

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Танашян М.М. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Александров А.В. — д.м.н., проф., *Научный центр здоровья Университета Теннесси (Мемфис, США)*

Богданов Э.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Зельман В.Л. — проф., *иностр. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)*

Кадыхов А.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Лукианов С.А. — д.б.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Мушина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)*

Одинак М.М. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)*

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Рейлман Р. — проф., *Институт Джорджа Хантингтона (Мюнстер, Германия)*

Ружичка Э. — проф., *Карлов университет в Праге (Прага, Чехия)*

Салмина А.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Селихова М.В. — д.м.н., *Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания)*

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Супонова Н.А. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., *иностр. член РАН, Оклендский технологический университет (Окленд, Новая Зеландия)*

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Власов П.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Тригорьев А.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва, Россия)*

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Карабань И.Н. — д.м.н., проф., *ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Кузнецова С.М. — д.м.н., проф., *член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Лимборская С.А. — д.б.н., проф., *ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва, Россия)*

Лихачев С.А. — д.м.н., проф., *ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь)*

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Лядов К.В. — д.м.н., проф., *акад. РАН, Медицинский кластер МЕДСИ (Москва, Россия)*

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., *Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)*

Машин В.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)*

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)*

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)*

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., *ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН (Санкт-Петербург, Россия)*

Федин А.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Хаспеков Л.Г. — д.б.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Черникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology
Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

Том 15 № 1 2021
www.annaly-nevrologii.com

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: +7 (916) 691-92-65, верстка: А.А. Виноградова, редактор: М.И. Лаптева, технический редактор: С.М. Сосновская.

Адрес издательства: Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, www.soveropress.ru

Адрес редакции: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

Решением президиума ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Инструкция для авторов размещена на сайте www.annaly-nevrologii.com.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж неограничен.

Журнал включен в международную реферативную базу данных Scopus, базу данных РИНЦ, систему Science Index. Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й стр. обложки: рис. 1, В, С к статье В.М. Тюрникова и соавт. (стр. 89).

EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. – PhD (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleksandrov A.V. – Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

Bogdanov E.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Feigin V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. Memb. of RAS, Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Gusev Ye.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Kadykov A.S. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Luk'yanov S.A. – Prof., Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Mukhina I.V. – Prof., D. Sci. (Biol.), Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Odinak M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Pronin I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Reilmann R. – Prof., MD, George Huntington Institute, Technology Park Muenster (Muenster, Germany)

Rüzička E. – Prof., MD, DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. – Prof., D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Selikhova M.V. – D. Sci. (Med.), UCL Institute of Neurology (London, UK)

Skebitskiy V.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Suponeva N.A. – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zelman V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. Memb. of RAS, University of Southern California (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Bogolepova I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chernikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Fedin A.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Institute of Biomedical Problems (Moscow, Russia)

Ivanova G. Ye. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Ismagilov M.F. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Karaban' I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Khaspekov L.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kuznetsova S.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of NAMS of Ukraine, D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Likhachev S.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Likhterman L.B. – Prof., D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limborskaya S.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

Manvelyan O.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia)

Mashin V.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Pilipenko P.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Prokopenko S.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Skoromets A.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Varakin Yu.Ya. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. – Prof., D. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ Annals of Clinical and Experimental Neurology Annaly Klinicheskoy i Experimental'noy Nevrologii

Volume 15 No. 1 2021
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: +7 (916) 691-92-65, makeup manager: A.A. Vinogradova, editor: M.I. Lapteva, technical editor: S.M. Sosnovskaya.

Publishing House: 4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. www.sovereignpress.ru

Editorial Office: Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80. Phone: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

The journal is registered with the Russian Federal Surveillance Service for Compliance with the Legislation in Mass Media and Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at www.annaly-nevrologii.com.

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, unlimited circulation.

The journal is included into international scientometric database Scopus, the database of RSCI, the Science Index.

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 11878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: Figure 1, B, C from the article V.M. Tyurnikov et al. (p. 89).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: тактика ведения пациентов 5
Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Максимова М.Ю., Тапашян М.М., Данилова М.С., Древал М.В.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Динамика госпитальной летальности при инсульте и факторы, повлиявшие на ее снижение в странах Евросоюза, Ближнего Востока, в Америке, Канаде, Эфиопии и Китае 13
Вознок И.А., Морозова Е.М., Прохорова М.В.
 ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Влияние модифицируемых факторов риска инсульта на результаты системной тромболитической терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта 21
Котов С.В., Исакова Е.В., Колчу И.Г., Белкина С.Н.
 БУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Влияет ли пол на клинические характеристики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 45–74 лет? 32
Максимова М.Ю., Айрапетова А.С.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Исследование диагностической значимости тяжёлых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости при коковом амиотрофическом склерозе 43
Влазькина А.В., Назаров В.Д., Краснов В.С., Королёва Е.И., Федорова П.А., Мошникова А.Н., Мазинг А.В., Лапин С.В., Эмануэль В.Л., Руденко Д.И., Стучевская Ф.Р., Затаковенко С.М., Павлова Т.А., Алексеева Т.М., Голдобин В.В.
 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия; ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Фундаментальная неврология

Влияние реактивной глии Бергмана на кратковременную синаптическую пластичность в моделях Атаксин-1 51
Шуваев А.Н., Белозор О.С., Можей О.И., Яковлева Д.А., Шуваев А.Н., Смольникова М.В., Пожиленкова Е.А., Каспаров С., Салмин В.В., Салмина А.Б.
 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет», Калининград, Россия; ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия; Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия; Университет Бристоль, Бристоль, Великобритания

Одарённость и цитоархитектоника префронтальной коры мозга выдающегося учёного-физиолога И.П. Павлова 59
Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Ингибирование активности ABCB1-белка при нарушении мозгового кровообращения может повысить эффективность фармакотерапии 65
Черных И.В., Шулькин А.В., Правкин С.К., Гацаного М.В., Якушева Е.Н.
 ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Рязань, Россия

Научный обзор

Сравнение результатов хирургического и консервативного лечения больных с супратенториальными гипертензивными внутримозговыми гематомами. Новый взгляд на известные ранее рандомизированные исследования 71
Годков И.М., Дашьян В.Г.
 ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Технологии

Первый опыт использования отечественного стент-ретривера при проведении тромбэкстракции пациентам с ишемическим инсультом в реальной клинической практике 80
Грачёв Н.И., Малаев Д.У., Андреев М.Н., Требушат Д.В., Сыровнев Г.И., Лоскутников М.А., Вакин Т.М., Константинов В.И., Домашенко М.А.
 ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Россия; ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; ГК «Ангиолайн», р.л. Кольцово, Новосибирская обл., Россия; АНО «Центральная клиническая медико-санитарная часть», Магнитогорск, Россия

Клинический разбор

Результаты чрескожной ризотомии при тригеминальной невралгии у больных с рассеянным склерозом 89
Тюрников В.М., Аскарлова Л.Ш., Трифонова О.В., Захарова М.Н., Гуца А.О.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Internal carotid and vertebral artery dissection: an approach to patient management 5
Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M., Danilova M.S., Drevai M.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Changes in the in-hospital mortality due to stroke and factors affecting its reduction in the European Union, Middle East, USA, Canada, Ethiopia, and China 13
Vozniuk I.A., Morozova E.M., Prokhorova M.V.
S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Saint Petersburg I.I. Dzhaneldze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

The effect of modifiable stroke risk factors on systemic thrombolytic therapy in patients with acute stroke 21
Kotov S.V., Isakova E.V., Kolchu I.G., Belkina S.N.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Does gender influence the clinical characteristics of ischaemic stroke in patients aged 45–74 years? 32
Maksimova M.Yu., Airapetova A.S.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The diagnostic significance of neurofilament heavy chains in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis 43
Vladykina A.V., Nazarov V.D., Krasnov V.S., Koroleva E.I., Fedorova P.A., Moshnikova A.N., Mazing A.V., Lapin S.V., Emanuel V.L., Rudenko D.I., Stuchevskaya F.R., Zatakovenko S.M., Pavlova T.A., Alekseeva T.M., Goldobin V.V.
Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia; Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Fundamental neurology

The effect of reactive Bergmann glia on short-term synaptic plasticity in cerebellar neurodegenerative models, caused by chronic activation of ChR2 and expression of the mutant ataxin-1 51
Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozjei O.I., Yakovleva D.A., Shuvaev A.N., Smolnikova M.V., Pozhilenkova E.A., Kasparov S., Salmin V.V., Salmina A.B.
Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia; Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia; University of Bristol, Bristol, United Kingdom

Giftedness and cytoarchitecture of the prefrontal cortex of the incredible scientist and physiologist I.P. Pavlov 59
Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Bogolepova I.N., Malofeeva L.I., Agapov P.A., Malofeeva I.G.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Inhibition of ABCB1 activity in cerebrovascular disease may increase pharmacotherapy effectiveness 65
Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Pravkin S.K., Gatsanoga M.V., Yakusheva E.N.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Reviews

Comparing the results of surgical and conservative treatment of patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage. A new look at previously known randomized studies 71
Godkov I.M., Dashyan V.G.
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Technologies

The first clinical use of a Russian stent retriever during thrombectomy in patients with ischaemic stroke 80
Grachev N.I., Malaev D.U., Andreev M.N., Trebushat D.V., Syrovnev G.I., Loskutnikov M.A., Vakin T.M., Konstantinov V.I., Domashenko M.A.
Primorsk Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; Angioline Group, Koltsovo, Russia; Central Clinical Health Unit, Magnitogorsk, Russia

Clinical analysis

Results of percutaneous rhizotomy for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis 89
Tyurnikov V.M., Askarova L.Sh., Trifonova O.V., Zakharova M.N., Gushcha A.O.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: тактика ведения пациентов

Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян, М.С. Данилова, М.В. Древаль

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель работы — анализ результатов лечения больных с диссекцией внутренней сонной (ВСА) и позвоночной артерий (ПА).

Материалы и методы. Обследованы 285 больных (122 мужчины и 163 женщины, средний возраст $37,7 \pm 8,1$ года) с диссекцией ВСА ($n = 147$) и ПА ($n = 122$) или их сочетанием ($n = 16$). У 175 больных диссекция проявилась ишемическим инсультом, у остальных — локальными симптомами. Консервативно лечились 156 из 175 больных, из них эффективность консервативного лечения в первые 3 мес была оценена у 143 больных, получавших антикоагулянты (АК; $n = 38$), антиагреганты (АА; $n = 42$), их сочетание ($n = 45$) и не получавших антитромботическое лечение ($n = 18$).

Результаты. Хорошее функциональное восстановление (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина) через 3 мес отмечено у 70% больных, статистически значимых отличий при разных видах лечения не выявлено. Летальный исход наступил у 3 (2%) больных с тяжелым инсультом, получавших АК. Рецидивы ишемического инсульта наблюдались у 10% больных, большинство из них (86%) происходили в первые 3 нед и провоцировались движениями головы, натуживанием, колебанием артериального давления. Статистически значимых различий при разном консервативном лечении не отмечено, хотя имела тенденция к большей частоте рецидивов у больных без антитромботического лечения (22%), чем при приеме АК (4%) или АА (12%). У 110 больных с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся локальными синдромами, инсультов за время наблюдения не было.

Заключение. Статистически значимые различия в эффективности применения АК и АА при диссекции ВСА и ПА отсутствуют. Наряду с антитромботическим лечением целесообразно использование шейного ортеза для предотвращения движения головы и нормализация артериального давления.

Ключевые слова: диссекция; внутренняя сонная артерия; позвоночная артерия; лечение; антикоагулянты; антиагреганты.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Калашникова Л.А.

Для цитирования: Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М., Данилова М.С., Древаль М.В. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: тактика ведения пациентов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(1): 5–12.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.1

Поступила 20.11.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Internal carotid and vertebral artery dissection: an approach to patient management

Lyudmila A. Kalashnikova, Larisa A. Dobrynina, Marina Yu. Maksimova, Marine M. Tanashyan, Maria S. Danilova, Marina V. Dreval

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

We aimed to evaluate the treatment results in patients with internal carotid artery (ICA) and vertebral artery (VA) dissection.

Materials and methods. We examined 285 patients (122 men and 163 women, mean age 37.7 ± 8.1 years) with ICA dissection ($n = 147$), VA dissection ($n = 122$), or a combination of both ($n = 16$). The dissection presented as ischemic stroke in 175 patients and with local symptoms in the others. Out of 173 patients, 156 were managed conservatively. Efficacy of the conservative treatment in first 3 months was assessed in 143 patients who received anticoagulants (AC; $n = 38$), antiplatelets (AP; $n = 42$), both ($n = 45$) or no antithrombotic therapy ($n = 18$).

Results. Good functional recovery (0–2 points on the modified Rankin Scale) after 3 months was noted in 70% of patients, with no statistically significant differences between the different treatment types. There were 3 (2%) deaths in patients with severe stroke receiving AC. Recurrent ischemic stroke occurred in 10% of patients most often (86%) in the first 3 weeks and triggered by head movement, straining, or fluctuating blood pressure. No statistically significant differences were found between different conservative treatments. However, there was a tendency towards increased frequency of recurrent stroke in patients without antithrombotic therapy (22%), as compared with patients receiving AC (4%) or AP (12%). There were no strokes in 110 patients with local symptoms due to ICA/VA dissection during the observation period.

