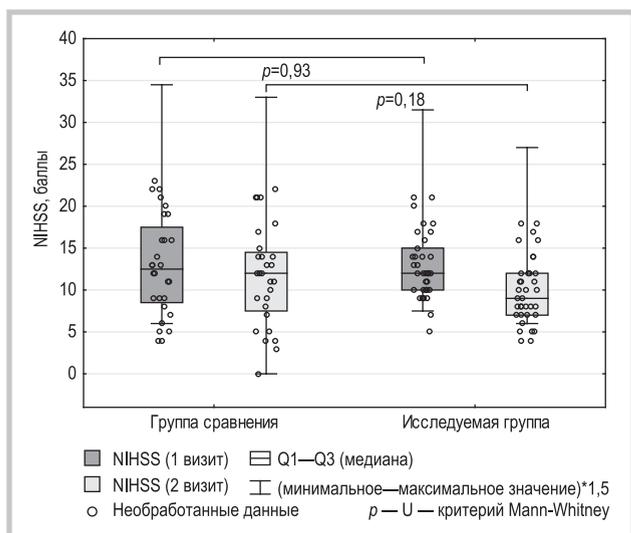


Рис. 3. Динамика значений шкалы NIHSS сравниваемых групп в течение исследования.

Fig. 3. Dynamics of the NIHSS scale values of the compared groups during the study.

следования достоверно изменялась, в виде значительного улучшения их показателей (табл. 1).

Сравнение данных не выявило достоверных различий значений основных шкал между сравниваемыми группами на завершающем визите (рис. 3).

При этом динамика по данным шкалам значимо отличалась в исследуемой группе (табл. 2).

На рис. 4 представлены изменения значений шкалы FMA-LE для нижней конечности с акцентом на оценки двигательной функции. Проведено сравнение раздела «E-F» теста FMA-LE, включающего оценку рефлекторной активности, произвольных синергий, произвольных движений сочетанных с синергией и без нее, а также скорость и координацию движений. Разделы шкалы FMA посвященные оценки чувствительности не анализировались, так как включенные в исследование пациенты имели минимальные сенсорные нарушения или не имели их вовсе.

На момент окончания исследования, после 10 дней реабилитации, различия в исследуемой группе и группе контроля составили 9 [5; 16] и 4 [0; 7], $p = 0,04$ соответственно. Таким образом, пациенты исследуемой группы демонстри-

Таблица 2. Динамика балла по клиническим шкалам в исследуемых группах

Группа	Клиническая шкала		
	NIHSS	RMI	mRS
Исследуемая группа	-3 [-4; -1]***	3 [1; 3]**	0 [-1; 0]
Группа сравнения	-1 [-2; 0]***	2 [0; 2]**	0 [0; 0]

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ различия между данными визитов сравниваемых групп (p -U-критерий Mann—Whitney).
Note. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ differences between the visit data of the compared groups (p -U — Mann—Whitney test).

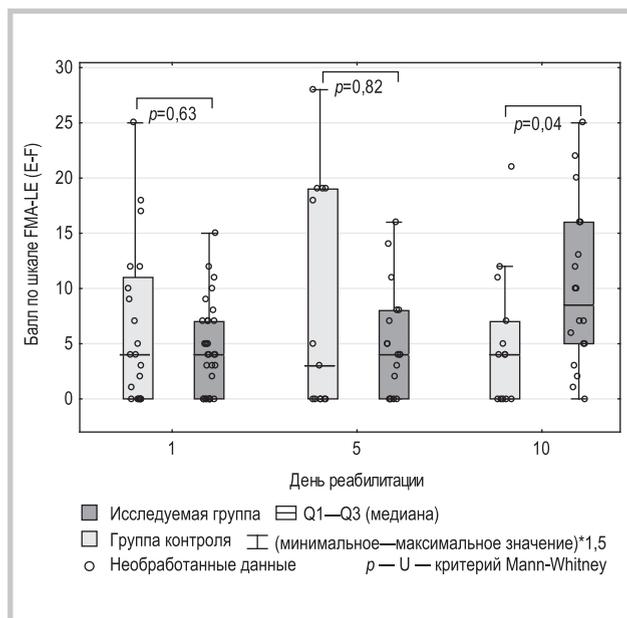


Рис. 4. Динамика значений шкалы оценки двигательной функции нижних конечностей.

Fig. 4. Dynamics of the values of the scale for assessing the motor function of the lower limbs.

ровали большую двигательную активность, а именно, были способны выполнять движения, сочетанные с синергиями в положении сидя, а некоторые из пациентов могли выполнять движения вне синергии в положении стоя. Успешность выполнения движений теста FMA-LE вне синергии в положении стоя максимально приближало пациентов к формированию независимой ходьбы.

Мониторинг нежелательных явлений на протяжении всего исследования не выявил каких-либо значимых клинических состояний, которые влияли на интенсивность или объем проводимых реабилитационных мероприятий.

Заключение

Исследованием продемонстрирована эффективность использования адьювантного метода двигательной реабилитации с использованием ВР у пациентов в остром периоде ИИ с умеренными и выраженными нарушениями двигательной функции нижних конечностей. Все группы исследования продемонстрировали выраженный регресс двигательных нарушений за период наблюдения. При этом,

согласно традиционным клиническим шкалам, не было обнаружено достоверных различий к моменту завершения исследования выраженности неврологического дефицита между исследуемыми группами. Одной из причин этого является комплексность используемых традиционных шкал в оценке всех функциональных систем.

Тщательная оценка двигательной функции с использованием более чувствительных шкал продемонстрировала достоверную эффективность адьювантной двигательной реабилитации с использованием ВР к окончанию исследования.

На протяжении всего времени исследования не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, что соответствует высокому профилю безопасности данного

метода двигательной реабилитации у пациентов в остром периоде инсульта.

Конфликт интересов. Результаты получены в рамках реализации программы деятельности Лидирующего исследовательского центра, реализующего дорожную карту по «сквозной» цифровой технологии «Технологии виртуальной и дополненной реальности» при финансовой поддержке Минкомсвязи России и АО «РВК» (Договор о предоставлении гранта №003/20 от 17.03.20, идентификатор соглашения о предоставлении субсидии — 000000007119P190002).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Collaborators GS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1)
- Carey LM. *Stroke Rehabilitation*. Oxford: Oxford University Press; 2012. <https://doi.org/10.1093/med/9780199797882.003.0001>
- Duncan PW, Lai SM, Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology.* 2000;39(5):835–841. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00003-4)
- Robert Teasell RV, Madady M, Donaldson S, McClure A, Richardson M. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*. Canadian Stroke Network; 2014.
- Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001;36(2–3):169–174. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00092-3)
- Barber PA, Davis SM, Infeld B, Baird AE, Donnan GA, Jolley D, Lichtenstein M. Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome. *Stroke.* 1998;29:2522–2528. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.12.2522>
- Nudo R. Adaptive plasticity in motor cortex: implications for rehabilitation after brain injury. *J Rehab Med.* 2003;35(0):7–10. <https://doi.org/10.1080/16501960310010070>
- Tombari D, Loubinoux I, Pariante J, Gerdelat A, Albuher JF, Tardy J, Casol E, Chollet F. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage.* 2004;23(3):827–839. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.058>
- Wang L, Yu C, Chen H, Qin W, He Y, Fan F, Zhang Y, Wang M, Li K, Zang Y, Woodward TS, Zhu C. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain.* 2010;133(4):1224–1238. <https://doi.org/10.1093/brain/awq043>
- Kolb B, Teskey GC, Gibb R. Factors influencing cerebral plasticity in the normal and injured brain. *Front Hum Neurosci.* 2010;4:204. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00204>
- Howells H, Simone L, Borra E, Fonia L, Cerri G, Luppino G. Reproducing macaque lateral grasping and oculomotor networks using resting state functional connectivity and diffusion tractography. *Brain Struct Funct.* 2020;225(8):2533–2551. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02142-2>
- Aramaki AL, Sampaio RF, Reis ACS, Cavalcanti A, Dutra FCMSE. Virtual reality in the rehabilitation of patients with stroke: an integrative review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(4):268–278. <https://doi.org/10.1590/0004-282x201900025>
- Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res.* 2008;51:225–239. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2008\)018](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2008)018)
- Leonard G, Tremblay F. Corticomotor facilitation associated with observation, imagery and imitation of hand actions: A comparative study in young and old adults. *Experimental Brain Research.* 2007;177(2):167–175. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0657-6>
- Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;11(1):CD008349.
- Dum RP, Strick PL. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience.* 2005;25(6):1375–1386. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3902-04.2005>
- Borra E, Luppino G. Functional anatomy of the macaque temporo-parieto-frontal connectivity. *Cortex.* 2017;97:306–326. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.007>
- Ertelt D, Small S, Solodkin A, Dettmer, C, McNamara A, Binkofski F, Buccino G. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *NeuroImage.* 2007;36:164–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.043>
- Adamovich SV, Fluet GG, Tunik E, Merians AS. Sensorimotor training in virtual reality: A review. *NeuroRehabilitation.* 2009;25(1):29–44. <https://doi.org/10.3233/nre-2009-0497>
- Mellet E, Laou L, Petit L, Zago L, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Impact of the virtual reality on the neural representation of an environment. *Human Brain Mapping.* 2009;31(7):1065–1075. <https://doi.org/10.1002/hbm.20917>
- Zakharov AV, Khivintseva EV, Bulanov VA, Kolsanov AV, Bushkova YV, Ivanova GE. Stroke affected lower limbs rehabilitation combining virtual reality with tactile feedback. *Frontiers in Robotics and AI.* 2020;7:81. <https://doi.org/10.3389/frobt.2020.00081>
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864–870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
- Antonucci G, Aprile T, Paolucci S. Rasch analysis of the Rivermead Mobility Index: a study using mobility measures of first-stroke inpatients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(10):1442–1449. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.34618>
- Wilson JL, Hareendran A, Grant M, Braid T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002;33(9):2243–2246. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD>
- Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabil Neural Repair.* 2002;16(3):232–240. <https://doi.org/10.1177/154596802401105171>
- Blackburn M, van Vliet P, Mockett SP. Reliability of measurements obtained with the modified Ashworth scale in the lower extremities of people with stroke. *Phys Ther.* 2002;82(1):25–34. <https://doi.org/10.1093/ptj/82.1.25>
- Goldstein FC, Ashley AV, Miller E, Alexeeva O, Zanders L, King V. Validity of the Montreal Cognitive Assessment as a Screen for Mild Cognitive Impairment and Dementia in African Americans. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.* 2014;27(3):199–203. <https://doi.org/10.1177/0891988714524630>

Поступила 25.06.2021
Received 25.06.2021
Принята к печати 30.06.2021
Accepted 30.06.2021

Реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями после инсульта в позднем восстановительном периоде

© М.Б. НУВАХОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье рассмотрены некоторые аспекты поздней и отсроченной постинсультной реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями (КН) и различные проявления нейропластичности мозга. Особое внимание уделено комплексным программам реабилитации для постинсультных больных с КН, основанным на выборе оптимальных режимов физиотерапевтических, медикаментозных воздействий и продолжительности курса терапевтического лечения. Подобные программы, которые могут быть реализованы как в санаторно-курортных условиях, так и амбулаторно, эффективны для больных трудоспособного возраста, в том числе и в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта. Их проведение способствует восстановлению когнитивных и двигательных функций, нормализации психоэмоционального состояния пациентов.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, нейропластичность, реабилитация, физиотерапия, санаторно-курортная реабилитация.