Conclusion. There were no statistically significant differences in AC and AP efficacy in patients with ICA or VA dissection. A neck brace to prevent head movement and control of blood pressure are advisable alongside pharmacological therapy.

Keywords: dissection; internal carotid artery; vertebral artery, treatment; anticoagulants; antiplatelets.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.
E-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Kalashnikova L.A.

For citation: Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M., Danilova M.S., Dreval M.V. [Internal carotid and vertebral artery dissection: an approach to patient management]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 5–12. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.1

Received 20.11.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Диссекция внутренней сонной (ВСА) и позвоночной артерий (ПА) является основной причиной ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте [1–3]. Диссекция представляет собой проникновение крови в стенку артерии через разрыв интимы с формированием интрамуральной гематомы (ИМГ), которая сужает или окклюзирует просвет артерии, ухудшая кровоснабжение головного мозга. Образуемые в месте разрыва интимы пристеночные тромбы являются источником артерио-артериальной эмболии (ААЭ) с развитием инфарктов мозга [1, 4].

Все это служит обоснованием применения антикоагулянтов (АК) и антиагрегантов (АА) при лечении диссекции. Результаты четырех метаанализов по сравнению эффективности и безопасности АК и АА при диссекции ВСА/ПА [5–8] показали, что частота повторных инсультов (1,8–2,6%), летальных исходов (0,8–1,8%) и функционального восстановления не отличались при применении АК и АА [6, 7, 9]. Клинически значимые внутримозговые кровоизлияния (0,8%) и внечерепные кровоизлияния (1,6%) наблюдались только при лечении АК [6]. Результаты опубликованного в 2019 г. первого проспективного рандомизированного исследования в рамках Cervical Artery Dissection in Stroke Study показали сходные результаты [10]. Альтернативой применению варфарина — антагониста синтеза витамина К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и белков С и S в печени — могут служить АК нового поколения: прямые ингибиторы тромбина (дебигатрана этексилат) и Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан и апиксабан). Однако малый опыт их применения требует дальнейших исследований с привлечением большего числа пациентов [11, 12].

Вопрос о целесообразности тромболизиса при ИИ вследствие диссекции ВСА/ПА остается нерешённым в связи с отсутствием проспективных рандомизированных исследований. Теоретическим обоснованием его проведения является развитие тромбов в месте разрыва интимы, а также дистальные ААЭ [13]. Тромболизис при диссекции ВСА/ПА относительно безопасен: смертность, частота кровоизлияний и повторных инсультов не отличаются от таковых при тромболизисе, выполненном при инсультах иного генеза, а частота реканализации и степень функционального восстановления также сопоставима с ними. Вместе с тем не отмечено преимуществ тромболизиса перед консервативным лечением [9]. Имеются сообщения о проведении тромбоэкстракции при диссекции ВСА/ПА, однако рандомизированные клинические исследования для оценки ее безопасности и эффективности отсутствуют [14–17].

Ещё одним способом восстановления проходимости ВСА и ПА при их диссекции является стентирование, особенно в случаях, когда несмотря на антитромботическое лечение

развивается повторный инсульт. В большинстве случаев технически стентирование бывает успешным, однако данные по долгосрочному прогнозу крайне ограничены [18].

В отечественной литературе отсутствуют данные по результатам консервативного лечения при диссекции ВСА/ПА и сравнительной эффективности АК и АА.

Целью настоящей работы явился анализ результатов лечения больных с диссекцией ВСА/ПА, наблюдавшихся в Научном центре неврологии.

Материалы и методы

В НЦН обследованы 285 больных (122 мужчины, 163 женщины, средний возраст $37,7 \pm 8,1$ года) с диссекцией ВСА и ПА (14% пациентов — с 1998 г., 86% — с 2005 г.). Во всех случаях диссекция была верифицирована с помощью ангиографии (магнитно-резонансной, компьютерной томографической, дигитальной) и/или магнитно-резонансной томографии артерий шеи, которые проводились в остром периоде диссекции и через 2–3 мес или более. В 3 случаях диссекция была верифицирована при патоморфологическом исследовании. Поражение ВСА имелось у 147 больных, ПА — у 122, их сочетание — у 16.

У 175 (61%) больных диссекция проявилась ИИ. Чаще всего ИИ развивались при диссекции ВСА (69%) или ее сочетании с диссекцией ПА (81%), чем при диссекции ПА (49%) (табл. 1). В остальных случаях клиническими проявлениями диссекции были локальные симптомы (изолированная шейная/головная боль, поражение черепных нервов, синдром Горнера). Большинство больных с ИИ (89%) лечились консервативно, тромболизис в остром периоде проводился 8% больных, из которых у 2% пациентов он сочетался с тромбоэкстракцией в связи с отсутствием эффекта от тромболизиса; тромбоэкстракция проведена у 3% больных.

Лечение большинства пациентов в остром периоде ИИ осуществлялось в городских больницах, в связи с чем сведения о медикаментозных препаратах, назначавшихся в первые дни заболевания, были получены из предоставленных выписок. Необходимая для анализа информация о консервативном лечении имелась у 143 из 156 больных. АК получали 38 больных, АА (препараты ацетилсалициловой кислоты — АСК) — 42 больных, комбинированный последовательный прием АК и АСК — 45 больных, неспецифическое лечение (без антитромботических средств) — 18 больных. У всех больных с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) оценивали функциональное восстановление через 3 мес после развития инсульта. Восстановление считалось полным или хорошим (0–2 балла), удовлетворительным (3 балла), плохим (4–5 баллов). Анализировали частоту повторных инсультов и летальных исходов в первые 3 мес после развития инсульта. При анализе рецидивов инсульта

Таблица 1. Характеристика больных с ИИ, *n* (%)

Table 1. Characteristics of patients with ischaemic stroke, *n* (%)

Показатель Index	Всего Total	Диссекция ВСА ICA dissection	Диссекция ПА VA dissection	Диссекция ВСА + ПА ICA + VA dissection
Число больных с ИИ Number of patients with ischaemic stroke	175	102	60	13
Из них получавшие: Those received:				
консервативное лечение conservative treatment	156 (89%)	85 (83%)	60 (100%)	11 (85%)
тромболизис thrombolysis	14 (8%)	12 (12%)	0	2 (15%)
тромболизис + тромбэкстракцию thrombolysis + thrombectomy	3 (2%)	3 (3%)		
тромбэкстракцию thrombectomy	5 (3%)	5 (5%)	0	0

у 45 больных, получавших сначала АК, а затем АСК, учитывали, какие препараты больной получал в первые 3 нед и на фоне какого из них развился повторный инсульт. В связи с этим рецидивы инсульта оценивали у 56 больных, получавших АК, и 69 больных, лечившихся АСК. Тяжесть инсульта в остром периоде оценивали по NIHSS (шкала инсульта Национальных институтов здоровья).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 25.0 (IBM). Количественные переменные были представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей, качественные и порядковые переменные — в виде абсолютной частоты и доли (в %). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Для сравнения качественных переменных применяли точный критерий Фишера, для проверки нормальности распределения количественного признака — критерий Шапиро–Уилка.

Количественные показатели с типом распределения, отличающимся от нормального, сравнивали при помощи критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни с последующим введением поправки Бонферрони на множественность сравнений. Для одновременного уточнения связи многих признаков использовали метод многофакторного статистического анализа — порядковую логистическую регрессию.

Результаты

Функциональное восстановление при консервативном лечении ИИ, обусловленного диссекцией ВСА/ПА, у 100 (70%) из 143 пациентов было хорошим — mRS 0–2 балла (табл. 2). Статистически значимых различий в функциональном восстановлении при лечении АК, АСК, их последовательной комбинацией или без антитромботических препаратов не получено.

Таблица 2. Результаты консервативного лечения, *n* (%)

Table 2. Conservative treatment outcomes, *n* (%)

Функциональный статус при поступлении и исход инсульта Functional status on admission and stroke outcome	Всего Total	АК AC	АСК AP	Сочетание АК и АСК Combination of AC and AP	Без АК/АСК Without AC/AP	<i>p</i>
Число пациентов Number of patients	143	38	42	45	18	
Состояние при поступлении, баллы по шкале NIHSS, Me [Q ₁ ; Q ₃]* NIHSS score on admission, Me [Q ₁ ; Q ₃]*		8 [5; 12]	3 [3; 5] ⁺	4 [3; 6] ⁺⁺	5 [5; 15]	0,004
Функциональное восстановление ^{**} : Functional recovery ^{**} :						
• хорошее/полное (mRS 0–2 балла) good/complete (mRS 0–2)	100 (70%)	20 (53%)	32 (76%)	35 (78%)	13 (72%)	
• удовлетворительное (mRS 3 балла) satisfactory (mRS 3)	20 (14%)	10 (26%)	3 (8%)	6 (13%)	1 (6%)	0,119
• плохое (mRS 4–5 балла) poor (mRS 4–5)	20 (14%)	5 (13%)	7 (16%)	4 (9%)	4 (22%)	
Летальный исход ^{**} Death ^{**}	3 (2%)	3 (8%)	0	0	0	0,059

Примечание. Me — медиана; Q — квартиль; *p* — уровень значимости. * — применялся критерий Краскела–Уоллиса для количественных переменных; ** — применялся точный критерий Фишера для сравнения качественных переменных. *p*, post-hoc: * $p = 0,011$, ** $p = 0,019$ по сравнению с АК.

Note. Me — median; Q — quartile; *p* — level of statistical significance. *For quantitative variables, the Kruskal–Wallis test was used; **for comparison of qualitative variables, Fisher's exact test was used. *p*, post-hoc: * $p = 0.011$, ** $p = 0.019$ according to AC.

Таблица 3. Влияние консервативного лечения на функциональное восстановление в зависимости от исходной тяжести пациента при поступлении (порядковая логистическая регрессия; $p < 0,05$)

Table 3. The effect of conservative treatment on functional recovery depending on stroke severity on admission on admission (ordinal logistic regression, $p < 0.05$)

	Показатель Index	Оценка Score	p	95% ДИ / 95% CI	
				нижняя граница lower bound	верхняя граница upper bound
Пороговое значение Threshold value	Восстановление: Recovery:				
	хорошее/полное (mRS 0–2 балла) good/complete (mRS 0–2)	3,620	0,000	2,195	5,046
	удовлетворительное (mRS 3 балла) satisfactory (mRS 3)	5,784	0,000	3,973	7,596
	плохое (mRS 4–5 баллов) poor (mRS 4–5)	9,638	0,000	7,033	12,242
Положение Position	NIHSS	0,395	0,000	0,292	0,497
	Лечение: Treatment:				
	АК AC	–0,027	0,970	–1,446	1,391
	АА AP	–0,487	0,540	–2,045	1,070
	АК + АА combination of AC and AP	–0,542	0,481	–2,050	0,965

Примечание. p — уровень значимости, ДИ — доверительный интервал.
Note. p — level of statistical significance, CI — confidence interval.

Для оценки влияния лечения на исход ИИ применяли порядковую логистическую регрессию, где в качестве зависимой переменной было использовано функциональное восстановление, а в качестве ковариаты — исходная тяжесть по NIHSS. В соответствии с моделью порядковой логистической регрессии исход восстановления после ИИ вследствие диссекции зависел от исходной тяжести пациента по NIHSS, а не от применяемого лечения (табл. 3).

Частота летальных исходов среди 143 больных с ИИ, получавших консервативное лечение, составила 2%. Во всех случаях он произошел у больных с тяжелым ИИ, получавших лечение АК (3 из 38 больных, 8%). Однако статистически значимых отличий от больных, получавших АА или сочетание АК и АА, не выявлено.

Частота рецидивов нарушений мозгового кровообращения в первые 3 мес заболевания составила 10%. Рецидивы провоцировались резкими движениями головой, наклонами, натуживанием, колебанием артериального давления и происходили в следующие сроки: 1-я неделя — 50%, 2-я неделя — 29%, 3-я неделя — 7%, 2–3-й месяцы — 14% случаев. Ни у одного из 110 больных с диссекцией ВСА и/или ПА, проявившейся локальными симптомами (изолированная шейная/головная боль, поражение периферических нервов, синдром Горнера), за 3 мес наблюдения, независимо от вида антитромботического лечения, не было ИИ, хотя у 5 (4,6%) пациентов произошли повторные диссекции, проявившиеся изолированной шейной/головной болью. Длительность антитромботического лечения составила 2,5–3,0 мес и определялась сроками организации ИМГ по данным нейровизуализации. Ни у одного больного после отмены антитромботических препаратов при после-

дующем наблюдении не отмечалось повторных нарушений мозгового кровообращения.

Тромболизис в остром периоде ИИ проводился 14 больным. Уменьшение неврологического дефицита после тромболизиса отмечено у 21% больных, реканализация окклюзированной артерии — у 29% (средняя мозговая артерия (СМА) — 40%, ВСА — 7%). Летальных исходов не было.