Информация об авторе:

Нувахова М.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-4837-535X>

Автор, ответственный за переписку: Нувахова М.Б. — e-mail: 1969margo@rambler.ru

Как цитировать:

Нувахова М.Б. Реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями после инсульта в позднем восстановительном периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):76–85. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108276>

Rehabilitation of patients with cognitive impairment after stroke during the late recovery period

© М.В. NUVAKHOVA

National Medical Research Center for Rehabilitation and Health Resort Studies, Moscow, Russia

Abstract

Some aspects of late and delayed post-stroke rehabilitation of patients with cognitive impairment and various manifestations of brain neuroplasticity are considered. Particular attention is paid to comprehensive rehabilitation programs for post-stroke patients with cognitive impairment, based on the choice of the optimal modes of physiotherapeutic, drug effects and the duration of the course of therapeutic treatment. Similar programs that can be implemented both in a sanatorium and on an outpatient basis, are effective for patients of working age, including in the late recovery period after ischemic stroke. These programs will lead to the restoration of cognitive and motor functions, the normalization of the psychoemotional state of patients.

Keywords: stroke, cognitive impairment, neuroplasticity, rehabilitation, physiotherapy, spa rehabilitation.

Information about the author:

Nuvakhova M.B. — <https://orcid.org/0000-0002-4837-535X>

Corresponding author: Nuvakhova M.B. — e-mail: 1969margo@rambler.ru

To cite this article:

Nuvakhova M.B. Rehabilitation of patients with cognitive impairment after stroke during the late recovery period. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 вып 2):76–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108276>

В начале XXI века острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) стали одной из основных причин инвалидизации и смертности населения. По разным оценкам, в том числе по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 20 млн инсультов. Не менее 5 млн человек умирают от сосуди-

стых заболеваний головного мозга, 5 млн остаются инвалидами, и только около 10% больных удается практически полностью восстановиться, сохранив прежний уровень жизни [1–2].

В Российской Федерации ОНМК занимает второе после инфаркта миокарда место в структуре смертности насе-

ления, при этом ежегодно регистрируется не менее полу-миллиона пациентов с инсультом. Смертность от инсульта составляет 30—40%. Уровень инвалидизации через год после ОНМК в России достигает 80%, в то время как в странах Евросоюза этот показатель составляет не более 30% [3—5]. В 85% случаев у больных регистрируется ишемический инсульт (ИИ) [6, 7]. В России соотношение ИИ к геморрагическим инсультам составляет 5:1 [8, 9].

Инсульты стали чаще возникать у лиц молодого возраста. Так, ОНМК встречается у больных 35—40-летнего возраста и даже у подростков [10—11].

Наиболее частым последствием ОНМК являются когнитивные нарушения (КН), проявляющиеся снижением памяти, внимания, нарушением регуляторных функций и других познавательных способностей [12—18] и существенно влияющие на качество жизни пациента после инсульта [19—22].

У постинсультных больных степень тяжести КН существенно зависит от возраста, наличия сопутствующих заболеваний, повторных инсультов. Данные о частоте встречаемости КН варьируют в зависимости от выбора соответствующих диагностических критериев, особенностей нейропсихологических тестов [23—25].

По данным Н. Jokinen и соавт. [26], при комплексном нейропсихологическом обследовании, проведенном по истечении более 3 мес после инсульта, постинсультные КН (ПИКН) были выявлены у значительного большинства пациентов (83%), а у половины из них КН являлись полифункциональными. В то же время по результатам исследования, проведенного С.В. Вербицкой и соавт. [24], через год после инсульта по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), тесту рисования часов, запоминанию 12 слов, шкале деменции Матисса, таблицам Шульце число пациентов с выявленными КН, достигающими степени деменции, составило 23,2%, а через 5 лет — 34,5%. По данным И.В. Дамулина [18], КН были выявлены у 68% пациентов, перенесших инсульт.

В первые три месяца после ОНМК существенное нарушение памяти наблюдается, по данным разных авторов, у 20—70% пациентов, а к концу первого года стойкое нарушение памяти сохраняется у 10—30% постинсультных больных. Развитие мнестических нарушений зависит от локализации и степени поражения головного мозга (расположения в доминантном или субдоминантном полушарии, одно или двустороннего поражения), наличия или отсутствия предшествующего до инсульта асимптомного поражения головного мозга [27—30].

ПИКН повышают смертность и риск развития повторного инсульта, вероятность наступления которого увеличивается более чем в 10 раз у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [31—33]. В случае повторного нарушения мозгового кровообращения развитие ПИКН существенно зависит от взаимного расположения очагов первичного и повторного инсульта. Наиболее выраженные КН фиксируются у пациентов, перенесших как первичный, так и повторный инсульт в одном полушарии, что является следствием ограниченности резервных возможностей нейропластичности внутри дифференцированного полушария. Восстановление когнитивных функций при стволовой локализации очага инсульта, как правило, является более полным [34].

Для постинсультных больных без явно выраженных двигательных, речевых нарушений, КН представляют од-

ну из важнейших причин снижения качества жизни [35, 36]. В связи с этим для этой группы населения приобретает особую актуальность проведение комплексных реабилитационных мероприятий. Наличие когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств, которые также являются частым последствием ОНМК, может затруднить процесс восстановления пациентов [37—39].

Цель обзора — рассмотреть некоторые аспекты поздней и отсроченной постинсультной реабилитации пациентов с КН, в том числе уделить особое внимание комплексным программам реабилитации для постинсультных больных с КН, основанным на выборе оптимальных режимов физиотерапевтических, медикаментозных воздействий и продолжительности курса терапевтического лечения.

Поздняя и отложенная постинсультная реабилитация и нейропластичность

Постинсультные этапы реабилитации принято классифицировать на четыре временные периода. В первый месяц после перенесенного инсульта, характеризующий острой стадией развития заболевания, восстановительные мероприятия реализуются в первичных сосудистых отделениях интенсивной терапии. При реабилитации на раннем этапе, на протяжении до полугода после инсульта, специализированная помощь оказывается в отделениях раннего восстановительного лечения (стационарах). В поздний восстановительный период, от 6 до 12 мес, а также в отложенный период, начиная с одного года после инсульта, реабилитация предполагается в поликлиниках и специализированных реабилитационных центрах.

Реабилитация пациентов после перенесенного инсульта прежде всего направлена на восстановление двигательных и когнитивных функций, а также на психосоциальную адаптацию больных. При этом в результате реабилитационных мероприятий может быть достигнуто полноценное восстановление, возвращающее нарушенные функции организма в исходное состояние, когда, например, патологический очаг состоит из инактивированных элементов или обеспечена функциональная перестройка поврежденных структур за счет вовлечения в нарушенную систему новых структур (компенсационное восстановление), или когда происходит реадaptационное восстановление с использованием специальных вспомогательных приспособлений, например, протезов.

Особую категорию составляют пациенты, у которых отсутствовал полноценный курс реабилитационных мероприятий в течение первых 6—12 мес после развития ОНМК. Несмотря на то что в настоящее время среди ряда специалистов преобладает мнение о неэффективности проведения реабилитационных мероприятий через год после инсульта, ввиду формирования необратимых патологических нарушений двигательных, когнитивных функций, тем не менее у целого ряда пациентов процесс реабилитации и в отсроченном периоде реабилитации может протекать весьма благоприятно. Поддержание метаболизма головного мозга может обеспечиваться за счет соответствующих изменений в нервной ткани, в том числе путем перехода клеток на гликолитический тип обмена веществ и ввиду механизма трансмембранного транспорта, обеспечивая возможность эффективной и успешной реабилитации не только в позднем (формально восстановительном периоде от 6 мес до 1 года), но и в отложенном периоде реабилитации [40].

Позднее и отложенное постинсультное восстановление больных, которое обусловлено способностью головного мозга изменять свою функционально-структурную организацию (феномен нейропластичности), предполагает проведение систематических адекватных реабилитационных мероприятий не только при активном участии самого пациента, но и людей, которые с ним активно взаимодействуют [41, 42]. Причина необходимости проведения поздней и отложенной постинсультной реабилитации может быть связана и с тем, что риск развития и прогрессирования КН сохраняется в течение нескольких лет после инсульта.

Нейропластичность проявляется в возможности прорастания в его структурах аксонов поврежденных нервных клеток (спрутинг), мультифункциональности нейрона и нейрональной сети, то есть в изменении функциональной и структурной реорганизации мозга, способности его различных структур восстанавливать утраченные связи.

В соответствии с концепцией «ишемической полутени» (пенумбры) — жизнеспособной ткани мозга в зоне инфарктного ядра, окружающей очаг поражения, в которой нейроны и другие элементы нервной системы находятся в функционально заторможенном, но сохранном состоянии, функция нейронов в зоне ишемической полутени может быть восстановлена в результате реперфузии [43].

Формирование нейронов из клеток-предшественников в субependимной и субгранулярной областях головного мозга также способствует восстановлению нарушенных функций после инсульта. Однако с увеличением возраста число нейрональных клеток-предшественников сокращается, что и обуславливает у пациентов старшего возраста более ограниченные возможности по восстановлению нарушенных функций головного мозга. В то же время в гиппокампе нейрогенез протекает на протяжении всей жизни лишь с незначительным уменьшением в пожилом возрасте [44].

Проведение постинсультной реабилитации, основанной на специальной программе обучения, психологическом настрое, а также на комплексном применении технологий физиотерапии, электромагнитной стимуляции, препаратов, улучшающих нейропластичность, может стимулировать процессы нейрогенеза. Состояние нейропластичности зависит как от возраста, так и от генетической предрасположенности, конкретных особенностей возникновения нарушений [45, 46].

Нейропластичность обусловлена не только непосредственно нейрогенезом, но и реорганизацией резервных возможностей различных функциональных систем головного мозга, перекоммутацией между их различными частями, изменением структуры систем и их функций, так что условно можно выделить две составляющие пластичности мозга — структурную и функциональную. Первая составляющая обусловлена способностью головного мозга под влиянием различных факторов изменять свою структуру, а функциональная пластичность отражает способность мозга дублировать функции поврежденной области другими неповрежденными функциональными участками. Несмотря на локализованность функционально значимых участков головного мозга, ограничивающую степень функциональной нейропластичности, стимулирование совокупности корковых нейронов способствует реорганизации нейрональных сетей и повышению функциональной пластичности [47, 48].

Помимо нейронов в процессы нейропластичности при перенесенном инсульте вовлечены глиальные клетки и клетки сосудов головного мозга. В головном мозге идет

непрерывный процесс образования новых нейронов, астроцитов, олигодендроцитов. Специализированные астроциты способны обеспечивать репарацию нейронов после их повреждения путем стимулирования трансформации прогениторных клеток. Активность глиальных клеток влияет на рост нейритов, а также на нейропластичность и выживаемость нервных клеток. Подобная способность глиальных клеток мозга была подтверждена также *in vivo* при стимулировании продуцируемыми ими специфическими цитокинами нейрогенеза в гиппокампе [49].

Также в механизме нейрогенеза задействованы нейротрофины, молекулы трансдукторного каскада, митохондриальные органеллы. Так, митохондрии участвуют в регулировании роста аксонов и дендритов, морфологических и функциональных реакциях на синаптическую активность, нейронной дифференциации, росте нейритов в самообновлении нейронных стволовых клеток. Нарушения в функциях митохондрий при инсультах снижает нейропластичность и приводит к дегенерации нейронов [50].

Эффективные технологии постинсультного восстановительного лечения направлены на сенсорную стимуляцию пластичности мозга, включающую применение нейродинамических методов лечения, физическую реабилитацию, технологии с применением биологической обратной связи, а также — на эфферентную стимуляцию пластичности мозга путем избирательного воздействия импульсными токами низкой частоты непосредственно на головной мозг, на центры адаптации организма (методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС)). При этом проводимые лечебные мероприятия должны индивидуально подбираться для каждого пациента в соответствии с конкретным этапом реабилитации.

ПИКН обусловлены не только дисфункцией нейротрансмиттерных систем, но и связаны с нарушением синтеза и транспорта нейротрофических факторов мозга. Процессы нейропластичности регулируются нейротрофическими факторами. В этой связи, надо полагать, что воздействие, в том числе нейропротекторными, метаболическими медикаментозными препаратами на нейротрофические факторы, процессы нейрогенеза может оказаться эффективным в терапии ПИКН.