Тромбоэкстракция в остром периоде инсульта проводилась у 5 больных. У 2 (40%) из них отмечено нарастание очаговой неврологической симптоматики из-за развития новых небольших инфарктов головного мозга. Летальных исходов не было.

Обсуждение

Проведенный нами анализ результатов лечения АК и АА при ИИ, обусловленном диссекцией ВСА/ПА, не выявил между ними статистически значимых различий, что согласуется с данными других исследователей [5–10].

Хорошее функциональное восстановление (mRS 0–2 балла) наблюдалось у 70% наших больных, что отмечают и другие авторы [3]. Несколько меньшая частота хороших функциональных исходов при лечении АК (53%), чем АА (76%) или их комбинацией (78%), не зависела от схемы лечения, а определялась большей исходной тяжестью ИИ. Более того, хороший функциональный исход отмечен у 72% больных, не принимавших антитромботические препараты. Одним из объяснений хорошего восстановления нарушенных функций даже без антитромботического лечения может быть экстракраниальная локализация диссекции и poste-

пенное нарастание ИМГ, что создает благоприятные условия для развития коллатерального кровообращения и, как следствие, уменьшения объема ишемического повреждения головного мозга.

Частота летальных исходов при консервативном лечении ИИ, обусловленного диссекцией ВСА/ПА, среди наших больных составила 2%, что согласуется с данными литературы (0,8–1,8%) [5–7]. Причиной летальных исходов в 2 наших наблюдениях послужил обширный инфаркт головного мозга, обусловленный диссекцией экстра- и интракраниального отделов ВСА. При этом увеличение объема ИМГ, её распространение на СМА и переднюю мозговую артерию и, как следствие, развитие обширного инфаркта головного мозга произошло на фоне применения больших доз гепарина и надропарина кальция (фраксипарина) [19]. В этой связи уместно отметить мнение зарубежных исследователей о противопоказании применения АК при интракраниальной диссекции и развитии обширного инфаркта мозга из-за опасности увеличения ИМГ и предпочтительном назначении в этих случаях АА [5, 9, 20, 21]. В третьем нашем наблюдении причиной летального исхода явился обширный инфаркт головного мозга, обусловленный ААЭ из места разрыва интимы, которая произошла при резком сгибании головы [22].

Рецидивы ИИ развивались у 10% наших больных, что было чаще, чем по данным литературы (1,8–3,0%) [6, 7, 9, 10]. Частота рецидивов как в наших, так и в зарубежных исследованиях [6, 7, 9] статистически значимо не различалась при разных схемах лечения. Вместе с тем следует отметить тенденцию к более частым рецидивам ИИ при отсутствии антитромботического лечения (22%), чем при приеме АК (4%) или АСК (12%), что указывает на их эффективность. Возможно, она могла быть продемонстрирована статистически при большем числе наблюдений.

Важными провоцирующими факторами рецидива ИИ у наших больных, на которые ранее в литературе не обращалось внимания, были резкие движения головой, наклоны, натуживание, которые, по-видимому, провоцировали отрыв пристеночных тромбов из места разрыва интимы и приводили к ААЭ. Это теоретически обосновывает необходимость ношения шейного ортеза для устранения указанной провокации. Кроме того, рецидивы ИИ у некоторых больных возникали на фоне колебаний артериального давления, повышение которого также могло способствовать отрыву тромбов, а снижение — приводить к ишемии головного мозга по механизму гемодинамической недостаточности. В этой связи важна стабилизация артериального давления в остром периоде ИИ.

Важно отметить, что ни у одного из 110 больных с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся локальными симптомами (изолированная шейная/головная боль, поражение периферических нервов, синдром Горнера), в течение первых 3 мес и при дальнейшем наблюдении, независимо от вида антитромботического лечения, не было ИИ, хотя у 5 (4,6%) пациентов в течение первого месяца произошли повторные диссекции. Они чаще всего вовлекали противоположную одноименную артерию, что клинически проявлялось изолированной шейной/головной болью. В связи с этим у больных с диссекцией ВСА/ПА, манифестировавшей локальными симптомами, недостаточным является применение АА, на что указывают и европейские, и американские исследователи [9, 20, 21, 23]. Такая закономерность, а именно

развитие рецидива ИИ только у больных с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся ИИ, а не локальными синдромами, по-видимому, обусловлена различной локализацией ИМГ. У больных с диссекцией ВСА/ПА и ИИ она располагается субинтимально, сужает просвет артерии, компримирует интиму, способствуя образованию пристеночных тромбов в месте ее разрыва, что и создает условия для повторных ИИ. В отличие от этого при диссекции ВСА/ПА с локальными симптомами ИМГ распространяется в сторону адвентиции, не вызывает гемодинамически значимого сужения просвета артерии и воздействия на интиму, с которыми сопряжены рецидивы ИИ. Различная локализация ИМГ, по-видимому, обусловлена особенностями морфологических изменений артериальной стенки, в частности меди (средней мышечной оболочки артериальной стенки).

Длительность антитромботического лечения при диссекции ВСА/ПА определяется сроками формирования ИМГ и состоянием гемостаза. Согласно нашим данным, все стенозы, обусловленные ИМГ, практически полностью регрессируют через 2,5–3,0 мес, а реканализация окклюзий в эти сроки происходит в половине случаев, в остальных случаях она остается без динамики [1, 24]. В течение этих 2,5–3,0 мес показан прием антитромботических средств. Более длительный их прием нецелесообразен, поскольку прокоагулянтная активность (снижение активности протенина С и уровня плазминогена, повышение содержания гомоцистеина и фактора Виллебранда), согласно нашим данным, отмечается только в первые 3 нед после развития диссекции с полной нормализацией параметров гемостаза в более поздние сроки.

Зарубежные исследователи указывают на более длительные сроки эволюции ИМГ: в 60–67% случаев окклюзии или гемодинамически значимые стенозы, обусловленные диссекцией, реканализуются в первые 6 мес. В течение следующих 6 мес частота реканализации очень низкая (6,8%). С учётом этих сроков S. Engelter и соавт. [9] предлагают прием АК в первые 3–6 мес с последующим переходом на АСК, которая применяется до 9-го месяца включительно. Если АСК применяется с самого начала, длительность её приёма такая же. Авторы подчеркивают эмпирическую основу выбора указанных сроков лечения и необходимость проспективных исследований для их уточнения. Сходные рекомендации по длительности лечения дают американские исследователи: применение АК в течение 3–6 мес (в зависимости от сроков реканализации) с последующим переходом на постоянный приём АСК, если остаются окклюзия или выраженный стеноз. Аналогичная схема приёма АСК: первые 3–6 мес в зависимости от сроков реканализации и пожизненный приём, если остаётся окклюзия или стеноз [20, 21]. Следует отметить, что отмена через 3 мес антитромботических препаратов у наших больных с персистирующей окклюзией ВСА/ПА в ходе многолетнего наблюдения не приводила к рецидивам ИИ.

Анализ результатов тромболитического и тромбэкстракционного лечения затруднен из-за небольшого числа больных, которым проводились эти вмешательства (14 и 5 больных, соответственно). Уменьшение неврологического дефицита после тромболитического лечения отмечено у 21% больных, реканализация СМА, окклюзия которой была вызвана ААЭ из места разрыва интимы, наблюдалась в 40% случаев, а реканализация ВСА — в 7%. Это косвенно согласуется с данными S. Engelter и соавт. [13, 25] о худшем функциональном восстановлении при поражении крупной артерии, а также обосновывает про-

ведение тромболитика при диссекции ВСА, осложнённой эмболией СМА. Летальных исходов при тромболитике как среди наших, так и среди описанных в литературе пациентов не было, что указывает на его безопасность [9, 13, 25].

При тромбоэкстракции следует отметить важность техники её проведения, которая должна учитывать опасность отрыва тромбов при прохождении проводником места разрыва интимы с пристеночными тромбами, а также опасность травматизации артериальной стенки, что может спровоцировать новую диссекцию. У 2 из 5 наших больных после тромбоэкстракции произошло нарастание очаговой неврологической симптоматики из-за развития новых инфарктов вследствие ААЭ или увеличения размеров ИМГ. Вместе с тем неуклонное совершенствование техники тромбоэкстракции является залогом ее перспективности.

Таким образом, многолетний собственный опыт лечения пациентов с диссекцией артерий, питающих мозг, анализ клинической картины ИИ и результаты лечебной тактики при разных проявлениях этой сосудистой патологии, а также ознакомление с данными литературы по состоянию данной проблемы позволяют рекомендовать следующие мероприятия по ведению подобных пациентов:

1. Первые 2–3 нед ИИ — АК прямого действия (надропарин кальция — фраксипарин в дозах от 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) до 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха) 2 раза в сутки, эноксапарин натрия — клексан в дозе 40–60 мг 2 раза в сутки) или АК непрямого действия (варфарин с поддержанием МНО на уровне 2–3), или новая группа АК (ривароксабан, дабигатран). С 3–4-й недели — переход на препараты АСК (Тромбо-Асс 100 мг, кардиомагнил 75 мг или другие препараты АСК) или продолжение приема АК внутрь (варфарин, новое поколение АК). Длительность антитромботического лечения обычно составляет 3 мес и корректируется по результатам магнитно-резонансной ангиографии или дуплексного сканирования магистральных артерий головы. При восстановлении просвета артерии через 3 мес или сохраняющейся к этому времени окклюзии ВСА/ПА антитромботические препараты отменяются, т.к. протромботическое состояние не характерно для больных с диссекцией ВСА/ПА. При сохраняющемся незначительном стенозе антитромботические препараты не назначаются, при выраженном стенозе целесообразен приём препаратов АСК.
2. При диссекции интракраниального отдела ВСА применение АК небезопасно из-за возможности нарастания ИМГ, в связи с чем целесообразно назначение АА. Больным с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся только локальными симптомами (головная/шейная боль, синдром Горнера, поражение черепных нервов), с самого начала могут назначаться АА, а не АК. Длительность приёма препаратов составляет в среднем 3 мес и уточняется контрольной магнитно-резонансной ангиографией, томографией артерий шеи в режиме T1 fat sat или ультразвуковым исследованием магистральных артерий головы. При повторной диссекции проводится такое же лечение, как при первом эпизоде, с учётом клинических проявлений рецидива.
3. Тромболитис при ИИ, обусловленном диссекцией, не исключается из методов лечения. Теоретически тромбо-

литис обоснован при окклюзии СМА вследствие ААЭ, верификация которой требует проведение интракраниальной МРА и оценку состояния экстракраниальных артерий (магнитно-резонансная, компьютерная томографическая и дигитальная ангиография, ультразвуковое исследование) для диагностики диссекции ВСА. Через 24 ч после тромболитика в течение недели вводится низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция — фраксипарин, эноксапарин натрия — клексан) с последующим переходом на прием АК в дозе 0,3–0,6 мл 2 раза в сутки или АСК внутрь. При сохранной проходимости СМА и наличии окклюзии/стеноза ВСА, вызванных диссекцией, проведение тромболитика небезопасно, т.к. может привести к увеличению ИМГ, её распространению на интракраниальный отдел ВСА и, как следствие, к нарастанию ишемии головного мозга.

4. Показания к тромбоэкстракции при ИИ вследствие диссекции экстракраниальных артерий не определены из-за отсутствия проспективных исследований. Теоретически тромбоэкстракция показана при окклюзии интракраниальных артерий вследствие ААЭ из места разрыва интимы.
5. Стентирование ВСА/ПА показано при неэффективности консервативного лечения, а именно при развитии повторных инсультов (эмболического или гемодинамического), а также при формировании большой расслаивающей аневризмы — потенциального источника ААЭ.
6. Ношение шейного ортеза не менее 3 нед для предотвращения резких движений головой, которые могут спровоцировать ААЭ с развитием повторного ИИ и приводить к диссекции другой артерии шеи.
7. Назначение общеукрепляющих средств, препаратов с нейрометаболическим действием (в том числе витаминотерапии), учитывая наличие у больных признаков дисплазии соединительной ткани. Применение ноотропных препаратов при наличии очаговой неврологической симптоматики.
8. Назначение статинов не показано, т.к. развитие диссекции связано с дисплазией артериальной стенки, а не с атеросклерозом, признаки которого у больных с диссекцией отсутствуют. Кроме того, повышение холестерина является установленным фактором антириска для развития диссекции [26].
9. Контрольное нейровизуализационное исследование показано через 1 мес после развития диссекции для исключения ее рецидива (клинически часто асимптомного) и через 3 мес для оценки завершения эволюции ИМГ.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что совершенствование неинвазивных методов диагностики диссекции ВСА/ПА в значительной степени расширило наши представления о ее частоте, клинических проявлениях и подходах к консервативному лечению. Улучшение диагностики диссекции ВСА/ПА явится основой для будущих проспективных исследований, которые помогут уточнить место инвазивных методов в лечении этой патологии и длительность консервативного лечения.

Список литературы

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М., 2013. 208 с.
2. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4–8. PMID: 21423109.
3. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668–678. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
4. Droste D.W., Junker K., Stögbauer F., et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):181–185. DOI: 10.1159/000047701. PMID: 11641581.
5. Menon R., Kerry S., Norris J.W., Markus H.S. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1122–1127. DOI:10.1136/jnnp.2007.138800. PMID: 18303104.
6. Lyrer P., Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD000255. DOI: 10.1002/14651858.CD000255.pub2. PMID: 20927720.
7. Kennedy F., Lanfranco S., Hicks C., et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(7):686–689. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318264e36b. PMID: 22855862.
8. Sarikaya H., da Costa B.R., Baumgartner R.W., et al. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e72697. DOI: 10.1371/journal.pone.0072697. PMID: 24039795.
9. Engelter S.T., Traenka C., Von Hessling A., Lyrer P.A. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection. *Neurol Clin*. 2015;33(2):421–441. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.12.002. PMID: 25907914.
10. Markus H.S., Levi C., King A., et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657–664. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0072. PMID: 30801621.
11. Caprio F.Z., Bernstein R.A., Alberts M.J., et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):247–253. DOI: 10.1159/000366265. PMID: 25401389.
12. Mustanoja S., Metso T.M., Putaala J., et al. Helsinki experience on nonvitamin K oral anticoagulants for treating cervical artery dissection. *Brain Behav*. 2015;5(8):e00349. DOI: 10.1002/brb3.349. PMID: 26356074.
13. Engelter S.T., Dallongeville J., Kloss M., et al. Thrombolysis in cervical artery dissection — data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1199–1206. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03704.x. PMID: 22448957.
14. Traenka C., Jung S., Gralla J., et al. Endovascular therapy versus intravenous thrombolysis in cervical artery dissection ischemic stroke — Results from the SWISS registry. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):47–56. DOI: 10.1177/2396987317748545. PMID: 31008337.
15. Bernardo F., Nannoni S., Strambo D., et al. Efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischemic stroke due to cervical artery dissection: A 15-year consecutive case series. *Int J Stroke*. 2019;14(4):381–389. DOI: 10.1177/1747493018823161. PMID: 31210619.
16. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M., et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016;11(6):701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.
17. Dmytriw A.A., Phan K., Maingard J., et al. Endovascular thrombectomy for tandem acute ischemic stroke associated with cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2020;62(7):861–866. DOI: 10.1007/s00234-020-02388-x. PMID: 32166447.
18. Serkin Z., Le S., Sila C. Treatment of extracranial arterial dissection: the roles of antiplatelet agents, anticoagulants, and stenting. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(10):48. DOI: 10.1007/s11940-019-0589-7. PMID: 31559486.
19. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. 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.
20. Schievink W.I. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15(5):316–321. DOI: 10.1097/00001573-200009000-00002. PMID: 11128183.
21. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Vasc Med*. 2011;16(1):35–77. [published correction appears in *Vasc Med*. 2011;16(4):317]. DOI: 10.1177/1358863X11399328. PMID: 21471149.

References

1. Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A. Disseksiya arteriy golovnogo mozga: ishemicheskij insul't i drugie klinicheskie proyavleniya [Cervical artery dissection: ischemic stroke and other clinical manifestations]. Moscow, 2013. 208 p. (In Russ.).
2. Dobrynya L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. [Ischemic stroke in young age]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(3):4–8. PMID: 21423109. (In Russ.).
3. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668–678. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
4. Droste D.W., Junker K., Stögbauer F., et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):181–185. DOI: 10.1159/000047701. PMID: 11641581.
5. Menon R., Kerry S., Norris J.W., Markus H.S. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1122–1127. DOI:10.1136/jnnp.2007.138800. PMID: 18303104.
6. Lyrer P., Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD000255. DOI: 10.1002/14651858.CD000255.pub2. PMID: 20927720.
7. Kennedy F., Lanfranco S., Hicks C., et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(7):686–689. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318264e36b. PMID: 22855862.
8. Sarikaya H., da Costa B.R., Baumgartner R.W., et al. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e72697. DOI: 10.1371/journal.pone.0072697. PMID: 24039795.
9. Engelter S.T., Traenka C., Von Hessling A., Lyrer P.A. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection. *Neurol Clin*. 2015;33(2):421–441. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.12.002. PMID: 25907914.
10. Markus H.S., Levi C., King A., et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657–664. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0072. PMID: 30801621.
11. Caprio F.Z., Bernstein R.A., Alberts M.J., et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):247–253. DOI: 10.1159/000366265. PMID: 25401389.
12. Mustanoja S., Metso T.M., Putaala J., et al. Helsinki experience on nonvitamin K oral anticoagulants for treating cervical artery dissection. *Brain Behav*. 2015;5(8):e00349. DOI: 10.1002/brb3.349. PMID: 26356074.
13. Engelter S.T., Dallongeville J., Kloss M., et al. Thrombolysis in cervical artery dissection — data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1199–1206. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03704.x. PMID: 22448957.
14. Traenka C., Jung S., Gralla J., et al. Endovascular therapy versus intravenous thrombolysis in cervical artery dissection ischemic stroke — Results from the SWISS registry. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):47–56. DOI: 10.1177/2396987317748545. PMID: 31008337.
15. Bernardo F., Nannoni S., Strambo D., et al. Efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischemic stroke due to cervical artery dissection: A 15-year consecutive case series. *Int J Stroke*. 2019;14(4):381–389. DOI: 10.1177/1747493018823161. PMID: 31210619.
16. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M., et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016;11(6):701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.
17. Dmytriw A.A., Phan K., Maingard J., et al. Endovascular thrombectomy for tandem acute ischemic stroke associated with cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2020;62(7):861–866. DOI: 10.1007/s00234-020-02388-x. PMID: 32166447.
18. Serkin Z., Le S., Sila C. Treatment of extracranial arterial dissection: the roles of antiplatelet agents, anticoagulants, and stenting. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(10):48. DOI: 10.1007/s11940-019-0589-7. PMID: 31559486.
19. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L. et al. [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.).
20. Schievink W.I. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15(5):316–321. DOI: 10.1097/00001573-200009000-00002. PMID: 11128183.
21. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Vasc Med*. 2011;16(1):35–77. [published correction appears in *Vasc Med*. 2011;16(4):317]. DOI: 10.1177/1358863X11399328. PMID: 21471149.

22. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А. и др. 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(12-2):19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635.

23. Engelter S.T., Brandt T., Debette S., et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*. 2007;38(9):2605–2611. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489666. PMID: 17656656.

24. Древал М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Диагностика спонтанной диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий (лекция). *Радиология — практика*. 2016;3(57):35–49.

25. Engelter S.T., Rutgers M.P., Hatz F., et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772–3776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555953. PMID: 19834022.

26. Debette S., Metso T., Pezzini A., et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011;123(14):1537–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125. PMID: 21444882.

Информация об авторах

Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., г.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.

Данилова Мария Сергеевна — врач-невролог Научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Древал Марина Владимировна — к.м.н., м.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

22. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Dobryнина L.A. et al. [Internal carotid artery dissection as a cause of severe ischemic stroke with lethal outcome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(12-2): 19–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635.

23. Engelter S.T., Brandt T., Debette S., et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*. 2007;38(9):2605–2611. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489666. PMID: 17656656.

24. Dreval M.V., Kalashnikova L.A., Dobryнина L.A., et al. [The diagnosis of spontaneous internal carotid artery dissection and vertebral artery dissection]. *Radiologiya — praktika*. 2016;3(57):35–49. (In Russ.)

25. Engelter S.T., Rutgers M.P., Hatz F., et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772–3776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555953. PMID: 19834022.

26. Debette S., Metso T., Pezzini A., et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011;123(14):1537–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125. PMID: 21444882.

Information about the authors

Lyudmila A. Kalashnikova — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Larisa A. Dobryнина — D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Marina Yu. Maksimova — D. Sci. (Med.), Prof., Head, 2nd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119

Maria S. Danilova — neurologist, Scientific advisory department with the laboratory of neurourology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Marina V. Dreval — PhD (Med.), junior researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Динамика госпитальной летальности при инсульте и факторы, повлиявшие на её снижение в странах Евросоюза, Ближнего Востока, в Америке, Канаде, Эфиопии и Китае

И.А. Вознюк^{1,2}, Е.М. Морозова², М.В. Прохорова²

¹ГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Введение. На современном этапе развития системы специализированной медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) ранняя госпитальная летальность справедливо выбрана в качестве целевого индикатора. Она интегрально отражает правильность организационных решений, полноту и качество диагностического процесса, доступность помощи и коморбидные особенности пациентов.

Цель. Поиск сведений, отражающих уровень внутрибольничной летальности при ОНМК, и факторов, повлиявших на её снижение.

Материалы и методы. Поиск информации осуществлялся в базе данных Medline посредством электронной поисковой системы PubMed по ключевым словам «mortality rate», «in-hospital mortality», «stroke», «prediction». В обзор включались источники на любом языке с 2000 г. по настоящее время, имеющие полнотекстовую версию в онлайн-доступе. Большая часть статистических данных получена из национальных регистров пациентов с инсультом.

Результаты. Прямые показатели доли госпитальной летальности существенно различались в разных странах, что не позволило использовать метод прямого сравнения. Госпитальная летальность существенно изменялась и зависела от клинических особенностей и организации помощи, в том числе от уровня и размера больниц. Динамика изменений госпитальной летальности, отражённая в 9 отчетах из 22, позволила отследить степень снижения этого показателя. Средняя скорость снижения составила 0,36% в год. Более быстрые изменения данного параметра были характерны для ишемического типа ОНМК и сопутствовали внедрению и расширению сети сосудистых центров для ОНМК с обязательным отделением «stroke units». Нами выделены «модифицируемые» и «немодифицируемые» факторы, определяющие госпитальную летальность у пациентов с ОНМК.

Заключение. Для более точной оценки роли факторов, влияющих на изменение госпитальной летальности в различных странах, требуется проведение метаанализа, который бы учитывал локальные организационные особенности, наличие подготовленных кадров для сосудистых центров, степень информированности населения. Наиболее устойчивыми предикторами причин госпитальной летальности являются возраст, тип инсульта, локализация поражения, уровень сознания по Шкале комы Глазго, тяжесть инсульта по NIHSS, коморбидность. К факторам, способствующим снижению доли госпитальной летальности, относятся информированность населения, повышение доступности интенсивных коек для пациентов с ОНМК, телемедицина, контроль за развитием поздних осложнений, первичная профилактика.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения; коморбидность; инсульт; смертность; госпитальная летальность; цереброваскулярная патология; ишемический инсульт; госпитализация; прогностическая шкала; факторы риска.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». E-mail: airty@mail.ru. Прохорова М.В.

Для цитирования: Вознюк И.А., Морозова Е.М., Прохорова М.В. Динамика госпитальной летальности при инсульте и факторы, повлиявшие на её снижение в странах Евросоюза, Ближнего Востока, в Америке, Канаде, Эфиопии и Китае. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(1): 13–20.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.2

Поступила 13.11.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Changes in the in-hospital mortality due to stroke and factors affecting its reduction in the European Union, Middle East, USA, Canada, Ethiopia and China

Igor A. Vozniuk^{1,2}, E.M. Morozova², Maria V. Prokhorova²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

Introduction. While a specialized healthcare system is being developed for patients with stroke, early in-hospital mortality has been rightly chosen as a target indicator. It integrally reflects the correctness of organizational decisions, the completeness and quality of the diagnostic process, the availability of help, and factors relating to patient comorbidities.

Aim. To gather information reflecting the level of the in-hospital mortality due to stroke and factors leading to its reduction.

Materials and methods. PubMed was used to search the Medline database with the keywords 'mortality rate', 'in-hospital mortality', 'stroke', and 'prediction'. The review included sources in any language from the year 2000 to the present if the full text was available online. Most of the statistical data were obtained from national stroke registries.

Results. Direct indicators of the percentage of in-hospital mortality varied significantly between different countries, precluding direct comparison. In-hospital mortality varied significantly and depended on clinical features and healthcare administration, including hospitals' size and their level. A change in the in-hospital mortality was reported in 9 out of 22 reports and enabled us to track the degree of its reduction. The mean rate of reduction was 0.36% per year. Faster changes in this parameter were typical for ischaemic stroke and accompanied the implementation and expansion of cerebrovascular surgery centers with dedicated stroke units. We identified 'modifiable' and 'non-modifiable' factors that influence in-hospital mortality in stroke patients.

Conclusion. To more accurately evaluate the role of factors affecting in-hospital mortality in different countries, a meta-analysis is required, which would consider the regional organizational features, the availability of trained specialists at cerebrovascular surgery centers, and the degree of population awareness. The most consistent predictors of the in-hospital mortality were age, stroke type, stroke location, level of consciousness according to the Glasgow Coma Scale, stroke severity as measured by the NIHSS, and comorbidities. Factors that can reduce in-hospital mortality rates include population awareness, increased availability of ICU beds for stroke patients, telehealth, monitoring for late complications, and primary prevention.

Keywords: cerebrovascular accident; comorbidity; stroke; mortality; in-hospital mortality; cerebrovascular pathology; ischaemic stroke; hospitalization; prognostic scale; risk factors.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: airty@mail.ru. Prokhorova M.V.