В то же время установлено, что в организации и функционировании коры больших полушарий мозга, в его нейропластичности роль генов не менее значима, чем нейронная сеть [51—54]. Архитектура головного мозга развивается под контролем генов. Геномная нестабильность нарушает гомеостаз нервных клеток, что может привести к их гибели и развитию ИИ [55].

КН могут проявляться не только непосредственно после перенесенного инсульта в остром периоде, но и возникать через более длительный промежуток времени. В основе развития ПИКН может лежать как сосудистая, так и сопутствующая нейродегенеративная патология. Так, после перенесенного ОНМК может наблюдаться ухудшение предшествующих инсульту КН нейродегенеративной этиологии. Частота встречаемости и степень тяжести ПИКН может зависеть от множества факторов, среди которых возраст, социальный статус, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, предшествующих инсульту КН, а также наличие вредных привычек, снижение физической активности, прием психотропных веществ. Повторные инсульты существенно увеличивают вероятность развития КН [56].

КН в зависимости от тяжести подразделяются на субъ-активные, легкие, умеренные и тяжелые [4, 12, 14, 29]. Наиболее тяжелой формой ПИКН является деменция. Повышенный риск развития деменции сохраняется в течение нескольких лет после перенесенного инсульта. По разным оценкам риск развития деменции после инсульта на протяжении 5 леткратно возрастает в сопоставимом сравнении при отсутствии инсульта [57].

В настоящее время возможности реабилитации постинсультных больных достигли качественно нового уровня, при котором, наряду с уже классическими методами физиотерапии, психотерапии, иглорефлексотерапии, музыкотерапии, лечебной физической культуры, медикаментозного лечения, применяются методы, основанные на применении цифровых технологий.

Персонализированные программы реабилитации постинсультных больных

ПИКН могут быть вызваны инфарктом головного мозга, локализованным непосредственно в функциональных для когнитивной активности зонах (гиппокампе, префронтальной лобной коре, полосатых телах, медиобазальных отделах височной доли и т.п.), постишемическими изменениями (поражением небольших кровеносных сосудов в головном мозге, нарушением в стенках капилляров проходимости, приводящим к уменьшению или остановке кровоснабжения нейронов), а также развиться вследствие крупноочаговых инфарктов головного мозга из-за эмболии или тромбоза крупных церебральных сосудов или вследствие комбинированного (сосудисто-дегенеративного) поражения головного мозга [58, 59]. Эффективная коррекция КН предполагает реализацию целого комплекса реабилитационных мероприятий, основанных на выборе оптимального режима физиотерапевтических, медикаментозных воздействий, продолжительности курса терапевтического лечения и направленных на активизацию психической деятельности пациента.

Медикаментозная терапия, основанная на применении ноотропных препаратов с вазоактивным, нейрометаболическим, нейротрофическим действиями повышает эффективность ассоциативных метаболических процессов в клетках мозга, улучшает память, внимание, усиливает процессы нейропластичности и нейрогенерации, стимулируя рост различных популяций нейронов, эффективность функционирования нейромедиаторов. В перечне таких препаратов следует выделить кортексин, церебраллин, актовегин, цитиколин, акатинол мемантин, пирацетам, ницерголин [60, 61].

Реабилитационные мероприятия осложняются поведенческими особенностями пациентов, связанными с наличием депрессии, снижением мотивации к участию в реабилитационных мероприятиях и т.п. В связи с этим важное значение приобретает психоэмоциональная поведенческая коррекция, подбор адаптированной для конкретного пациента стратегии реабилитации, индивидуального плана выполнения специальных упражнений и проведения необходимых последовательных тренировок.

В настоящее время возможности реабилитации постинсультных больных достигли качественно нового уровня. Так, например, компьютерный реабилитационный когнитивный тренинг базируется на разработке специализированных игровых программ, способствующих восстановлению (улучшению) визуального восприятия, памяти, внима-

ния, разрешению проблемных ситуаций [62, 63]. Учитывая, что нарушение когнитивных функций часто взаимосвязано с постинсультными двигательными ограничениями, оптимальная коррекция КН неразрывно связана с восстановлением двигательной системы, включая мотивацию и планирование движений.

В этой связи для восстановления КН эффективными являются современные методики кинезиотерапии с применением компьютеризированных и роботизированных системных комплексов, а также системы виртуальной реальности. Моделирование различных жизненных ситуаций позволяет пациенту развивать мелкую моторику, навыки хождения, чувство равновесия и т.п. На сегодняшний день системы виртуальной реальности в целом основаны на визуальных эффектах. Разрабатываемые комплексы могут виртуально создавать не только визуальные эффекты, но и тактильные, обонятельные и иные ощущения [64, 65].

Современным подходом к реабилитации постинсультных пациентов при КН является ТКМС, при которой стимуляция нейронов головного мозга, мотонейронов в зоне передней прецентральной извилины, формирование новых синаптических связей осуществляется переменным магнитным полем. Клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность ТКМС при терапии пациентов, перенесших инсульт [66]. Низкочастотная ТКМС при стимуляции области, проекционно соответствующей центру Брока, оказывает положительное влияние на восстановление речевых способностей, чтения, письма.

В позднем восстановительном периоде инсульта для пациентов с КН и функциональными ограничениями в верхних конечностях целесообразно назначение транскраниальной электромагнитотерапии с обратной связью (ТЭТОС) с индивидуальным контролем электрической активности мозга, обеспечивая избирательную активизацию центральных нейромодуляторных механизмов регуляции и оптимизацию нейрофизиологического статуса пациента, а также улучшение когнитивных функций за счет нормализации корково-подкорковых и межполушарных взаимодействий.

Применение активной лечебной физкультуры и музыкальной терапии у больных, перенесших ИИ, уже на раннем восстановительном этапе по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) (наблюдается восстановление корковых ритмов, устранение медленной тета-активности и т.п.) приводит к осязательному улучшению функционального состояния центральной нервной системы [67].

Методы физиобальнеотерапии, способствуя дифференцированному и избирательному воздействию на различные звенья патогенеза заболеваний, обеспечивая повышение адаптационных и резервных возможностей пациентов при минимальном риске побочных и аллергических реакций, являются также весьма перспективными при реабилитации постинсультных больных на разных этапах, в том числе и на поздних этапах реабилитации [68, 69].

Для постинсультных больных с тяжелыми нарушениями памяти в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности специализированных конкретных методик когнитивной реабилитации. Применение распространенных в настоящее время вспомогательных технологий и мнемонических приемов в этом случае оказывается в целом неэффективным. Повышению эффективности когнитивного тренинга способствует изменение окружающей обстановки (погружение в виртуальную реальность),

в которой находились пациенты до прохождения постинсультной реабилитации. Активные интернет-игры в процессе реабилитации постинсультных больных формируют у них повышенное внимание и улучшают их краткосрочную память [63, 70].

Следует иметь в виду, что существенное снижение когнитивных функций может произойти еще до развития инсульта [71]. Наличие не только сосудистого, но и нейродегенеративного процесса может видоизменять клинические особенности постинсультных КН, приводя к более быстрому развитию тяжелых когнитивных расстройств. Проведение адекватной терапии и комплексной реабилитации после инсульта может помочь снизить риск развития или прогрессирования ПИКН.

В монографии А.П. Рачина и соавт. [72] приведены результаты авторских исследований персонализированного подхода к пациентам после ИИ с целью достижения восстановления у них моторных навыков и когнитивных функций. Показано, что применение комплексного воздействия, включающего физиотерапевтические процедуры и медикаментозные, приводит к улучшению показателей психоэмоционального статуса, моторных функций, переносимости физических нагрузок, восстановлению очаговой неврологической симптоматики за счет терапевтического одновременного воздействия на сенсорную и скелетно-мышечную системы, активизирует когнитивную функцию и улучшает нейропластичность.

В рамках оригинальной разработки, защищенной патентом РФ №2714213 С1, 2019 [73], персонализированных программ, инновационного оборудования и проведения клинических исследований по реабилитации на различных этапах, включая санаторно-курортный, пациентов трудоспособного возраста в раннем и позднем восстановительных периодах после ИИ была предложена комплексная программа реабилитации.

Полученные результаты основывались на клинических исследованиях, проведенных в период с 2016 по 2019 г., 72 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет (при этом дифференциация по возрасту не производилась в сформированных тестовых подгруппах), имеющих различные сроки давности после перенесенного ОНМК полушарной локализации. Давность наступления инсульта у 29 (40%) пациентов составила более 6 мес (поздний восстановительный период), а у остальных — от 2 до 6 мес. Среди факторов риска наибольшее значение имела артериальная гипертензия, она была зафиксирована у 32 больных, у 16 пациентов повышение цифр артериального давления сочеталось с атеросклерозом сосудов головного мозга, а у остальных 24 пациентов была выявлена хроническая кардиальная патология. По локализации очага поражения в 59,7% случаев диагностировался левополушарный инсульт, а в 40,3% — правополушарный.

Критерии включения: возраст от 30—65 лет, верифицированный ИИ, наличие сосудистых когнитивных и двигательных расстройств, ранний и поздний восстановительные периоды ИИ. *Критерии не включения:* больные с геморрагическим инсультом, эпилептическим и психоорганическим синдромами, гемиплегией, декомпенсацией при иных сопутствующих заболеваниях, выраженной спастичностью, ограничениями передвижения и самообслуживания, деменцией тяжелой степени, с общими противопоказаниями к физиотерапии, со сроком давности инсульта менее 2 мес или существенно превышающим один год.

Клиническое нейропсихологическое обследование реализовывалось с применением стандартных тестов и шкал, с качественной и количественной оценкой результатов. Проводились ЭЭГ, стабилметрия, комплексная оценка состояния церебральной гемодинамики, использовались лабораторные диагностические методики, оценивались релогические свойства крови, показатели риска атеросклероза (липидный статус). Проводилась статистическая обработка полученных данных.

У 67 (93%) пациентов были верифицированы умеренные КН, а у 63 (88%) — двигательные нарушения в виде гемипареза разной степени выраженности. При этом у 12 пациентов на момент начала реабилитации выраженность очагового неврологического дефицита была малой, у 56 — средней, у 4 — тяжелой.

Все исследованные пациенты случайным распределением по полу, возрасту и длительности постинсультного периода были включены в 6 различных групп по 12 пациентов в каждой. Пациенты первой группы помимо лечебного физического функционального тренинга получали комплексную лекарственную терапию (церебролизин, ноотропил и семакс), а также полный комплекс физиотерапевтических воздействий в виде транскраниальной электротерапии с обратной связью, низкочастотной магнитотерапии (НчМП) и суховоздушных углекислых ванн (СУВ) с общей длительностью курса реабилитации в 3 нед (с учетом процедур, проводимых через день). Для пациентов второй группы, в отличие от первой, лекарственная терапия состояла во внутримышечных ежедневных инъекциях кортексином 10 мг, №10, и к ним не применялись процедуры в виде СУВ. Пациентам третьей группы, в отличие от второй, ТЭТОС-терапия не проводилась, а была заменена на СУВ. Пациенты четвертой группы помимо лечебного физического тренинга получали внутримышечные инъекции кортексина 10 мг, №10, а также комплекс из СУВ и ТЭТОС без проведения НчМП. К пациентам двух оставшихся групп, как и к пациентам первой группы, применялся полный комплекс физиотерапевтического (СУВ, ТЭТОС, НчМП, лечебный физический тренинг) и медикаментозного воздействия, но с заменой церебролизина, ноотропила и семакса кортексином. При этом для пациентов пятой группы общий курс воздействий составил 2 нед, в то время как в шестой группе — 3 нед. К тому же процедура СУВ для пациентов шестой группы проходила в фиксированном режиме без изменения длительности сеансов и концентрации углекислого газа, а низкочастотное магнитное терапевтическое воздействие осуществлялось лишь на нижние конечности пациентов.