For citation: Vozniuk I.A., Morozova E.M., Prokhorova M.V. [Changes in the in-hospital mortality due to stroke and factors affecting its reduction in the European Union, Middle East, USA, Canada, Ethiopia, and China]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 13–20. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.2

Received 13.11.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), без сомнения, являются одной из главных социальных и медицинских проблем. По выводам одного из масштабных исследований последних лет были определены современные мировые эпидемиологические тенденции [1]: при снижении параметров заболеваемости, смертности, распространенности (стандартизованных по возрасту) сократились годы, прожитые с инвалидностью (скорректированные по инвалидности). Однако абсолютное число людей, у которых ежегодно случается инсульт, продолжает возрастать [2, 3]. Смертность и госпитальная (внутрибольничная) летальность являются центральными среди ключевых показателей, отражающих проблемы внегоспитального и госпитального лечения, маршрутизации, степени внедрения современных алгоритмов диагностики и лечения.

Показатель внутригоспитальной летальности (ВГЛ) можно использовать для оценки эффективности первичной и

вторичной профилактики, качества взаимодействия различных уровней оказания медицинской помощи. При этом важно отметить, что региональные статистические данные могут существенно отличаться от общемировых, а формирование программ специализированной помощи пациентам с ОНМК имеет свои национальные и организационные особенности [4].

В России среди причин смертности болезни системы кровообращения находятся на первом месте. Наблюдения последних 2 лет позволяют говорить, что уровень этого показателя — в пределах от 588,1 (в 2018 г.) до 573,7 (в 2019 г.) случаев на 100 тыс. населения. Доля смертности от ОНМК в России по итогам 2019 г. составила 86,2 на 100 тыс. населения, что в абсолютных значениях приблизилось к 130 тыс. Важно, что до 70% от этого числа составляет доля пациентов, умерших в период госпитализации в связи со случаем ОНМК. Частота летальных исходов традиционно выше в Центральном, Южном и Дальневосточном федеральных округах, на 4-м месте — Северо-Западный федеральный округ. Считается что до

40% пациентов погибают в первые 2 сут, что связано с обширным поражением, дислокацией и отеком головного мозга.

В Санкт-Петербурге, по данным собственного мониторинга и отчетов Росстата, смертность снизилась со 116 случаев на 100 тыс. населения с 2012 г. до 82,4 случая в 2019 г., а ВГЛ при ОНМК — с 26% до 15,8%. При общих проблемах пациентов, переносящих инсульт на госпитальном этапе, большинство фатальных исходов, обусловленных острым поражением вещества головного мозга и осложнениями острейшего периода заболевания, развивается в течение первых 2 нед (ранняя летальность), в дальнейшем мортотез связан с внесосудистыми причинами и отсроченными осложнениями у пациентов с полиорганной патологией [5].

Знание факторов, определяющих снижение ВГЛ, позволит выработать целенаправленную стратегию развития служб, оказывающих помощь пациентам с ОНМК в России. Однако на современном этапе нет определенных, согласованных и ясных параметров показателя «внутригоспитальная летальность», нет единых взглядов на методику оценки и подсчета.

Цель работы — поиск сведений, отражающих уровень ВГЛ при ОНМК, и факторов, повлиявших на её снижение.

Материалы и методы

Поиск информации осуществляли в базе данных Medline посредством электронной поисковой системы PubMed по ключевым словам «mortality rate», «in-hospital mortality», «stroke», «prediction». В обзор включали источники на любом языке, имеющие полнотекстовую версию в открытом онлайн-доступе, опубликованные начиная с 2000 г.

Большая часть статистических данных получена благодаря национальным регистрам пациентов с инсультом или общенациональным базам данных: China National Stroke Registry II, the Nationwide Hospital Discharge Database, Berlin Stroke Register, German Stroke Register, the Registry of the Canadian Stroke Network, National Acute Stroke Israeli registry, FLENI Stroke Data Bank, Australian Stroke Clinical Registry, National Stroke Register of Ireland, the Austrian Stroke Registry.

Результаты

Общий анализ данных

В результате анализа доступной литературы выявлены разнородные значения доли ВГЛ пациентов с ОНМК в рассмотренных странах. Прямые показатели доли ВГЛ имели существенные различия, не позволяющие использовать метод прямого сравнения, например, от 1,4% в Китае [6] до 22,7% в Эфиопии [7]. Существенные различия данных можно объяснить как качеством оказания медицинской помощи, так и особенностями сбора статистических данных. В частности, большая часть отчетов учитывала только ишемический тип ОНМК [8–13], в ряде наблюдений применялись различные критерии включения: досуточная летальность и пребывание свыше 180 дней [8], внутригоспитальный инсульт [14], пациенты, нуждающиеся в госпитализации в общее реанимационное отделение [15] или в отделения общего профиля [16]. Также следует отметить, что выборки неоднородны

по количеству пациентов: от 110 [7] до 12 млн человек [17]. При этом уровень госпитальной летальности значительно колеблется в различных учреждениях в пределах одной страны. Например, в среднем в Германии в 2011 г. при оценке 26 инсультных отделений интенсивной терапии показатель ВГЛ составил 4,6% [12], в то время как в немецком исследовании 2015 г., посвященном различию этого параметра у пациентов с ФП и без, он составил 8,2% [18].

В Австралии параметр ВГЛ также существенно изменяется (от 7% до 23%) в зависимости от уровня больницы [14], в Германии наблюдается зависимость показателя от размера больницы — от 0% до 25% в небольших и от 0,4% до 9,3% в больших больницах [10]. Сравнительные данные отражены в табл. 1.

Оценка динамики ВГЛ

Только в 9 отчетах из 22 были представлены данные, позволяющие отследить динамику изменений ВГЛ (табл. 2). Средняя скорость снижения данного показателя составила 0,36% в год. Быстрые изменения данного параметра были больше характерны для ишемического типа ОНМК [27], и в основном более быстрый темп снижения был связан с внедрением и расширением сети сосудистых центров для ОНМК (с обязательным отделением «stroke units»). В этом случае наиболее показателен пример Канады: динамика изменений в провинциях с внедренной системой «stroke care» составила 0,28% в год, в то время как в провинциях без внедрения системы сосудистых центров показатель изменялся только на 0,11% в год [23].

По представленной в источниках информации, в ряде стран снижение ВГЛ связывается с увеличением стоимости стационарного лечения, в частности в США — с 36,215 до 46,518 долл. — на 1% [17]; в Канаде — с 38,800 долл. (в 2006–2007 гг.) до 47,200 долл. (в 2008–2009 гг.) — на 2% [22]. При этом не было получено консолидированных данных о связи ВГЛ с возрастной частотой применения тромболитической терапии и эндоваскулярными вмешательствами, что, на наш взгляд, заслуживает дальнейшего изучения и анализа.

На основании анализа всей совокупности изученных данных нам представляется целесообразным выделение «модифицируемых» и «немодифицируемых» факторов, определяющих госпитальную летальность у пациентов с ОНМК, на основании которых легче сформировать ближайшие конкретные цели для получения положительной динамики ВГЛ.

К модифицируемым можно отнести:

- время доставки в стационар/способ доставки;
- квалификацию медицинского персонала;
- модель оказания помощи (stroke care system);
- ОНМК или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет, индекс коморбидности — параметры, на которые должна быть направлена первичная профилактика;
- внутригоспитальные осложнения (повышенное внутричерепное давление, пневмония, судороги, тревога/депрессия, инфекция, боли в конечностях и нарушение функций тазовых органов).

К немодифицируемым: пол, возраст, тип инсульта, локализацию поражения.

Таблица 1. Показатели ВГЛ

Table 1. In-hospital mortality parameters

Страна Country	Период Period	Число пациентов (больниц) Patient (hospital) number	Продолжительность исследования, лет Study duration, years	Среднее время пребывания в стационаре, дни Mean duration of hospital stay, days	Доля летальных исходов, % Mortality rate, %	Результат, % / примечание Result, % / note	Источник в списке литературы Source in References
	1997–2006	2 550 000	8	–	11,75	10,46	4
США USA	2005–2009	12 700 000	4	5,9	10,2 (6,0 — при ишемическом инсульте) 10.2 (6.0 due to ischaemic stroke)	9,0 (5,1)	17
Китай China	2012–2013	21 684 (219)	1	13	1,4		6
	2015	1 826 332 (1276)	1	–	0,88	1,24	8
Испания Spain	1986–2004	2704	19	13–11	14,9	10,20	19
Эфиопия Ethiopia	2017	110	1	–	22,7		7
	2012–2016	208	4	11	12,6		9
Германия Germany	2007–2009	16 518 (14SU*)	3	8	5,4		11
	2000–2011	73 612 (26)	11	–	6,6	4,60	20
	2015	292 412	1	–	8,2		18
	2000	13 440	1	10	4,9		10
Канада Canada	2001–2007	274 988 (1027)	6		5,2		13
	2003–2005	3631	2	–	6,9	Δ0,3% с 2007 г. Δ0.3% since 2007	21
	2006–2011	7632	5	–	12,6	9,90%	22
	2003–2014	319 270	11	–	15,8	12,7 («stroke units» +) 14,5 («stroke units» –)	23
Франция France	2008–2011	400 802	3	–	16,6	15,90	24
Израиль Israel	2004–2010	6275	6	–	7,2	3,90	25
Аргентина Argentina	2000–2010	1514	10 (1)	1	2,5 (1,7 — в отде- лениях интенсив- ной терапии) 2.5 (1.7 in ICU units)		26
Австралия Australia	2009–2014	16 218 (28)	5	–	15	7–23 (в зависи- мости от уровня больницы) 7–23 (depending on the hospital level)	14
Ирландия Ireland	2015–2018	4817 (18)	3	9	14,2 (10,9)	11,6 (7,9)	27
Австрия Austria	1998–2000	2013	2	–	6,9		15
	2006–2017	77 653	11	3	2		16

Примечание. Прочерк — данные не приведены.

Note. Dash — data not provided.

Таблица 2. Снижение уровня ВГЛ при инсульте

Table 2. Reduction in the in-hospital mortality due to stroke

Страна Country	Период Period	Δ
США USA	1997–2006	0,16
	2005–2009	0,30
Испания Spain	1986–2004	0,24
Германия Germany	2000–2011	0,18
Канада Canada	2003–2005	0,10
	2006–2011	0,58
Франция France	2008–2011	0,23
Израиль Israel	2004–2010	0,55
Ирландия Ireland	2015–2018	0,86

Также с учетом наличия современных реперфузионных технологий балл NIHSS можно считать условно модифицируемой величиной. Исходя из этого приоритетным направлением для улучшения прогноза будет расширение показаний для применения тромболитика и тромбэкстракции.

Оценка прогностической ценности показателя ВГЛ

Уровень ВГЛ изолированно не может служить критерием для точной оценки качества оказываемой медицинской помощи, поскольку он не учитывает индивидуальную клиническую картину (коморбидность), что, очевидно, снижает ценность вероятного прогноза для пациента. Поэтому необходима модель, которая могла бы, учитывая все значимые факторы, «предугадать» фатальный сценарий развития болезни. В случае успешного влияния на прогноз в результате лечебного воздействия улучшение состояния можно было бы связывать с эффективностью терапии, и наоборот. К настоящему моменту международным медицинским сообществом предпринимались неоднократные попытки создания подобной прогностической шкалы. В обзоре 2002 г. С. Counsell и соавт. проанализировали 83 модели, в которых суммарно было выделено 150 прогностических факторов, в результате оценки только 4 модели соответствовали критериям качества [28].

На основе анализа 12 современных прогностических моделей из 10 стран можно выделить несколько наиболее устойчивых (основных) предикторов для причин ВГЛ:

- возраст [15, 16, 20, 29–31];
- тип инсульта [32];
- локализация поражения [32];
- уровень сознания по ШКГ [10, 20, 28, 32, 33] на момент поступления;
- тяжесть инсульта по NIHSS [9, 16, 30, 31, 34];
- коморбидность (хроническая болезнь почек [25, 30], индекс коморбидности Charlson [20], фибрилляция предсердий [10, 30], транзиторная ишемическая атака в анамнезе [33]);
- внутригоспитальные осложнения (повышенное внутричерепное давление [16], пневмония, судороги, тревога/

Таблица 3. Австрийская шкала PREMISE [16]

Table 3. PREMISE score from the Austrian Stroke Unit Registry [11]

Факторы риска Risk factors	Баллы Points
Возраст, лет Age, years	
60–69	+1
≥70	+2
Предшествующая способность к самообслуживанию Previous level of independence	
Баллы по шкале Рэнкин 1–5 Rankin Scale, 1–5 points	+1
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы Stroke severity, according to the NIHSS, points	
5–11	+2
12–23	+4
≥24	+5
Сосудистые заболевания Vascular diseases	
Сахарный диабет Diabetes mellitus	+1
Болезни сердца* Cardiac diseases*	+1
Локализация Location	
Инсульт в бассейне задних мозговых артерий Posterior circulation stroke	+1
Причина инсульта Cause of stroke	
нелакунарный non-lacunar	+1
Максимальное количество баллов = 12 Maximum number of points = 12	

Примечание. *Болезни сердца включают в себя ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, кардиомиопатию или поражение клапанного аппарата любой этиологии.