СУВ (в виде установки для углекислых сухих ванн «Рабобок») применялись 3—4 раза в неделю при температуре 32—34 °С, с концентрацией углекислого газа, начиная от 0,7 г/л и доводя на заключительной процедуре до 1,4 г/л, со скоростью потока 20 л/мин, 12-минутной экспозицией на первом сеансе и 5 мин на последней процедуре. Курс состоял из 7 процедур, проводимых через сутки.

Воздействие ТЭТОС осуществлялось через электроды, ориентированные по окружности головы в соответствии со стандартной системой размещения 10—20. При первом сеансе ТЭТОС-терапии использовался двухфазный экспоненциальный ток с экспозицией в 15 с, и в начале в течение полутора-двух минут регистрировалась и анализировалась биоэлектрическая активность мозга (БАМ), затем осуществлялась собственно электроимпульсная лечебная

стимуляция структур головного мозга, после чего наступала компенсаторная пауза. Продолжительность терапевтического воздействия определялась реакцией БАМ. При выраженной реакции (высокой эффективности) она была минимальна и составляла от 30 с до 3 мин. В случае незначительной реакции (когда эффективность наблюдается в менее чем 30% регистрируемых параметрах БАМ) она составляла от 5 до 8 мин. Компенсаторная пауза продолжалась 20 мин. Дальнейшая тактика проведения курсового лечения ТЭТОС определялась эффективностью первого сеанса. Курс ТЭТОС-терапии состоял из 6–8 сеансов.

НчМП осуществлялось на все тело пациента, кроме области головы. Магнитное поле с индукцией 2 мТл модулировалось импульсами трапециевидной формы с частотой 100 Гц. Длительность процедуры составляла 25 мин. Весь курс состоял из 5 процедур (через день в дни проведения СУВ и в свободные от ТЭТОС-терапии).

Специализированный курс лечебного физического функционального тренинга проводился в соответствии с имеющимися у пациентов двигательными нарушениями. Для 7 человек в каждой группе для физического тренинга использовались роботизированные устройства, а остальные выполняли классическую лечебную физкультуру. На устройстве REO GO функциональный тренинг для улучшения движений в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах, а также повседневной активности кисти и всей руки, проводился на протяжении 10 суток в течение 20 мин ежедневно, а на устройстве C-mill — 5 дней в неделю по 20 мин с целью улучшения навыков ходьбы. Физическая тренировка в зависимости от возможностей пациентов соответствовала как реальным жизненным ситуациям, так и игровым сценариям с различными уровнями сложности.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие побочных эффектов во всех группах, за исключением первой, у 45% пациентов которой, ввиду приема значительного числа медикаментозных препаратов, проявились симптомы тошноты, изжоги, пониженного аппетита, а также периодические боли в суставах и головные боли. Несмотря на ограниченность выборки, наибольшие положительные эффекты (увеличение количества воспроизведенных слов, снижение депрессивных симптомов, улучшение сна, уменьшение двигательных нарушений) были достигнуты пациентами в пятой группе, которые прошли комплексную реабилитацию в оптимальном режиме физиотерапевтических воздействий и выбранной продолжительности курса терапевтического лечения.

После курса реабилитации у пациентов пятой группы количество воспроизведенных по тесту запоминания 10 слов достоверно увеличилось как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении. У пациентов других групп эти изменения не были статистически значимыми. Оценка психоэмоциональных расстройств после курса реабилитации подтвердила снижение депрессивных расстройств у пациентов во всех группах, и в большей степени это проявилось у пациентов пятой группы. Результаты, полученные по шкале Спилберга—Ханина подтвердили, что после проведения комплексной реабилитации произошло уменьшение как ситуативной тревожности (состояние 64% пациентов с изначально высокой ситуативной тревожностью после курса реабилитации характеризовалось умеренной ситуативной тревожностью), так и личностной тревожности (70% больных с высоким показателем личностной тревожности после курса реабилитации оценивались

уже показателем умеренной личностной тревожности) с вероятностью наступления ошибки $p < 0,05$.

Проведенный после реабилитационного курса тест САН (самочувствие, активность, настроение) подтвердил улучшение психоэмоционального состояния пациентов во всех группах. При этом лишь у пациентов пятой группы средний бал шкалы экспресс-оценки состояния стал больше пяти. У 10 из 12 пациентов пятой группы после реабилитационного курса по данным ЭЭГ уменьшалась межполушарная асимметрия мозга, а у 9 пациентов повысилась альфа-ритмика ($p < 0,01$), способствующая снижению стресса, нормализации настроения.

На протяжении двух лет после проведенного курса реабилитации у всех пациентов пятой группы повторные (после 2016–2017 гг.) ОНМК отсутствовали в отличие от пациентов других групп, у которых в 34,2% случаев были зарегистрированы повторные ОНМК по ишемическому типу как в виде микроинсультов, так и в виде инсультов в течение 2 лет после первого инсульта.

Таким образом, предложенный двухнедельный терапевтический комплекс лекарственного (внутримышечные инъекции кортексина 10 мг, №10) и многокомпонентного и оптимального физиотерапевтического воздействия (СУВ, ТЭТОС, НчМП, лечебный физический тренинг) для больных трудоспособного возраста в раннем и позднем восстановительном периоде ИИ эффективно способствовал улучшению двигательных и когнитивных функций, особенно памяти, улучшал психоэмоциональное состояние пациентов.

Разработанная комплексная терапевтическая методика обеспечивает сокращение сроков реабилитации, увеличение периода сохранения достигнутых в процессе реабилитации результатов — отсутствие повторных инсультов на протяжении минимум 2 лет, возможность индивидуальной настройки оптимальных параметров физиотерапевтического воздействия, отсутствие побочных эффектов.

Заключение

Одним из самых распространенных осложнений после инсульта являются КН, способные существенно ограничить повседневную активность человека. Частота и степень тяжести ПИКН обусловлена множеством факторов. Лишь в незначительном числе случаев ПИКН являются следствием очагового поражения головного мозга, непосредственно связанным с регуляцией когнитивной деятельности, при котором сразу после инсульта в зависимости от локализации инфаркта в доминантном или/и субдоминантном полушарии мозга, при наличии предшествующего асимптомного поражения мозга, наблюдается острое или подострое развитие КН. Однако в последующем за счет нейропластичности часто происходит стабилизация и полное или частичное восстановление когнитивных функций.

Несмотря на то что в настоящее время существует большое количество публикаций о различных программах реабилитации постинсультных пациентов, нет общепризнанной программы (алгоритмов) полноценного восстановления пациентов на разных этапах развития когнитивной дисфункции, что, вероятно, связано с гетерогенностью причин развития ПИКН.

От степени тяжести ПИКН, индивидуальных особенностей пациента, своевременности принимаемых адекватных терапевтических мер зависит период его реабилитации или возможность полноценного его восстановления.

При организации полноценной реабилитации постинсультных больных требуется обязательно учитывать особенности больного, такие как определенный анамнез, особенности физиологии, психологическое состояние пациента и т.п., клинические особенности течения заболевания, этиологию заболевания. При этом наряду с традиционными подходами к реабилитации пациентов необходима разработка современных методов, которые продемонстрировали бы свою эффективность в полноценной пролонгированной коррекции у больных с двигательными, речевыми и/или когнитивными расстройствами и позволили бы улучшить социальную адаптацию пациента.

В качестве целевой функции реабилитационного процесса следует выбирать не улучшение когнитивных функций, то есть адаптацию к проявившимся функциональным ограничениям, а полноценное возвращение пациента в социальную среду.

Ни степень тяжести постинсультной дисфункции, ни наличие сопутствующих инсульту соматических, неврологических и иных заболеваний, ни возраст больного не являются обстоятельствами, исключающими эффективность проведения полноценных реабилитационных мероприятий. В большинстве случаев благоприятный исход реабилитационных

мероприятий связан с наиболее ранним началом проведения терапии. Однако и после 6—12 мес с момента наступления инсульта возможно достижение эффективного результата реабилитации. Нейропсихологическая коррекция в принципе эффективна как при первичном, так и при повторном ОНМК.

Немаловажная роль в повышении эффективности реабилитационной терапии отведена лекарственным препаратам. Для коррекции ПИKN широко применяют нейропротекторные, метаболические, а также воздействующие на нейротрансмиттерные системы медикаментозные препараты. Для исключения негативного влияния полипрагмазии необходим дифференцированный подход к проведению медикаментозной терапии.

Рассмотренная более подробно в настоящей статье комплексная персонализированная программа реабилитации для пациентов трудоспособного возраста как в раннем, так и позднем восстановительных периодах после ИИ эффективно способствует восстановлению когнитивных и двигательных функций, нормализации психоэмоционального состояния.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А., Герасименко М.Ю., Гераскина Л.А., Гордеев М.Н., Губский Л.В., Ефремов Н.С., Иванова Г.Е., Котов С.В., Кочетов А.Г., Кривобородов Г.Г., Лебедева А.В., Лелюк В.Г., Лянг О.В., Мартынов М.Ю., Мельникова Е.В., Павлов Н.А., Парфенов В.А., Петриков С.С., Сорокоумов В.А., Стаховская Л.В., Хасанова Д.Р., Фоякин А.В., Шамалов Н.А., Щеголев А.В. *Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками*. Под ред. проф. Стаховской Л.В. М. 2017. Alferova VV, Belkin AA, Voznyuk IA, Gerasimenko MYu, Geraskina LA, Gordeev MN, Gubsky LV, Efremov NS, Ivanova GE, Kotov SV, Kochetov AG, Krivoborodov GG, Lebedeva AV, Lelyuk VG, Lyang OV, Martynov MYu, Melnikova EV, Pavlov NA, Parfenov VA, Petrikov SS, Sorokoumov VA, Stakhovskaya LV, Khasanova DR, Fonyakin AV, Shamalov NA., Schegolev AV. *Clinical recommendations for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks*. Edited by prof. Stakhovskaya L.V. M. 2017. (In Russ.).
- Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф. Роль системы FAS в патогенезе ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3-2):3-8. Sergeeva SP, Savin AA, Litvitsky PF. The role of the FAS system in the pathogenesis of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(3-2):3-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116323-8>
- Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circulation Research*. 2017;120(3): 39-448. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308413>
- Захаров В.В., Локшина А.Б. Сосудистые когнитивные нарушения и инсульт. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;35:30-37. Zakharov VV, Lokshina AB. Vascular cognitive impairment and stroke. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2016;35:30-37. (In Russ.).
- Kim AS, Cahill E, Cheng NT. Global stroke belt: geographic variation in stroke burden worldwide. *Stroke*. 2015;46(12):3564-3570. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008226>
- Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Горелик Е.В. Патологическая анатомия цереброваскулярной болезни, стратегии стимуляции нейрогенеза. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2013;46(2):3-8. Smirnov AV, Grigoryeva NV, Gorelik EV. Patologicheskaya anatomiya cerebrovaskulyarnoy bolezni, strategii stimulyacii nejrogeneza [Pathological anatomy of cerebrovascular disease, strategies for stimulating neurogenesis]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013;46(2):3-8. (In Russ.).
- Alferova VV, Belkin AA, Voznyuk IA, Gerasimenko MYu, Geraskina LA, Gordeev MN, Gubsky LV, Efremov NS, Ivanova GE, Kotov SV, Kochetov AG, Krivoborodov GG, Lebedeva AV, Lelyuk VG, Lyang OV, Martynov MYu, Melnikova EV, Pavlov NA, Parfenov VA, Petrikov SS, Sorokoumov VA, Stakhovskaya LV, Khasanova DR, Fonyakin AV, Shamalov NA., Schegolev AV. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2013;46(2):3-8. (In Russ.).
- Khan FS, Siddiqui M, Brohi H, Siddiqui KA. Stroke registry: a developing country's perspective. *International Journal of Stroke*. 2010;5(3):234-235.
- Труфанов Е.А. Инсульт-актуальное направление кардионеврологии. *Схдно-европейский неврологический журнал*. 2015;3:54-56. Trufanov EA. Insul't-aktual'noe napravlenie kardionevrologii [Stroke is an actual direction of cardioneurology]. *Skhshchno-Evropejskiy Nevrolopchniy Zhurnal*. 2015;3:54-56. (In Russ., in Ukrainian).
- Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009—2010). *Неврология и психиатрия*. 2013;5:4-10. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyacionnogo registra (2009—2010) [Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial-population register (2009—2010)]. *Nevrologiya i Psichiatriya*. 2013;5:4-10. (In Russ.).
- Карпов С.М., Ревегук Е.А. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста. *Журнал Успехи современного естествознания*. 2012;5:61-62. Karpov SM, Reveguk EA. Rasprostranennost' ONMK sredi lic mladogo vozrasta [The prevalence of stroke in young people]. *Zhurnal Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2012;5:61-62. (In Russ.).
- Каерова Е.В., Журавская Н.С., Матвеева Л.В., Шестера А.А. Анализ основных факторов риска развития инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;6: 133-133. Kaerova EV, Zhuravskaya NS, Matveeva LV, Shestera AA. Analiz osnovnykh faktorov riska razvitiya insul'ta. [Analysis of the main risk factors for stroke]. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017;6:133-133. (In Russ.). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27342>
- Локшина А.Б. Дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2015;4(39):25-27. Lokshina AB. Differencial'naya diagnostika postinsul'tnykh kognitivnykh narushenij [Differential diagnosis of post-stroke cognitive impairment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;4(39):25-27. (In Russ.).
- Меркин А.Г., Комаров А.Н., Кажин В.А., Динов Е.Н., Белоскурская О.П., Косьева С.В., Симолина Д.А., Аронов П.В., Бычкова А.С., Кезина Л.П., Никифоров И.А. Деменция и легкое когнитив-

- ное расстройство: дифференциальная оценка и терапия. *Фарматека*. 2014;19:13-17.
- Merkin AG, Komarov AN, Kazhin VA, Dinov EN, Beloskurskaya OP, Kosyaeva SV, Simolina DA, Aronov PV, Bychkova AS, Kezina LP, Nikiforov IA. Demenciya i legkoe kognitivnoe rasstrojstvo: differencial'naya ocenka i terapiya [Dementia and mild cognitive impairment: differential assessment and therapy]. *Farmateka*. 2014;19:13-17. (In Russ.).
14. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Корягина Т.Д., Дядюк Т.В., Родиков М.В. Когнитивные нарушения после инсульта: происхождение, выявление, лечение. *Consilium Medicum*. 2014;16(5):100-104. Petrova MM, Prokopenko SV, Koryagina TD, Dyadyuk TV, Roikov MV. Kognitivnye narusheniya posle insul'ta: proiskhozhdenie, vyuyavlenie, lechenie [Cognitive impairment after a stroke: origin, detection, treatment]. *Consilium Medicum*. 2014;16(5):100-104. (In Russ.).
 15. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37-44. Cherdak MA, Parfenov VA. Kognitivnye rasstrojstva u pacientov, pere-nessih ishemičeskij insul't: obzor [Cognitive Disorders in Patients After Ischemic Stroke: A Review]. *Neurologičeskij Zhurnal*. 2011;16(6):37-44. (In Russ.).
 16. Heiss WD, Zimmermann-Meinzinger S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):268-273. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.023>
 17. Левин О.С. *Диагностика и лечение деменций в клинической практике*. М.: Медпресс-информ; 2010. Levin OS. *Diagnostika i lečenie demencij v kliničeskoj praktike [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]*. М.: Medpress-inform; 2010. (In Russ.).
 18. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(11):721-725. Damulin IV. Sosudistye kognitivnye narusheniya u pozihilyh [Vascular cognitive impairment in the elderly]. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2009;17(11):721-725. (In Russ.).
 19. Lackland DT, Roccella EJ, Deusch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A. Factors Influencing the Decline in Stroke Mortality. A Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315-353. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000437068.30550.cf>
 20. Преображенская И.С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение. *Фарматека*. 2013;9:36-40. Preobrazhenskaya IS. Postinsul'tnye kognitivnye rasstrojstva: prichiny, kliničeskie proyavleniya, lechenie [Post-stroke cognitive disorders: causes, clinical manifestations, treatment]. *Farmateka*. 2013;9:36-40. (In Russ.).
 21. Камчатнов П.Р., Денисов Д.Б. Предупреждение когнитивных нарушений после перенесенного инсульта. *Фарматека*. 2011;5:46-50. Kamchatnov PR, Denisov DB. Preduprezhdenie kognitivnyh narushenij posle perenesennogo insul'ta [Prevention of cognitive impairment after a stroke]. *Farmateka*. 2011;5:46-50. (In Russ.).
 22. Григорьева В.Н., Нестерова В.Н. Когнитивная реабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга. *Практическая медицина*. 2012;2:70-74. Grigoryeva VN, Nesterova VN. Kognitivnaya reabilitacija bol'nyh s očajgovymi poraženijami golovnogo mozga [Cognitive rehabilitation of patients with focal brain lesions]. *Praktičeskaya Medicina*. 2012;2:70-74. (In Russ.).
 23. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013;44(1):138-145. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670844>
 24. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42. Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, Kozlov VV, Kabaeva AR. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniya (rezul'taty 5-letnego nablyudeniya). [Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up)]. *Neurologiya, Nejpshichiatriya, Psihosomatika*. 2018;10(1):37-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-37-42>
 25. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. *Когнитивные нарушения*. Руководство для врачей. М. 2019. Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Kognitivnye narusheniya*. Rukovodstvo dlya vrachej. [Cognitive Impairment: A Guide for Physicians]. М. 2019. (In Russ.).
 26. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Hietanen M. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1288-1294. <https://doi.org/10.1111/ene.12743>
 27. Меркин А.Г., Комаров А.Н., Кажин В.А., Динев Е.Н., Белоскурская О.П., Косяева С.В., Симолина Д.А., Аронов П.В., Бычкова А.С., Кезина Л.П., Никифоров И.А. Деменция и легкое когнитивное расстройство: дифференциальная оценка и терапия. *Фарматека*. 2014; 19: 13-17. Merkin AG, Komarov AN, Kazhin VA, Dinov EN, Beloskurskaya OP, Kosyaeva SV, Simolina DA, Aronov PV, Bychkova AS, Kezina LP, Nikiforov IA. Demenciya i legkoe kognitivnoe rasstrojstvo: differencial'naya ocenka i terapiya [Dementia and mild cognitive impairment: differential assessment and therapy]. *Farmateka*. 2014;19:13-17. (In Russ.).
 28. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. *Деменции*. Руководство для врачей. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013. Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. *Demencii*. Rukovodstvo dlya vrachej [Dementia: a guide for doctors]. 4th ed. М.: MEDpress-inform; 2013. (In Russ.).
 29. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.В., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:30-34. Zakharov VV, Vakhnina NV. Praktičeskie algoritmy vedeniya pacientov s kognitivnymi narusheniyami [Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments]. *Meditsinskij Sovet*. 2019;6:27-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-27-33>
 30. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. *Медицинский совет*. 2019;6:27-33. Zakharov VV, Vakhnina NV. Praktičeskie algoritmy vedeniya pacientov s kognitivnymi narusheniyami [Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments]. *Meditsinskij Sovet*. 2019;6:27-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-27-33>
 31. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., Ясаманова А.Н., Шуккин И.А., Колесникова Т.И. Церебральный инсульт. *Справочник поликлинического врача*. 2015;1:44-45. Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR, Yasamanova AN, Schukin IA, Kolesnikova TI. Cerebral'nyj insul't [Cerebral stroke]. *Spravočnik polikliničeskogo vracha*. 2015;1:44-45. (In Russ.).
 32. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. *Ишемический инсульт*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemičeskij insul't [Ischemic stroke]*. М.: Medical News Agency; 2012. (In Russ.).
 33. Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-1494. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.602615>
 34. Ковальчук В.В., Богатырева М.Д., Минуллин Т.И. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):101-105. Kovalchuk VV, Bogatyreva MD, Minullin TI. Sovremennye aspekty reabilitacii bol'nyh, perenessih insul't [Modern aspects of the rehabilitation of stroke patients]. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(6):101-105. (In Russ.).
 35. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Корягина Т.Д. Возможности когнитивного тренинга с использованием специализированных компьютерных программ у постинсультных больных. *Неврологический журнал*. 2014;1:20-24. Prokopenko SV, Mozheiko EYu, Koryagina TD. Vozmozhnosti kognitivnogo treninga s ispol'zovaniem specializirovannyh komp'yuternykh programm u postinsul'tnyh bol'nyh [Possibilities of cognitive training using specialized computer programs in post-stroke patients]. *Neurologičeskij Zhurnal*. 2014;1:20-24. (In Russ.).
 36. Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Савин А.А., Литвицкий П.Ф., Шишкина Л.В., Архипов В.В. Роль апоптотических факторов в повреждении нервной ткани и восстановлении ее функционирования после ишемического инсульта. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2017;14(2):156-163. Sergeeva SP, Erofeeva LM, Savin AA, Litvitsky PF, Shishkina LV, Arkhipov VV. Rol' apoptotičeskikh faktorov v povrezhdenii nervnoj tkani i vosstanovlenii ee funkcionirovaniya posle ishemičeskogo insul'ta [The role of apoptotic factors in damage to the nervous tissue and the restoration of its functioning after ischemic stroke]. *Vestnik Ural'skoj Medicinskoj Akademicheskoy Nauki*. 2017;14(2):156-163. (In Russ.).
 37. Яхно Н.Н., Боголепова А.Н., Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций. Глава 8: 244-257. В кн.: *Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению*. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. *Неврология*. Национальное руководство. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Yakhno NN, Bogolepova AN, Zakharov VV. Narushenie kognitivnyh funkcij [Cognitive impairment]. Chapter 8: 244-257. In: *Brain Diseases: From the Study of Mechanisms to Diagnosis and Treatment*. Ed. Guseva E.I., Ko-