Note. *Cardiac diseases include ischaemic heart disease, heart failure, cardiomyopathy, and valvular heart disease of any etiology.

депрессия, инфекция, боли в конечностях и нарушение функций тазовых органов [25, 30]).

Отечественные авторы отдельно выделяют как форму проявления осложнений в виде экстрацеребральной патологии синдром полиорганной недостаточности, профилактике которого следует уделять особое внимание [34].

В оценке взаимного влияния сопутствующих заболеваний важно учитывать их сочетание, в частности, можно выделить наиболее неблагоприятные группы:

- 1) артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий;
- 2) артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий;
- 3) артериальная гипертензия и постинфарктный кардиосклероз;
- 4) артериальная гипертензия, постинфарктный кардиосклероз и фибрилляция предсердий;
- 5) артериальная гипертензия, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий и сахарный диабет [35].

Таблица 4. The Get With the Guidelines—Stroke risk model [13]

Table 4. The Get With the Guidelines—Stroke risk model [13]

Факторы риска Risk factors	Баллы Points	
Возраст, лет Age, years		
<60	0	
60–70	9	
70–80	17	
≥80	26	
Вид транспорта Transport type		
самостоятельно independent	0	
минуя приемное отделение bypassing Admissions Department	16	
машиной СМП ambulance	12	
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы Stroke severity, according to the NIHSS, points		
0–2	0	
3–5	10	
6–10	21	
11–15	37	
16–20	48	
21–25	56	
≥25	65	
Наличие: Presence of:	Нет No	Да Yes
мужской пол male sex	3	0
фибрилляция предсердий atrial fibrillation	0	5
ОНМК или транзиторная ишемическая атака в анамнезе history of CVA or TIA	2	0
ишемическая болезнь сердца IHD	0	5
сахарный диабет diabetes mellitus	0	2
дислипидемия dyslipidemia	2	0

Из предикторов, связанных с организацией оказания помощи, можно отметить время поступления в стационар — в японском исследовании уровень 7-дневной летальности увеличивался, если пациент поступал на выходных или праздниках [20], имел прогностическое значение и способ доставки в стационар [15], оба эти параметра включены в GTWG-Stroke program [13].

Простого знания факторов, влияющих на ВГЛ, недостаточно, необходим также инструмент оценки риска для каждого пациента индивидуально. Однако только в 2 исследованиях были представлены четкие прогностические шкалы, содержащие балльную систему для быстрой оценки степени

риска (вероятности) ВГЛ: Австрийская шкала “PREMISE” (табл. 3) [16] и “The Get With the Guidelines—Stroke risk model” (табл. 4) [13].

Модель PREMISE — простая, быстро вычисляемая при >85% случаев инсульта, использует только переменные, которые легко доступны вскоре после начала ишемического инсульта при поступлении в Stroke Unit.

Интерпретация: ранняя смерть маловероятна при баллах от 0 до 3 (<1%), риск увеличивается до 35% в категории с наибольшим количеством баллов ≥10. Шкала “The Get With the Guidelines—Stroke risk model”, в отличие от “PREMISE”, кроме клинических характеристик, включала параметры, связанные с госпитализацией пациентов, что, несомненно, имеет значение.

Практическое применение любой рассматриваемой модели в разных странах требует поправок с учетом региональных особенностей — социальных, географических и медико-экономических [33]. В России попытка создания прогностической шкалы была предпринята в 2012 г. И.В. Сидякиной и соавт. [3]. Разработанная ею модель основывалась на показателях трех шкал: NIHSS, ШКГ и Бартела и данных компьютерной томографии: величина поперечной дислокации в миллиметрах и качественная оценка аксиальной дислокации. Модель была апробирована для прогнозирования функциональных исходов тяжелого и крайне тяжелого инсульта, что ограничивало ее применение. В работе было показано изолированное значение Шкалы комы Глазго как самостоятельного предиктора неблагоприятного исхода.

Заключение

Таким образом, прямой анализ показателя ВГЛ затруднителен в связи с разнородностью собираемых данных, существенными различиями в методах сбора, отсутствием единого подхода к его оценке, периоду наблюдений, типу ОНМК, а также из-за различий в критериях исключения пациентов из подотчетной когорты. Поэтому создание точной модели для сравнения этого показателя в разных странах затруднительно. В то же время можно сделать вывод, что снижение этого параметра является общемировой тенденцией, но скорость этого процесса отличается в разных странах.

Для более точной оценки роли факторов, влияющих на изменение ВГЛ в различных странах, требуется проведение метаанализа, который бы учитывал организационные (технологические) изменения оказания специализированной медицинской помощи при инсульте, наличие практики подготовки медицинских кадров для сосудистых центров, степень информированности населения, модели сбора статистических данных.

Выводы

Анализ изученных данных позволяет выделить ряд следующих факторов, в наибольшей степени влияющих на снижение доли ВГЛ:

- повышение информированности населения, коррелирующее со временем доставки пациента в стационар в период «терапевтического окна» [22];

- оптимизация сети сосудистых центров и повышение доступности коек в подразделениях интенсивной терапии для пациентов с ОНМК («stroke units») [22, 24];
- использование телемедицинских технологий [22];
- подготовленность и квалификация персонала центров для больных с ОНМК [21, 24, 26];
- качественный контроль за развитием поздних осложнений (аспирационной пневмонии, повышения внутричерепного давления) [11];

- улучшение первичной профилактики, контроль коморбидных заболеваний, менее выраженная тяжесть состояния пациентов в дебюте инсульта [11];
- применение антиагрегантов в первые 48 ч, и ранняя мобилизация в остром периоде заболевания с помощью инструктора лечебной физкультуры, физиотерапевтического лечения [12].

Исследования для создания валидизированной шкалы оценки риска ранней ВГЛ должны быть продолжены.

Список литературы

1. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). *Неврологический журнал*. 2006; 5: 9–13.
2. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Сирина Е.В. и др. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(4): 47–53. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53.
3. Сидякина И.В., Царенко С.В., Добрушина О.Р. и др. Прогностическая модель оценки летальности и функционального восстановления после тяжелого и крайне тяжелого инсульта. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2012; (3): 49–52.
4. Ovbiagele B. Nationwide trends in in-hospital mortality among patients with stroke. *Stroke*. 2010; 41(8): 1748–1754. DOI: 10.1161/strokeaha.110.585455. PMID: 20558829.
5. Metsker O., Vozniuk I., Kopanitsa G., et al. Stroke ICU patient mortality day prediction. In: Krzhizhanovskaya V.V. et al. (eds.) *Computational Science – ICCS 2020*. Cham, 2020: 390–405, 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-50423-6_29.
6. Sun S., Pan Y., Bai L., et al. GWTG Risk model for all stroke types predicts in-hospital and 3-month mortality in chinese patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 28(3): 800–806. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.02. PMID: 30553646.
7. Fekadu G., Chelkeba L., Kebede A. Burden, clinical outcomes and predictors of time to in hospital mortality among adult patients admitted to stroke unit of Jimma university medical center: a prospective cohort study. *BMC Neurol*. 2019; 19(1): 213. DOI: 10.1186/s12883-019-1439-7. PMID: 31470811.
8. Chen H., Shi L., Wang N., et al. Analysis on geographic variations in hospital deaths and endovascular therapy in ischaemic stroke patients: an observational cross-sectional study in China. *BMJ Open*. 2019; 9(6): e029079. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029079. PMID: 31239305.
9. Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Abebe T.B., et al. In-hospital mortality among ischemic stroke patients in gondar university hospital: a retrospective cohort study. *Stroke Res Treat*. 2019; 2019: 7275063. DOI: 10.1155/2019/7275063. PMID: 30693082.
10. Heuschmann P.U. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med*. 2004; 164(16): 1761–1768. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1761. PMID: 15364669.
11. Koennecke H.C., Belz W., Berfelde D., et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011; 77(10): 965–972. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822dc795. PMID: 21865573.
12. Minnerup J., Wersching H., Unrath M., Berger K. Explaining the decrease of in-hospital mortality from ischemic stroke. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131473. DOI: 10.1371/journal.pone.0131473. PMID: 26154704.
13. Smith E.E., Shobha N., Dai D., et al. Risk score for in-hospital ischemic stroke mortality derived and validated within the get with the guidelines-stroke program. *Circulation*. 2010; 22(15): 1496–1504. DOI: 10.1161/circulationaha.109.932822. PMID: 20876438.
14. Cadilhac D.A., Kilkenny M.F., Levi C.R., et al. Risk-adjusted hospital mortality rates for stroke: evidence from the Australian Stroke Clinical Registry (AUSCR). *Med J Aust*. 2017; 206(8): 345–350. DOI: 10.5694/mja16.00525. PMID: 28446116.
15. Steiner M.M., Brainin M. The quality of acute stroke units on a nation-wide level: the Austrian Stroke Registry for acute stroke units. *Eur J Neurology*. 2003; 10(4): 353–360. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2003.00609.x. PMID: 12823485.
16. Gatttringer T., Posekany A., Niederkorn K., et al. Predicting early mortality of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018; 50(2): 349–356. DOI: 10.1161/strokeaha.118.022863. PMID: 30580732.
17. Stepanova M., Venkatesan C., Altaweel L., et al. Recent trends in inpatient mortality and resource utilization for patients with stroke in the United States: 2005–2009. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(4): 491–499. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.00. PMID: 23545319.
18. Keller K., Geyer M., Münzel T., et al. Impact of atrial fibrillation on in-hospital mortality of ischemic stroke patients and identification of promoting factors of atrial thrombi — Results from the German nationwide inpatient sample and

References

1. Piradov M.A., Gulevskaia T.S., Gnedovskaya E.V., et al. [Multiple organ dysfunction syndrome after severe stroke (clinical and pathomorphological study)]. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2006; 5: 9–13. (In Russ.)
2. Rumjantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V., et al. [Cardiovascular pathology in acute stroke (issues on prevalence, prevention and treatment)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(4): 47–53. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53. (In Russ.)
3. Sidiyakina I.V., Tsarenko S.V., Dobrushina O.R., et al. [Prognostic model of evaluation of lethality and functional recovery after severe and extremely severe stroke]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2012; (3): 49–52. (In Russ.)
4. Ovbiagele B. Nationwide trends in in-hospital mortality among patients with stroke. *Stroke*. 2010; 41(8): 1748–1754. DOI: 10.1161/strokeaha.110.585455. PMID: 20558829.
5. Metsker O., Vozniuk I., Kopanitsa G., et al. Stroke ICU patient mortality day prediction. In: Krzhizhanovskaya V.V. et al. (eds.) *Computational Science – ICCS 2020*. Cham, 2020: 390–405, 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-50423-6_29.
6. Sun S., Pan Y., Bai L., et al. GWTG Risk model for all stroke types predicts in-hospital and 3-month mortality in chinese patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 28(3): 800–806. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.02. PMID: 30553646.
7. Fekadu G., Chelkeba L., Kebede A. Burden, clinical outcomes and predictors of time to in hospital mortality among adult patients admitted to stroke unit of Jimma university medical center: a prospective cohort study. *BMC Neurol*. 2019; 19(1): 213. DOI: 10.1186/s12883-019-1439-7. PMID: 31470811.
8. Chen H., Shi L., Wang N., et al. Analysis on geographic variations in hospital deaths and endovascular therapy in ischaemic stroke patients: an observational cross-sectional study in China. *BMJ Open*. 2019; 9(6): e029079. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029079. PMID: 31239305.
9. Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Abebe T.B., et al. In-hospital mortality among ischemic stroke patients in gondar university hospital: a retrospective cohort study. *Stroke Res Treat*. 2019; 2019: 7275063. DOI: 10.1155/2019/7275063. PMID: 30693082.
10. Heuschmann P.U. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med*. 2004; 164(16): 1761–1768. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1761. PMID: 15364669.
11. Koennecke H.C., Belz W., Berfelde D., et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011; 77(10): 965–972. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822dc795. PMID: 21865573.
12. Minnerup J., Wersching H., Unrath M., Berger K. Explaining the decrease of in-hospital mortality from ischemic stroke. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131473. DOI: 10.1371/journal.pone.0131473. PMID: 26154704.
13. Smith E.E., Shobha N., Dai D., et al. Risk score for in-hospital ischemic stroke mortality derived and validated within the get with the guidelines-stroke program. *Circulation*. 2010; 22(15): 1496–1504. DOI: 10.1161/circulationaha.109.932822. PMID: 20876438.
14. Cadilhac D.A., Kilkenny M.F., Levi C.R., et al. Risk-adjusted hospital mortality rates for stroke: evidence from the Australian Stroke Clinical Registry (AUSCR). *Med J Aust*. 2017; 206(8): 345–350. DOI: 10.5694/mja16.00525. PMID: 28446116.
15. Steiner M.M., Brainin M. The quality of acute stroke units on a nation-wide level: the Austrian Stroke Registry for acute stroke units. *Eur J Neurology*. 2003; 10(4): 353–360. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2003.00609.x. PMID: 12823485.
16. Gatttringer T., Posekany A., Niederkorn K., et al. Predicting early mortality of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018; 50(2): 349–356. DOI: 10.1161/strokeaha.118.022863. PMID: 30580732.
17. Stepanova M., Venkatesan C., Altaweel L., et al. Recent trends in inpatient mortality and resource utilization for patients with stroke in the United States: 2005–2009. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(4): 491–499. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.00. PMID: 23545319.
18. Keller K., Geyer M., Münzel T., et al. Impact of atrial fibrillation on in-hospital mortality of ischemic stroke patients and identification of promoting factors of atrial thrombi — Results from the German nationwide inpatient sample and