- novalova A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. *Neurology*. National leadership. Volume 1. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
38. Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Основы современной нейрореабилитации. Глава 28 (28.3): 821–824. В кн.: *Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению*. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. *Неврология*. Национальное руководство. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. (In Russ.).
 39. Belyaeva IA, Martynov MYu, Gusev EI. Osnovy sovremennoy nejroreabilitatsii [Fundamentals of modern neurorehabilitation]. Chapter 28 (28.3): 821–824. In: *Brain Diseases: From the Study of Mechanisms to Diagnosis and Treatment*. Ed. Guseva E.I., Konovalova A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. *Neurology*. National leadership. Volume 1. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
 39. Кубряк О.В., Гроховский С.С., Исакова Е.В., Котов С.В. *Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты*. М: ИПЦ Маска; 2015.
 - Kubryak OV, Grokhovsky SS, Isakova EV, Kotov SV. *Biologicheskaya obratnaya svyaz' po opornoj reakcii: metodologiya i terapevtycheskie aspekty* [Biological feedback on the supporting reaction: methodology and therapeutic aspects]. M.: CPI Mask; 2015. (In Russ.).
 40. Баранцевич Е.Р., Ковальчук В.В., Овчинников Д.А., Стурова Ю.В. Современные возможности реабилитации пациентов после инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(2):206–217.
 - Varantsevich ER, Kovalchuk VV, Ovchinnikov DA, Sturova YuV. *Sovremennyye vozmozhnosti reabilitatsii pacientov posle insul'ta*. [Modern aspects of organization of rehabilitation in stroke patients]. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2015;21(2):206–217. (In Russ.).
 41. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В., Белопасова А.В., Пряников И.В. Нейропластичность и восстановление нарушенных функций поле инсульта. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019;1(2):32–36.
 - Kadykov AS, Shakhparonova NV, Belopasova AV, Pryanikov IV. *Nejroplastichnost' i vosstanovlenie narushennykh funktsij pole insul'ta* [Neuroplasticity and restoration of impaired functions of the stroke field]. *Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Medicina, Medicinskaya Reabilitatsiya*. 2019;1(2):32–36. (In Russ.).
 42. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Сосудистые когнитивные нарушения: диагностика и лечение. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2015;17(9):55–58.
 43. Щеглов Д.В., Конотопчик С.В., Чебанюк С.В., Свиридюк О.Е., Найда А.В., Пастушин А.А., Барканов А.В., Бортник И.Н., Загородний В.Н., Сидоренко Е.В., Носенко Н.Н., Коваленко А.П., Аль-Кашкиш И.И. Эволюция инвазивных и неинвазивных вмешательств при острой церебральной ишемии. *Эндovasкулярная нейроинтервенционная хирургия*. 2015;2(12):74–83.
 - Shcheglov DV, Konotopchik SV, Chebanyuk SV, Sviridyuk OE, Naida AV, Pastushin AA, Barkanov AV, Bortnik IN, Zagorodni VN, Sidorenko EV, Nosenko NN, Kovalenko AP, Al-Kashkish II. *Evolutsiya invazivnykh i neinvazivnykh vmeshatel'stv pri ostroj cerebral'noj ishemii* [The evolution of invasive and non-invasive interventions in acute cerebral ischemia]. *Endovaskulyarnaya Nejrorentgenokhirurgiya*. 2015;2(12):74–83. (In Russ.).
 44. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 2018;22:589–599. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
 45. Ritsner MS. (ed.) *Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders*. Springer-Verlag New York. 2010;663. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8553-5>
 46. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г., Петрова М.М., Можейко Е.Ю. Нейрорепарация: современные взгляды на проблему. *Фарматека*. 2014;13:24–28.
 - Prokopenko SV, Shanina EG, Petrova MM, Mozheiko EYu. *Nejroreparatsiya: sovremennyye vzglyady na problemu* [Neuroreparation: modern views on the problem]. *Farmateka*. 2014;13:24–28. (In Russ.).
 47. Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р., Яушева Л.М. Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(82):22–27.
 - Zhitkova YuV, Khasanova DR, Yausheva LM. *Lekarstvennaya terapiya i kognitivnoe stimulirovaniye u bol'nykh s postinsul'tnymi kognitivnymi narusheniyami* [Drug therapy and cognitive stimulation in patients with post-stroke cognitive impairment]. *Nevrologiya, Nejropsihiatriya, Psihosomatika*. 2014;6(82):22–27 (In Russ.).
 48. Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O'Carroll CM, Kheirbek MA, Burghardt NS, Fenton AA, Dranovsky A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*. 2011;472(7344):466–470. <https://doi.org/10.1038/nature09817>
 49. Ekdahl CT. Microglial activation — tuning and pruning adult neurogenesis. *Front Pharmacol*. 2012;3(41):1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00041>
 50. Гомазков О.А. *Нейрогенез как адаптивная функция мозга*. Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича. М. 2014.
 - Gomazkov OA. *Nejrogenez kak adaptivnaya funktsiya mozga* [Neurogenesis as an adaptive brain function]. Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich. M. 2014. (In Russ.).
 51. Turkheimer E. Three Laws of Behavior Genetics and What They Mean. *Current Directions in Psychological Science*. 2000;9:160–164. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00084>
 52. Бехтерева Н.П. *Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека*. Л.: Медицина; 1974.
 - Bekhtereva NP. *Nejrofiziologicheskie aspekty psichicheskoy deyatel'nosti cheloveka* [Neurophysiological aspects of human mental activity]. L.: Medicine; 1974. (In Russ.).
 53. Анохин К.В. *Психофизиология и молекулярная генетика мозга. Основы психофизиологии*. Под ред. Александрова Ю.И. СПб.: Питер; 2006.
 - Anokhin KV. *Psihofiziologiya i molekulyarnaya genetika mozga. Osnovy psihofiziologii* [Psychophysiology and molecular genetics of the brain. Fundamentals of Psychophysiology]. Under. ed. Alexandrova Yu.I. SPb.: Peter; 2006. (In Russ.). <https://www.cerebrum.ru/basis.php>
 54. Дубинин Н.П. (отв. ред.). *Системогенез и проблемы генетики мозга*. М.: Наука; 1983.
 - Dubinin NP. (ed.). *Sistemogenez i problemy genetiki mozga* [Systemogenesis and problems of brain genetics]. M.: Science; 1983. (In Russ.).
 55. Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней. *Вестник РАМН*. 2012;67(9):45–53.
 - Tiganov AS, Yurov YuB, Vorsanova SG, Yurov IYu. *Nestabil'nost' genoma golovnogo mozga: etiologiya, patogenez i novyye biologicheskiye markery psichicheskikh boleznej* [Brain genome instability: etiology, pathogenesis and new biological markers of mental illness]. *Vestnik RAMN*. 2012;67(9):45–53 (In Russ.).
 56. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006–1018. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)
 57. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752–759. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70221-0)
 58. Sun J-H, Tan L, Yu J-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Annals of Translational Medicine*. 2014;2(8):80(1–16). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05>
 59. Гришина Д.А., Захаров В.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):16–23.
 - Grishina DA, Zakharov VV. *Insul't i kognitivnyye narusheniya* [Stroke and cognitive impairment]. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2019;15(19):16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-16-23>
 60. Ковальчук В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;24:10–23.
 - Kovalchuk VV. *Osnovnyye teoreticheskiye i prakticheskiye aspekty nejroreabilitatsii* [The main theoretical and practical aspects of neurorehabilitation]. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;24:10–23 (In Russ.).
 61. Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Нестерин К.В. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Мысли, знания и опыт ведущих ученых-неврологов Санкт-Петербурга»*. 2017;19:62–73.
 - Kovalchuk VV, Gusev AO, Minnullin TI, Nesterin KV. *Reabilitatsiya pacientov posle insul'ta. Kriterii effektivnosti i faktory uspekha: rol' fizicheskoy, nejropsihologicheskoy i medikamentoznoj terapii* [Rehabilitation of patients after a stroke. Efficiency criteria and success factors: the role of physical, neuropsychological and drug therapy]. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya. Spetsvyпуск «Mysli, znaniya i opyt vedushchih uchennyh-nevrologov Sankt-Peterburga»*. 2017;19:62–73. (In Russ.).
 62. Griffiths MD. The therapeutic value of video games. In: Goldstein J., Raessens J. *Handbook of Computer Game Studies*. The MIT Press, Cambridge, MA; 2005;161–171.
 63. Griffiths MD, Kuss DJ, Ortiz de Gortari AB. Videogames as Therapy: An Updated Selective Review of the Medical and Psychological Literature. *International Journal of Privacy and Health Information Management (IJPHIM)*. 2017;5(2):71–96. <https://doi.org/10.4018/IJPHIM.2017070105>

64. Brunnstrom S, Lehmkuhl LD. Brunnstrom's Clinical *Kinesiology*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 6th Revised edition edition; 2012;575.
65. Петров К.Б., Иволина Н.А. Эффективность и безопасность лечения пациента с поясничной болью. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):96-100. Petrov KB, Ivonina NA. Effektivnost' i bezopasnost' lecheniya pacienta s poynasничной bol'yu. [Author's methods of kinesiotherapy in neurorehabilitation (lecture)]. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):96-100. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.2.96-100
66. Власова Д.Ю., Карпов С.М., Седакова Л.В. Нарушение когнитивных функций у больных в постинсультном периоде. *Журнал Успехи современного естествознания*. 2013;9:126-127. Vlasova DYu, Karpov SM, Sedakova LV. Narushenie kognitivnykh funktsij u bol'nyh v postinsul'tnom periode [Cognitive impairment in patients in the post-stroke period]. *Zhurnal Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2013;9:126-127. (In Russ.).
67. Макаров А.О., Ефимова М.Ю., Иванов А.Ю., Иванова Н.Е., Карягина М.В., Терешин А.Е., Вязгина Е.М., Решетин Д.А. Результаты когнитивной реабилитации пациентов пожилого возраста, перенесших первичный и повторный ишемический инсульт. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5. Makarov AO, Efimova MYu, Ivanov AYu, Ivanova NE, Karyagina MV, Tereshin AE, Vyazgina EM, Reshetin DA. [Results of cognitive rehabilitation of elderly patients who underwent primary and repeated ischemic stroke]. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016;5. (In Russ.). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25178>
68. Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Дорогинина А.Ю., Рачин А.П. Хроническая ишемия головного мозга — от правильной диагностики к адекватной терапии. *PMJ*. 2015;23(12):694-698. Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Doroginina AYu, Rachin AP. Hronicheskaya ishemiya golovного mozga — ot pravil'noj diagnostiki k adekvatnoj terapii [Chronic cerebral ischemia — from proper diagnosis to adequate therapy]. *Russian Medical Journal*. 2015;23(12):694-698. (In Russ.).
69. Рачин А.П., Нувахова М.Б., Тынтерова А.М., Рачин С.А. Нейропептидная терапия когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии головного мозга. *PMJ. Медицинское Обозрение*. 2019;3(4-2):87-90. Rachin AP, Nuvakhova MB, Tynterova AM, Rachin SA. Neuropeptidnaya terapiya kognitivnykh rasstrojstv na fone hronicheskoy ishemii golovного mozga [Neuropeptide therapy of cognitive disorders against the background of chronic cerebral ischemia]. *Russian Medical Journal. Medicinskoe Obzrenie*. 2019;3(4-2):87-90. (In Russ.).
70. *Неврология*. Национальное руководство. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018;1880. *Neurology*. National leadership. Ed. Guseva E.I., Konovalova A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. M.: GEOTAR-Media; 2018;1:880. (In Russ.).
71. Pérez CG, Sävborg M, Pählman U, Cederfeldt M, Knopp E, Nordlund A, Tarkowski E. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011;26(6):622-629. <https://doi.org/10.1002/gps.2573>
72. Рачин А.П., Датий А.В., Айрапетова Н.С., Кияткин В.А., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Кузюкова А.А., Воропаев А.А., Тарасова Л.Ю. *Персонализированные программы нейрореабилитации (результаты собственных исследований)*. Монография. М. 2019. Rachin AP, Datii AV, Ayrapetova NS, Kiyatkin VA, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, Kuzyukova AA, Voropaev AA, Tarasova LYu. *Personalizirovannye programmy nejroreabilitacii (rezul'taty sobstvennykh issledovanij)* [Personalized neurorehabilitation programs (results of our own research)]. Monograph. M. 2019. (In Russ.).
73. Рачин А.П., Нувахова М.Б., Выговская С.Н., Кончугова Т.В., Кузюкова А.А., Одарушенко О.И. *Способ медицинской реабилитации пациентов трудоспособного возраста в раннем и позднем восстановительных периодах ишемического инсульта*. Патент РФ, №2714213 С1, 2019. <https://patenton.ru/patent/RU2714213C1> Rachin AP, Nuvakhova MB, Vygovskaya SN, Konchugova TV, Kuzyukova AA, Odarushchenko OI. *Sposob medicinskoj reabilitacii pacientov trudospobного возраста v ranem i pozdнем vosstanovitel'nykh periodah ishemicheskogo insul'ta* [Method of medical rehabilitation of working age patients in the early and late recovery periods of ischemic stroke]. Patent RF, no. 2714213 C1, 2019. <https://patenton.ru/patent/RU2714213C1>

Поступила 03.08.2020

Received 03.08.2020

Принята к печати 29.10.2020

Accepted 29.10.2020

Валидация русскоязычной версии шкалы Фугл-Мейера для оценки состояния пациентов с постинсультным парезом

© Н.А. СУПОНЕВА¹, Д.Г. ЮСУПОВА¹, А.А. ЗИМИН¹, А.А. РИМКЕВИЧУС¹, Д.А. МЕЛЬЧЕНКО²,
К.А. ИЛЬИНА³, Е.С. ЖИРОВА¹, А.С. ТАРАТУХИНА¹, А.Б. ЗАЙЦЕВ⁴, А.С. КЛОЧКОВ¹, Р.Х. ЛЮКМАНОВ¹,
А.М. КОТОВ-СМОЛЕНСКИЙ¹, А.Е. ХИЖНИКОВА¹, Г.А. ГАТИНА⁵, М.А. КУТЛУБАЕВ⁶, М.А. ПИРАДОВ¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа, Россия

Резюме

Цель исследования. Лингвокультурная адаптация шкалы оценки физического состояния Фугл-Мейера (Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance).

Материал и методы. В исследование по оценке психометрических свойств разработанной русскоязычной версии было включено 53 пациента, перенесших нарушение мозгового кровообращения с развитием гемипареза различной степени выраженности. Все пациенты были осмотрены дважды: в первый день поступления и через 14 дней после лечебно-восстановительных мероприятий. С учетом языковых и культурных особенностей подготовлена русскоязычная версия шкалы оценки физического состояния Фугл-Мейера.

Результаты и заключение. Данные, полученные при оценке психометрических свойств русскоязычной шкалы, отражают высокую степень ее содержательной валидности, надежности и чувствительности. Разработанная валидированная русскоязычная версия шкалы Фугл-Мейера является инструментом, рекомендованным врачами-неврологами и реабилитологами как в повседневной практике, так и при проведении клинических исследований с участием пациентов с постинсультным парезом. В ходе исследования были получены данные, свидетельствующие о необходимости предварительной подготовки (обучения, тренинга) специалистов, проводящих оценку больных с постинсультным гемипарезом с использованием шкалы Фугл-Мейера.

Ключевые слова: валидация, шкала Фугл-Мейера, инсульт, постинсультный парез, психометрические свойства, объективная оценка, русскоязычная официальная версия.

Информация об авторах:

Супонева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Юсупова Д.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Зимин А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

Римкевичус А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>

Мельченко Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8980-9855>

Ильина К.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>

Жирова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1706-089X>

Таратухина А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5470-1211>

Зайцев А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Клочков А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4730-3338>

Люкманов Р.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Котов-Смоленский А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-2738-9939>

Хижникова А.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>

Гатина Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8717-7305>

Кутлубаев М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Пирадов М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Автор, ответственный за переписку: Люкманов Роман Харисович — e-mail: xarisovich@gmail.com

Как цитировать:

Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Римкевичус А.А., Мельченко Д.А., Ильина К.А., Жирова Е.С., Таратухина А.С., Зайцев А.Б., Клочков А.С., Люкманов Р.Х., Котов-Смоленский А.М., Хижникова А.Е., Гатина Г.А., Кутлубаев М.А., Пирадов М.А. Валидация русскоязычной версии шкалы Фугл-Мейера для оценки состояния пациентов с постинсультным парезом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8 вып. 2):86–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108286>

Validation of the Russian version of the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance for assessment of patients with post-stroke paresis

© N.A. SUPONEVA¹, D.G. YUSUPOVA¹, A.A. ZIMIN¹, A.A. RIMKEVICHUS¹, D.A. MELCHENKO², K.A. ILYINA³, E.S. ZHIROVA¹, A.S. TARATUKHINA¹, A.B. ZAITSEV⁴, A.S. KLOCHKOV¹, R.KH. LYUKMANOV¹, A.M. KOTOV-SMOLENSKY¹, A.E. KHIZHNIKOVA¹, G.A. GATINA⁵, M.A. KUTLUBAEV⁶, M.A. PIRADOV¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia;

⁶Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Objective. To perform linguistic and cultural adaptation of the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance.

Materials and methods. The study for assessment of psychometric properties included 53 post-stroke patients with neurological deficit presented by hemiparesis of different severity. The patients were assessed twice: at admission and after 14 days of treatment and rehabilitation procedures. The Russian version of the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance was developed with consideration of language and cultural characteristics.

Results and conclusion. Results of assessment of psychometric properties of the Russian-language version show its high validity, reliability and sensitivity. The developed Russian-language version of Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance is recommended for using by neurologists and rehabilitation specialists both in everyday clinical practice and in clinical studies of patients with post-stroke paresis. The results obtained in the study show necessity for pre-training of specialists who perform assessment of patients with post-stroke paresis using the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance.

Keywords: validation, Fugl-Meyer Assessment scale, stroke, poststroke paresis, psychometric properties, objective assessment, official Russian-language version.

Information about the authors

Suponeva N.A — <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Yusupova D.G. — <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Zimin A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

Rimkevichus A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>

Melchenko D.A — <https://orcid.org/0000-0002-8980-9855>

Ilyina K.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>

Zhirova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1706-089X>

Taratukhina A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5470-1211>

Zaitsev A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Klochkov A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4730-3338>

Lyukmanov R.Kh. — <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Kotov-Smolensky A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-2738-9939>

Khizhnikova A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>

Gatina G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8717-7305>

Kutlubaev M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Piradov MA. — <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Corresponding author: Lyukmanov R.Kh. — e-mail: xarisovich@gmail.com

To cite this article:

Suponeva NA, Yusupova DG, Zimin AA, Rimkevichus AA, Melchenko DA, Ilyina KA, Zhirova ES, Taratukhina AS, Zaitsev AB, Klochkov AS, Lyukmanov RKh, Kotov-Smolensky AM, Khizhnikova AE, Gatina GA, Kutlubaev MA, Piradov MA. Validation of the Russian version of the Fugl-Meyer Assessment of Physical Performance for assessment of patients with post-stroke paresis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8 vyp 2):86–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108286>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой современного общества, что обусловлено их долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, ЦВЗ занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39%), при этом доля острых нарушений мозгового

кровообращения (ОНМК) в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. В острый период инсульта летальность достигает 35%, и к первому году с момента развития заболевания умирает около половины пациентов. Согласно официальным данным статистики, на долю нарушений мозгового кровообращения (НМК) приходится 45% всех случаев инвалидности. Около 31% пациентов, перенесших инсульт, требуют посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить, а к прежнему

образу жизни могут вернуться не более 15—20%. При этом значительная доля приходится на людей молодого возраста: 14% пациентов с инсультом в возрасте до 45 лет. В связи с этим в современной неврологии крайне актуальной остается проблема эффективного использования современных возможностей реабилитации для восстановления утраченных двигательных функций в результате повреждения ЦНС и, в частности, после инсульта [2, 3].

Для разработки индивидуальной программы реабилитации с корректным определением целей лечения пациента важна правильная оценка динамики восстановления и эффективности проводимых реабилитационных мероприятий. Для объективизации наблюдаемых изменений в двигательном статусе пациента широкое распространение получили международные шкалы и опросники [4]. В 1975 г. Акселем Фугл-Мейером и соавт. была разработана шкала по оценке физического состояния пациентов. Руководствуясь работами Thomas E. Twitchell и Signe Brunnström, был создан инструмент для количественной оценки неврологического дефицита у пациентов с постинсультным гемипарезом [5—7].

Актуальная версия шкалы Фугл-Мейера (ШФМ) позволяет определить нарушение моторной функции (рефлекторной активности, полноты объема активных и пассивных движений), чувствительности (поверхностной, глубокой и возникновение боли при пассивных движениях в суставах верхних и нижних конечностей) и координаторной сферы. Кроме того, возможна качественная оценка компонентов изолированных движений и в рамках патологической синергии, с определением выраженности и стойкости. Оценка каждого элемента производится по 3-балльной системе (от 0 до 2 баллов). Максимально можно набрать 226 баллов, из них по общей активной двигательной функции — 100 баллов, по координаторной сфере — 14 баллов, по болевой и проприоцептивной чувствительности — 24 балла, по пассивным движениям и возникновению болезненности при их выполнении — по 44 балла соответственно. С помощью такой подробной оценки стало возможным производить количественную интерпретацию движений и объективизировать динамику двигательного восстановления [8].

Перед применением такого рода диагностических инструментов в русскоязычной популяции необходимым условием является проведение процедуры валидации. В России в течение последних 15 лет развивается практика валидации шкал и опросников, однако наибольшее распространение они получили в области онкологии, ревматологии, травматологии [9—12]. В неврологии и нейрореабилитации это направление получило развитие лишь в последние годы [13—15].

Цель нашей работы — лингвокультурная адаптация ШФМ с последующей оценкой психометрических свойств разработанной русскоязычной версии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период с октября 2017 по май 2018 г. с участием 53 взрослых пациентов, перенесших НМК с развитием гемипареза. Критериями невключения были другие сопутствующие неврологические заболевания: перенесенные черепно-мозговые травмы; скелетно-мышечные нарушения; когнитивный дефицит, препятствующий взаимопониманию; наличие апраксии, а также были исключены

пациенты с неопластическим синдромом. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $54,3 \pm 14$ лет. Распределение по полу было равномерным: 25 мужчин и 28 женщин. У 44 пациентов был ишемический инсульт, у 9 — геморрагический.

Лингвокультурная адаптация включала в себя прямой и обратный перевод. Все полученные переводные версии прошли через заседания экспертных комиссий с участием медицинских переводчиков, врачей-неврологов и нейрореабилитологов.

После формирования финальной русскоязычной версии оценивались следующие психометрические свойства инструмента: надежность, чувствительность и валидность. Оценку психометрических свойств проводили два опытных врача, владеющих методикой обследования по ШФМ. Для удобства описания результатов первый врач был обозначен как «А», второй — «В», а исследования, проведенные врачами, обозначались соответственно хронологическому порядку: «А₁» — первое обследование первым врачом, «В₁» — первое обследование вторым врачом, «А₂» — второе обследование первым врачом и «А₃» — третье обследование первым врачом. При госпитализации каждый пациент был осмотрен первым исследователем дважды с 20-минутным перерывом и вторым исследователем однократно. Чувствительность шкалы к изменениям была оценена спустя 2 недели лечения и реабилитационных мероприятий с момента поступления в стационар. Содержательная валидность изучена методом экспертной оценки.

Лечебно-восстановительные мероприятия для пациентов, участвовавших в исследовании, включали медикаментозную терапию и индивидуально подобранные реабилитационные процедуры: занятия лечебной физической культурой, медицинский массаж, различные виды механотерапии (в соответствии с характером двигательных нарушений), баланс-терапию, использование технологий виртуальной реальности, физиотерапевтические процедуры (электростимуляция, магнитотерапия).

При статистическом анализе данных определение объема репрезентативной выборки проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [16]. Полученные до лечения и после него данные соответствовали нормальному распределению, что позволило использовать параметрические методы статистического анализа. При исследовании психометрических параметров шкалы применялись следующие методы статистического анализа данных: воспроизводимость шкалы оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона; внутреннюю и межэкспертную согласованность — использованием коэффициентов альфы Кронбаха (α) и каппы Коэна (κ) соответственно; чувствительность — оценкой t -критерия для связанных выборок. Во всех случаях проверки гипотез значимым уровнем различий считался $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение

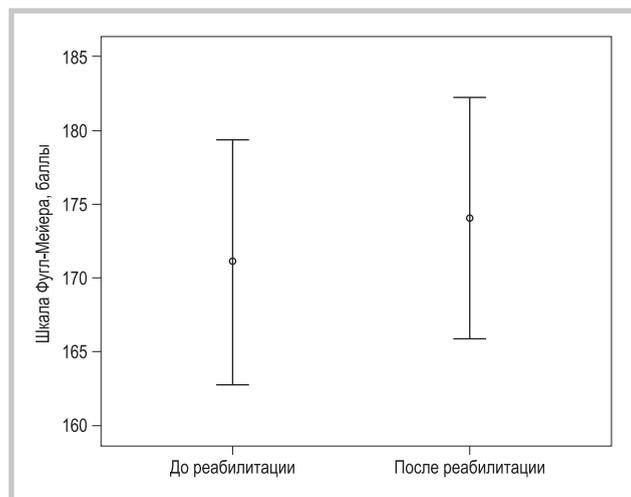
На первом этапе (лингвокультурная адаптация) двумя медицинскими переводчиками был выполнен перевод оригинальной шкалы с последующим анализом и совмещением полученных вариантов перевода. В результате была создана промежуточная русскоязычная версия шкалы, которая затем была подвергнута обратному переводу носителем английского языка с профильным медицин-

ским образованием. Полученная версия шкалы была об-суждена на заседании экспертной комиссии, после чего разработанная версия была подвергнута пилотному тести-рованию на небольшой выборке пациентов ($n=15$). Вви-ду возникших разночтений интерпретации формулировок при работе с данной выборкой пациентов было проведе-но повторное заседание экспертной комиссии, на кото-ром внесены коррективы и комментарии. В итоге бы-ла утверждена финальная русскоязычная версия ШФМ, которая использовалась на основной группе пациентов в исследовании.