- a single-center retrospective cohort. *Observational Study Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(4): e14086. DOI: 10.1097/MD.00000000000014086. PMID: 30681566.
19. Arboix A., Garcia-Eroles L., Comes E., et al. Importance of cardiovascular risk profile for in-hospital mortality due to cerebral infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(10): 1020–1029. DOI: 10.1016/s1885-5857(09)60005-0. PMID: 18817678.
20. Lee J., Morishima T., Kunisawa S., et al. Derivation and validation of in-hospital mortality prediction models in ischaemic stroke patients using administrative data. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(1): 73–80. DOI: 10.1159/000346090. PMID: 23429000.
21. Saposnik G., Hill M.D., O'Donnell M., et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke*. 2008; 39(8): 2318–2324. DOI: 10.1161/strokeaha.107.510362. PMID: 18566303.
22. Ohinmaa A., Zheng Y., Jeerakathil T., et al. Trends and regional variation in hospital mortality, length of stay and cost in hospital of ischemic stroke patients in Alberta accompanying the provincial reorganization of stroke care. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(12): 2844–2850. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.046. PMID: 27663512.
23. Ganesh A., Lindsay P., Fang J., et al. Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality. *Neurology*. 2016; 86(10): 898–904. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002443. PMID: 26850979.
24. Roussot A., Cottenet J., Gadreau M., et al. The use of national administrative data to describe the spatial distribution of in-hospital mortality following stroke in France, 2008–2011. *Int J Health Geogr*. 2016; 15(1): 2. DOI: 10.1186/s12942-015-0028-2. PMID: 26754188.
25. Tanne D., Koton S., Molshazki N., et al. Trends in management and outcome of hospitalized patients with acute stroke and transient ischemic attack: The National Acute Stroke Israeli (NASIS) Registry. *Stroke*. 2012; 43(8): 2136–2141. DOI: 10.1161/strokeaha.111.647610. PMID: 22569935.
26. Rodriguez Lucci F., Pujol Lereis V., Ameriso S., et al. In-hospital mortality due to stroke. *Medicina (B Aires)*. 2013; 73(4): 331–334. PMID: 23924531.
27. The 2018 National (Irish) Stroke Register Annual Report
28. Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke*. 2002; 33(4): 1041–1047. DOI: 10.1161/hs0402.105909. PMID: 11935058.
29. Counsell C., Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2001; 12(3): 159–170. DOI: 10.1159/000047699. PMID: 11641579.
30. Ho W.M., Lin J.R., Wang H.H., et al. Prediction of in-hospital stroke mortality in critical care unit. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1051. DOI: 10.1186/s40064-016-2687-2. PMID: 27462499.
31. Weimar C. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2003; 35(1): 158–162. DOI: 10.1161/01.str.0000106761.94985.8b. PMID: 14684776.
32. Viana Baptista M., van Melle G., Bogousslavsky J. Prediction of in-hospital mortality after first-ever stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci*. 1999; 166(2): 107–114. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00117-3. PMID: 10475103
33. Wang Y., Lim L.L., Levi C., et al. A prognostic index for 30-day mortality after stroke. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54(8): 766–773. DOI: 10.1016/s0895-4356(01)00338-9. PMID: 11470384.
34. Weimar C., Ziegler A., König I.R., Diener H.C. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2002; 249(7): 888–895. DOI: 10.1007/s00415-002-0755-8. PMID: 12140674.

Информация об авторах

Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., проф., главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, зам. директора по научной и учебной работе ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, проф. каф. нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Морозова Елена Михайловна — врач-невролог, н.с. ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-6234>

Прохорова Мария Викторовна — врач-невролог ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

- a single-center retrospective cohort. *Observational Study Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(4): e14086. DOI: 10.1097/MD.00000000000014086. PMID: 30681566.
19. Arboix A., Garcia-Eroles L., Comes E., et al. Importance of cardiovascular risk profile for in-hospital mortality due to cerebral infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(10): 1020–1029. DOI: 10.1016/s1885-5857(09)60005-0. PMID: 18817678.
20. Lee J., Morishima T., Kunisawa S., et al. Derivation and validation of in-hospital mortality prediction models in ischaemic stroke patients using administrative data. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(1): 73–80. DOI: 10.1159/000346090. PMID: 23429000.
21. Saposnik G., Hill M.D., O'Donnell M., et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke*. 2008; 39(8): 2318–2324. DOI: 10.1161/strokeaha.107.510362. PMID: 18566303.
22. Ohinmaa A., Zheng Y., Jeerakathil T., et al. Trends and regional variation in hospital mortality, length of stay and cost in hospital of ischemic stroke patients in Alberta accompanying the provincial reorganization of stroke care. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(12): 2844–2850. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.046. PMID: 27663512.
23. Ganesh A., Lindsay P., Fang J., et al. Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality. *Neurology*. 2016; 86(10): 898–904. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002443. PMID: 26850979.
24. Roussot A., Cottenet J., Gadreau M., et al. The use of national administrative data to describe the spatial distribution of in-hospital mortality following stroke in France, 2008–2011. *Int J Health Geogr*. 2016; 15(1): 2. DOI: 10.1186/s12942-015-0028-2. PMID: 26754188.
25. Tanne D., Koton S., Molshazki N., et al. Trends in management and outcome of hospitalized patients with acute stroke and transient ischemic attack: The National Acute Stroke Israeli (NASIS) Registry. *Stroke*. 2012; 43(8): 2136–2141. DOI: 10.1161/strokeaha.111.647610. PMID: 22569935.
26. Rodriguez Lucci F., Pujol Lereis V., Ameriso S., et al. In-hospital mortality due to stroke. *Medicina (B Aires)*. 2013; 73(4): 331–334. PMID: 23924531.
27. The 2018 National (Irish) Stroke Register Annual Report
28. Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke*. 2002; 33(4): 1041–1047. DOI: 10.1161/hs0402.105909. PMID: 11935058.
29. Counsell C., Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2001; 12(3): 159–170. DOI: 10.1159/000047699. PMID: 11641579.
30. Ho W.M., Lin J.R., Wang H.H., et al. Prediction of in-hospital stroke mortality in critical care unit. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1051. DOI: 10.1186/s40064-016-2687-2. PMID: 27462499.
31. Weimar C. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2003; 35(1): 158–162. DOI: 10.1161/01.str.0000106761.94985.8b. PMID: 14684776.
32. Viana Baptista M., van Melle G., Bogousslavsky J. Prediction of in-hospital mortality after first-ever stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci*. 1999; 166(2): 107–114. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00117-3. PMID: 10475103
33. Wang Y., Lim L.L., Levi C., et al. A prognostic index for 30-day mortality after stroke. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54(8): 766–773. DOI: 10.1016/s0895-4356(01)00338-9. PMID: 11470384.
34. Weimar C., Ziegler A., König I.R., Diener H.C. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2002; 249(7): 888–895. DOI: 10.1007/s00415-002-0755-8. PMID: 12140674.

Information about the authors

Igor A. Vozniuk — D. Sci. (Med.), Prof., Chief neurologist of St. Petersburg, Deputy Director, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; Department of neurology named after M.I. Astvazaturov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Elena M. Morozova — neurologist, researcher, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-6234>

Mariya V. Prokhorova — neurologist, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Влияние модифицируемых факторов риска инсульта на результаты системной тромболитической терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта

С.В. Котов, Е.В. Исакова, И.Г. Колчу, С.Н. Белкина

БУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Введение. Системная тромболитическая терапия (СТЛТ) является эффективным и доступным методом реперфузии при ишемическом инсульте (ИИ). Однако пока не полностью определено, насколько предшествующие ИИ факторы риска оказывают влияние на течение, исход заболевания и эффективность СТЛТ.

Цель работы — изучение результатов СТЛТ у больных с ИИ в зависимости от некоторых из имевшихся у них факторов риска, выраженности и эффективности их коррекции на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Обследованы 229 пациентов, которым была выполнена СТЛТ, 28 пациентов скончались, 201 выжил. Определяли наличие артериальной гипертензии, уровня гликемии, сахарного диабета 2-го типа, фибрилляции предсердий, метаболического синдрома, показатели липидограммы, индекс массы тела.

Результаты. Подтип ИИ, срок от первых симптомов до начала СТЛТ, наличие артериальной гипертензии не оказали статистически значимого влияния на наступление летального исхода в течение 28 дней от начала заболевания, статистически значимыми оказались возраст пациентов, оценка по шкале NIHSS, наличие/отсутствие сахарного диабета 2-го типа и фибрилляции предсердий, оценка по модифицированной шкале Рэнкина, уровень гликемии, индекс массы тела, наличие метаболического синдрома. Для оценки взаимосвязи факторов риска и степени функционального восстановления после ИИ проанализировали данные 201 выживших пациентов. Для больных со среднетяжелым и относительно легким течением ИИ получены статистически значимые обратные корреляции с возрастом, уровнем гликемии и индексом массы тела.

Заключение. Выявлена обратная зависимость между наступлением летального исхода в течение 28 дней от начала заболевания и возрастом, выраженностью неврологических нарушений, уровнем гликемии в дебюте, величиной индекса массы тела и наличием метаболического синдрома. Не обнаружено «парадокса ожирения» в отношении выживания, но у пациентов с гиперхолестеринемией зарегистрирован больший регресс неврологических расстройств и лучшее восстановление нарушенных функций. У больных, получавших статины и достигших целевого значения общего холестерина, не выявлено положительного влияния этого фактора на восстановление в течение первых 28 дней от начала заболевания, вероятно, вследствие большей выраженности общего сосудистого заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромболитизис; фактор риска; метаболический синдром.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. БУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

E-mail: kotovsv@yandex.ru. Котов С.В.

Для цитирования: Котов С.В., Исакова Е.В., Колчу И.Г., Белкина С.Н. Влияние модифицируемых факторов риска инсульта на результаты системной тромболитической терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(1): 21–31.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.3

Поступила 09.05.2020 / Принята в печать 15.12.2020

The effect of modifiable stroke risk factors on systemic thrombolytic therapy in patients with acute stroke

Sergey V. Kotov, Elena V. Isakova, Inessa G. Kolchu, Svetlana N. Belkina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Introduction. Systemic thrombolytic therapy (STT) is an effective and accessible method of reperfusion treatment for ischaemic stroke. However, it is not yet evident how the risk factors preceding ischaemic stroke affect disease progression and outcome, as well as the efficacy of STT. The study aimed to examine the results of STT in stroke patients, depending on their risk factors, severity of those risk factors, and the success in managing them at the prehospital stage.

Materials and methods. We examined 229 patients who underwent SST, of whom 201 survived and 28 died. The presence of hypertension, type 2 diabetes mellitus, atrial fibrillation, or metabolic syndrome, as well as blood sugar level, lipid panel results, and body mass index were assessed.

Results. Ischaemic stroke subtype, the length of time from symptom onset to start of STT, or the presence of hypertension did not have a statistically significant effect on 28-day mortality. Patient age, NIHSS score, presence/absence of type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation, modified Rankin Scale score, blood sugar level, body mass index, and the presence of metabolic syndrome had a statistically significant influence on 28-day mortality. Data from the survived 201 patients were used to analyze the correlation between risk factors and functional recovery after ischaemic stroke. For patients with moderate and mild ischaemic stroke, statistically significant inverse correlations were found for age, blood sugar level, and body mass index.

Conclusion. An inverse correlation was found between 28-day mortality and age, severity of neurological impairment, blood sugar level at onset, body mass index, and the presence of the metabolic syndrome. The 'obesity paradox' was not identified in regard to survival, but patients with hypercholesterolemia had more significant regression of neurological symptoms and better functional recovery. Receiving statins and having a target cholesterol level were not found to have a positive effect on patient recovery in the first 28 days after disease onset, likely because of greater severity of the overall vascular disease.

Keywords: ischaemic stroke; risk factor; metabolic syndrome.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 129110, Moscow, Schepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru. Kotov S.V.

For citation: Kotov S.V., Isakova E.V., Kolchu I.G., Belkina S.N. [The effect of modifiable stroke risk factors on systemic thrombolytic therapy in patients with acute stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 21–31. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.3

Received 09.05.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Инсульт остается ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире, что в определенной степени объясняется гетерогенностью этого заболевания, наличием большого числа факторов риска (ФР) и причин его возникновения [1, 2].