Финальная валидированная версия ШФМ представлена на сайте Центра валидации международных шкал и опрос-ников ФГБНУ НЦН (<https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov>).



При оценке психометрических свойств русскоязычной версии ШФМ получены следующие результаты: коэффициент корреляции Пирсона (r), отражающий ретестовую надежность (A_1-A_2), составил $r=1$ ($p<0,0001$), что говорит о полной идентичности повторных оценок пациентов. Это



Динамика общего балла по ШФМ до и после реабилитации.
Score dynamics assessed by FM before and after rehabilitation.

Психометрические показатели русскоязычной версии ШФМ Psychometric properties of russian language version of FM-scale

Параметр	Элемент параметра	Метод оценки	Пороговое значение критерия/ p	Результат	
				критерий	p
Надежность	Ретестовая (A_1-A_2)	Корреляция по Пирсону	0,8 и более	1	0,0001
	Внутренняя согласованность (A_1)	Альфа Кронбаха	0,8 и более	0,88	0,001
	Межэкспертная согласованность (A_1-B_1)	Каппа Коэна	0,7 и более	0,71	0,001
Чувствительность	Чувствительность (A_1-A_3)	t -критерий	p менее 0,05	6,24	0,0001
Валидность	Содержательная валидность	Экспертная оценка	Нет	Не подлежит количе-ственной оценке	

подтверждает устойчивость русскоязычной версии ШФМ к ошибкам, связанным с фактором времени, поскольку по прошествии контрольного интервала времени (120 минут) оценки по ШФМ значимо не изменились.

Оценка внутренней согласованности шкалы показала, что значение коэффициента альфы Кронбаха составило $\alpha=0,88$ ($p<0,001$), доказав таким образом ее очень высокий уровень. Качественной характеристикой внутренней согласованности шкалы является однородность оценок, то есть взаимная близость каждого из 19 ее пунктов. Однородность оценок исследуют путем последовательного удаления каждого из пунктов шкалы, показывающего изменения коэффициента альфы Кронбаха при таком удалении. Эта процедура показала высокую однородность пунктов шкалы, поскольку диапазон значений коэффициента альфы Кронбаха при последовательном удалении каждого из пунктов шкалы составил $\Delta=0,041$ ($\alpha=0,836-0,877$).

Исследование межэкспертной согласованности (A_1-B_1) выявило, что коэффициент каппа Коэна составляет $\kappa=0,78$ ($p<0,001$), что соответствует требованиям к данному параметру.

При оценке содержательной валидности выявлено, что все пункты шкалы соответствуют заложенному в них смысловому компоненту.

Для оценки чувствительности была использована гипотеза о том, что в результате восстановительных мероприятий физическое состояние пациентов улучшилось и, соответственно, увеличилось количество баллов по ШФМ (различия в оценках считались достоверными при $p<0,05$).

Расчеты для связанных выборок показали достоверность различий (t -критерий; $p<0,0001$) между оценками до реабилитации и после нее, что говорит о высокой чувствительности ШФМ и подтверждает ее способность выявлять изменения физического состояния пациентов. Динамика общего балла по ШФМ до и после реабилитации, отражающая ее чувствительность, представлена на рисунке.

Обобщенные данные, отражающие психометрические показатели русскоязычной версии ШФМ, представлены в таблице.

Обсуждение

В данной работе были выполнены все необходимые этапы валидации для ШФМ. На первом этапе была успешно проведена лингвокультурная адаптация. На втором этапе выполнена оценка психометрических свойств разработанной русскоязычной версии. Полученные результаты отражают высокую степень надежности: при оцен-

ке воспроизводимости и внутреннего постоянства была показана высокая устойчивость шкалы к различиям при индивидуальных способах оценки двумя независимыми исследователями и к временным колебаниям. В результате экспертной оценки был подтвержден высокий уровень содержательной валидности. В процессе осмотра пациентов с использованием ШФМ с интервалом в 2 недели полученные результаты подтвердили достоверные показатели чувствительности.

В ходе исследования было выявлено, что в связи со сложностью интерпретации определенных пунктов шкалы, а также при неточном прочтении критериев оценки в результате осмотра могут возникнуть существенные различия трактовки результатов, что свидетельствует о важности предварительной подготовки специалиста к осмотру пациента с использованием ШФМ. Трудности, возникшие в процессе выполнения лингвокультурной адаптации и потребовавшие проведения нескольких заседаний экспертной комиссии с привлечением большего числа экс-

пертов-неврологов и нейрореабилитологов, подчеркивают важность проведения валидации для шкал и опросников в неврологии и реабилитации.

Заключение

В результате проведенного исследования подготовлена русскоязычная версия ШФМ. Опубликованная в данной статье версия прошла процедуру валидации и может быть рекомендована для применения в работе с русскоязычными пациентами врачами-неврологами и реабилитологами как в повседневной практике, так и при проведении клинических исследований. В ходе работы получены данные, свидетельствующие о необходимости предварительной подготовки (обучения, тренинга) специалистов, проводящих оценку больных с постинсультным гемипарезом с использованием ШФМ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38:2:208-211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
- Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашиян М.М. *Инсульт: Пошаговая инструкция.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Ссылка активна на 29.09.20. Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashjan MM. *Insult: poshagovaya instrukciya.* М.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.). <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/01/str.pdf?download=1>
- Столярова Л.Г., Ткачева Г.Р. *Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами.* М.: Медицина; 1978. Stolyarova LG, Tkacheva GR. *Reabilitatsiya bolnykh s postinsultnymi dvigatelnyimi rasstroystvami.* М.: Meditsina; 1978. (In Russ.).
- Белова А.Н. *Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии.* 3-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина; 2018. Belova AN. *Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neyrokhirurgii.* 3-ye izd., pererab. i dop. М.: Prakticheskaya meditsina; 2018. (In Russ.).
- Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain.* 1951;74:443-480. <https://doi.org/10.1093/brain/74.4.443>
- Brunnström S. Movement Therapy in Hemiplegia: A Neurophysiological Approach. *Michigan.* 2008.
- Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. A method for evolution of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7:13-31.
- Bowling A. *Measuring Health: a review of quality of life measurement scales.* Open University Press: Philadelphia; 1997;2:160. <https://archive.org/details/measuringhealthr0002bowl>
- Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.М. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2003;2. Amirdzhanova VN, Kojlubayeva GM. Life quality assessment methodology in rheumatologist's practice. *Nauchno-Prakticheskaja Revmatologija.* 2003;2. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-773>
- Комелягина Е.Ю., Уварова О.М., Анциферов М.Б. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни у больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. *Сахарный диабет.* 2014;2:56-65. Komeljagina EYu, Uvarova OM, Anciferov MB. Russian-language version of the questionnaire for assessing the quality of life in patients with peripheral polyneuropathy: validation and application prospects. *Saharnyj Diabet.* 2014;2:56-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-162-164>
- Калядина С.А., Иванова М.О., Успенская О.С. Валидация русских версий опросников для оценки симптомов у онкологических больных: краткого опросника боли (BPI-R), краткого опросника слабости (BFI-R) и опросника оценки основных симптомов (MDASI-R). *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни.* 2004;3-4:37-44. Kaljadina SA, Ivanova MO, Uspenskaja OS. Validation of Russian versions of questionnaires for assessing symptoms in cancer patients: brief pain inventory (BPI-R), brief fatigue inventory (BFI-R), Anderson symptom inventory (MDASI-R). *Vestnik Mezhnacional'nogo Centra Issledovanija Kachestva Zhizni.* 2004;3-4:37-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201681217-22>
- Чернышева Т.В., Багирова Г.Г. Валидация русскоязычных версий опросников у больных с синдромом боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология.* 2005;4:24-33. Ссылка активна на 29.09.20. Chernysheva TV, Bagirova GG. Validation of Russian versions of questionnaires in patients with low back pain syndrome. *Nauchno-Prakticheskaja Revmatologija.* 2005;4:24-33. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/validatsiya-russkoyazychnyh-versiy-oprosnikov>
- Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Bennett M., Белова Н.В., Чететкин А.О., Гуша А.О., Гатина Г.А., Полежаева Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2018;8(3):43-50. Jusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zajcev AB, Bennett M, Belova NV, Chechetkin AO, Guscha AO, Gatina GA, Polekhina NV, Bundhun P, Aschrafov VM, Piradov MA. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) in Russia. *Nervno-Myshechnye Bolezni.* 2018;8(3):43-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50>
- Iazeva EG, Legostaeva LA, Zimin AA, Sergeev DV, Domashenko MA, Samorukov VY, Yusupova DG, Ryabinkina JV, Suponeva NA, Piradov MA, Bodien YG, Giacino JT. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury.* 2019;33:2:218-225. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191017>
- Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Белова Н.В., Чететкин А.О., Гуша А.О., Гатина Г.А., Полежаева Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2018;8(1):38-45. Jusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zajcev AB, Belova NV, Chechjotkin AO, Guscha AO, Gatina GA, Polekhina NV, Bundhun P, Aschrafov VM. Validatsija Bostonskogo oprosnika po ocenke karpal'nogo tunnel'nogo sindroma (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) v Rossii. *Nervno-Myshechnye Bolezni.* 2018;8(1):38-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-1-38-45>
- Kadam P, Bhalerao S. Sample size calculation. *International Journal of Ayurveda Research.* 2010;1:55-57. <https://doi.org/10.4103/0974-7788.59946>

Поступила 30.10.2020

Received 30.10.2020

Принята к печати 02.11.2020

Accepted 02.11.2021

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1,1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.



МУЛЬТИСЕНСОРНЫЙ ТРЕНАЖЕР ПАССИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОГО
СТЕРЕОТИПА ХОДЬБЫ

АКТИВИЗАЦИЯ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

КОРРЕКЦИЯ ОПТИКО-
ПРОСТРАНСТВЕННЫХ
И КООРДИНАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

АДАПТАЦИЯ К ВЕРТИКАЛЬНОМУ
ПОЛОЖЕНИЮ



реклама



МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

🧠 Референтный (оригинальный) препарат²

🧠 Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5, 7, 8}

🧠 Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев^{6, 7, 8, 9}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РГ-РУ) от 03.06.2020 г. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rostminzdrav.ru, на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018 г.; письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018 г.; письмо № 7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ от 07.04.2020 г. 3. Погорельный В.Е., Арьют А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Вольфенгем экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РГ-РУ) от 03.06.2020 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РГ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Чукурова Е.И., Чукурова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни* за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-Н (000066) - (РГ-РУ) от 03.06.2020 г.

Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛП-Н (000086) - (РГ-РУ) от 30.10.2020 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № ЛП-Н (000107) - (РГ-РУ) от 29.12.2020 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФ»