Наиболее изученным и самым доступным из методов реперфузии при ишемическом инсульте (ИИ) является системная тромболитическая терапия (СТЛТ), её эффективность подтверждена при всех патогенетических подтипах ИИ. Однако важно определить, насколько ФР, предшествующие ИИ, оказали влияние на течение и степень функционального восстановления больных. Известно, что сахарный диабет 2-го типа (СД2), гипергликемия, артериальная гипертензия (АГ) являются неблагоприятными факторами для пациентов с ИИ [3, 4]. До настоящего времени не решен вопрос о влиянии ожирения на эффективность СТЛТ и выживание после ИИ. Так, L. Oesch и соавт. [5], проведя метаанализ 25 исследований, указав на многочисленные методологические ошибки, отметили меньший уровень смертности у пациентов с ИИ и повышенным индексом массы тела (ИМТ), в 7 исследованиях было установлено благоприятное влияние избыточной массы тела на выживание после ИИ. Таким образом, вопрос о влиянии корректируемых ФР на течение и исход ИИ является актуальным и важен для практической деятельности.

Целью работы было изучение результатов СТЛТ у пациентов с ИИ в зависимости от некоторых имевшихся у них ФР, выраженности и эффективности коррекции этих ФР на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике при БУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (11.01.2018, протокол № 1). Исследование носило проспективный характер. Под нашим наблюдением были 229 пациентов (91 женщина и 138 мужчин, средний возраст $62,9 \pm 11,0$ лет), находившихся в неврологических отделениях для больных с инсультом Мытишинской городской клинической больницы и Воскресенской городской больницы № 1 в 2018–2020 гг. с диагнозом ИИ. Пациентам была проведена СТЛТ алтеплазой, при этом средний срок от появления первых признаков инсульта до начала введения составил $155,9 \pm 49,6$ мин.

Выраженность неврологических расстройств оценивали по шкале тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), степень функциональных нарушений — по модифицированной шкале Рэнкина (МШР). Оценку проводили при поступлении пациента перед введением тромболитика и на 28-е сутки от момента развития ИИ у выживших, пациентам с летальным исходом присваивались конечные значения NIHSS 31 балл, МШР 6 баллов. Пер-

вичной конечной точкой исследования было выживание в течение 28 сут, вторичными точками были регресс неврологических нарушений, оцененный по шкале NIHSS, восстановление функциональных нарушений по шкале МШР.

Оценивали выраженность у пациентов ряда ФР ИИ: наличие АГ, СД2, фибрилляции предсердий (ФП), ИМТ, уровень гликемии, уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов на момент развития ИИ, наличие метаболического синдрома (МС). Уровень глюкозы в венозной крови ≥ 7 ммоль/л расценивали как ситуационное повышение показателя, при обнаружении уровня глюкозы в венозной крови ≥ 11 ммоль/л устанавливали наличие впервые выявленного СД2. Мы ограничились исследованием только тех ФР, которые контролируются в рутинной практике ведения больных с ИИ в неврологических отделениях для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения сосудистых центров. Было оценено влияние эффективности коррекции ФР на догоспитальном уровне на выживание и функциональное восстановление после ИИ.

Для диагностики МС использовали критерии [6]:

- 1) абдоминальное ожирение: талия у мужчин ≥ 94 см, талия у женщин ≥ 80 см;
- 2) повышение уровня триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л или прием гиполипидемических средств по поводу дислипидемии;
- 3) снижение уровня ХС ЛПВП у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,29$ ммоль/л или прием гиполипидемических средств по поводу гиперхолестеринемии;
- 4) повышенное артериальное давление: систолическое ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст., или прием антигипертензивных средств;
- 5) повышение уровня глюкозы: уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или диагноз СД2.

Для статистической обработки материала использовали пакет программ «BioStat Pro 5 v.6.7.0.3». Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые — в виде медианы и квартилей ($Me [Q1, Q3]$). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино–Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Вилкоксона для зависимых выборок, для сравнения двух независимых выборок — критерий Манна–Уитни, при этом, учитывая размер выборок, происходила конвертация показателей в Z-статистику. Для выявления взаимосвязи между переменными использовали ранговые корреляции Спирмена. Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05. Для выявления зависимости дихотомического показателя исхода заболевания от независимых переменных использовали метод бинарной логистической регрессии [7, 8].

Результаты

При поступлении неврологические нарушения относительно легкой степени по шкале NIHSS (5–8 баллов) отмечены у 74 пациентов, средней степени — (9–12 баллов) — у 80, тяжелые (13–15 баллов) — у 42, неврологические нарушения крайней степени тяжести (16–25 баллов) — у 33. К 28-м суткам от момента возникновения ИИ выжил

201 пациент, умерло 28, летальность — 12,2%, что объяснялось большим числом пациентов с тяжелым течением ИИ (32,8%), а также их соматической отягощенностью (табл. 1). На 3–7-е сутки скончались 18 пациентов в связи с нарастанием неврологических расстройств (у 15 из них была отмечена геморрагическая трансформация инфаркта мозга), на 8–21-е сутки — 10 пациентов на фоне тяжелого течения заболевания, декомпенсации соматической патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 5 пациентов, ИБС + СД2 — 5).

При выписке средняя оценка по шкале NIHSS у выживших составила 4,0 [1,0; 7,0] балла (Т-критерий Вилкоксона, $p = 0,0001$ с показателем в дебюте заболевания), таким образом, регресс неврологических проявлений составил в среднем 6 баллов. Оценка по МШР при поступлении составляла 4,0 [4,0; 5,0] балла, при выписке у выживших — 2,0 [1,0; 3,0] ($p = 0,0005$).

При поступлении нормогликемия ($< 6,1$ ммоль/л в венозной крови) отмечена у 132 пациентов, гипергликемия ($\geq 6,1$, $< 7,0$) — у 32, гипергликемия (впервые однократно уровень глюкозы в венозной крови $\geq 7,0$ ммоль/л) — у 21, СД2 (впервые выявлен уровень глюкозы в венозной крови $\geq 11,0$ ммоль/л или уже наблюдается у эндокринолога и получает терапию сахароснижающими препаратами) — у 44. Обнаружено, что уровень гликемии и частота выявления СД2 у умерших больных были статистически значимо выше.

АГ с показателями систолического артериального давления (САД) 160–220 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) 95–120 мм рт. ст. отмечена в анамнезе у всех пациентов. В связи с недостаточно эффективной гипотензивной терапией в период, предшествовавший развитию ИИ, повышенные показатели САД и/или ДАД (САД > 160 и/или ДАД > 95 мм рт. ст.) была отмечены у 184 пациентов с одинаковой частотой у выживших и умерших.

У 107 пациентов (83 мужчины и 24 женщины) в период, предшествовавший развитию ИИ, был установлен диагноз ИБС, 46 из них перенесли инфаркт миокарда. У 15 пациентов имела пароксизмальная, у 69 — постоянная форма ФП как следствие постинфарктного или диффузного кардиосклероза, у выживших частота выявления ФП была почти в 2 раза ниже, чем у умерших (табл. 1).

Уровни липидов крови были переменными в связи с тем, что 167 пациентов в период, предшествующий развитию ИИ, получали терапию статинами (симвастатин, аторвастатин, розувастатин), 102 из них — нерегулярно или в недостаточной дозе, 62 человека такое лечение не получали, несмотря на наличие дислипидемии по амбулаторным данным.

Нами были отобраны 65 пациентов, получавших терапию статинами не менее 3 мес., предшествовавших развитию ИИ, и достигших целевого уровня общего холестерина для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний $\leq 4,5$ ммоль/л в соответствии с национальными рекомендациями [10]. Результаты их обследования сравнили с данными 62 пациентов, не получавших гиполипидемические средства (табл. 2).

Группы не отличались по возрасту, тяжести ИИ, ИМТ, уровню летальности. Отмечено статистически значимое превышение показателей общего ХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов у пациентов, не получавших терапию статинами.

Таблица 1. Демографические показатели, тяжесть ИИ и выраженность ФР у пациентов, которым была выполнена СТЛТ
Table 1. Demographic parameters, ischaemic stroke severity, and risk factor severity in the whole group, survived, and deceased patients who received STT

Показатель Parameter	Общая группа Total	Выжившие Survived	Умершие Deceased
<i>n</i>	229	201	28
Мужчины : женщины Men : women	138 : 91 (1,5 : 1)	123 : 78 (1,6 : 1)	15 : 13 (1,2 : 1)
Возраст, лет Age, years	62,9 ± 11,0	61,9 ± 11,1	69,9 ± 6,3
Первичный/повторный ИИ Primary/recurrent ischaemic stroke	153/76	141/60	12/16
Патогенетический подтип ИИ, <i>n</i> Pathogenetic subtype of ischaemic stroke, <i>n</i>			
атеротромботический atherothrombotic	76	65	44
кардиоэмболический cardioembolic	74	66	8
лакунарный lacunar	17	17	–
неустановленной этиологии undetermined etiology	62	53	9
Срок от появления первых признаков ИИ до начала СТЛТ, мин Time from ischaemic stroke symptom onset to initiation of SST, min	155,3 ± 48,1	155,8 ± 50,4	151,4 ± 27,0
NIHSS, баллы NIHSS, points			
при поступлении on admission	10,0 [8,0; 14,0]	10,0 [8,0; 14,0]	12,0 [11,0; 17,0]
на 28-е сутки on day 28	5,0 [2,0; 8,0]	4,0 [1,0; 7,0]	31,0 [31,0; 31,0]*
Регресс по NIHSS, баллы NIHSS regression, points	5,0 [3,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	
МШР, баллы mRS, points			
при поступлении on admission	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	5,0 [5,0; 5,0]
на 28-е сутки on day 28	2,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	6,0 [6,0; 6,0]*
Регресс МШР, баллы mRS regression, points	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	
Геморрагическая трансформация очага ИИ, <i>n</i> (%) Hemorrhagic transformation of the ischaemic stroke lesion	40 (17,5%)	25 (12,4%)	15 (53,6%)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/liter	6,6 ± 2,5	6,2 ± 2,4	9,19 ± 1,9
СД2, <i>n</i> (%) T2DM, <i>n</i> (%)	51 (22,3%)	37 (18,4%)	14 (50%)
АГ, <i>n</i> (%) HT, <i>n</i> (%)	184 (80,3%)	161 (80,1%)	23 (82,1%)
ФП, <i>n</i> (%) AF, <i>n</i> (%)	84 (33,7%)	68 (33,8%)	16 (57,1%)
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/liter	5,08 ± 1,36	5,09 ± 1,32	5,05 ± 1,81
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/liter	1,25 ± 0,45	1,26 ± 0,43	1,09 ± 0,7
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/liter	3,1 ± 1,01	3,13 ± 0,99	2,64 ± 1,43
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/liter	1,37 ± 0,52	1,42 ± 0,51	0,76 ± 0,05
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	30,5 ± 5,1	29,9 ± 4,9	35,3 ± 4,8

Примечание. *У умерших пациентов NIHSS и МШР указан на день летального исхода.
Note. *NIHSS and mRS scores in deceased patients are listed for the day of death.

Таблица 2. Демографические показатели, тяжесть ИИ, эффективность терапии и показатели липидограммы у пациентов, не получавших статины и получавших статины и достигших целевого уровня общего ХС

Table 2. Demographic parameters, ischaemic stroke severity, treatment efficacy, and lipid profile values in patients not receiving statins and in patients receiving statins, who reached the target total cholesterol level

Показатель Parameter	Пациенты, не получавшие статины (n = 62) Patients not receiving statins (n = 62)	Пациенты, получавшие статины и достигшие целевого уровня общего ХС (n = 65) Patients receiving statins who reached the target total cholesterol level (n = 65)	p
Возраст, лет Age, years	63,1 ± 10,8	63,3 ± 11,9	0,74
Патогенетический подтип ИИ, n Pathogenetic subtype of ischaemic stroke, n			
атеротромботический atherothrombotic	20	15	
кардиоэмболический cardioembolic	17	30	
лакунарный lacunar	9	–	
неустановленной этиологии undetermined etiology	16	20	
Срок от появления первых признаков ИИ до начала СТЛТ, мин Time from ischaemic stroke symptom onset to initiation of SST, min	156,3 ± 57,1	163 ± 41,2	0,54
NIHSS, баллы NIHSS, points			
при поступлении on admission	10,0 [8,0; 15,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,56
на 28-е сутки on day 28	2,5 [1,0; 6,0]	6,0 [3,0; 12,0]	0,004
Регресс NIHSS, баллы NIHSS regression, points	6,0 [5,0; 9,0]	5,0 [2,0; 6,0]	0,0004
МШР, баллы mRS, points			
при поступлении on admission	4,0 [4,0; 4,75]	4,0 [4,0; 5,0]	0,51
на 28-е сутки on day 28	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,75]	0,06
Регресс МШР, баллы mRS regression, points	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,08
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/liter	6,7±2,4	6,2±1,8	0,31
СД2, n (%) T2DM, n (%)	16 (25,8%)	12 (18,5%)	0,46
АГ, n (%) HT, n (%)	50 (80,6%)	47 (72,3%)	0,36
ФП, n (%) AF, n (%)	19 (30,6%)	32 (49,2%)	0,08
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/liter	6,68 ± 1,0	3,71 ± 0,52	0,0001
ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/liter	1,38 ± 0,4	1,18 ± 0,52	0,03
ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/liter	4,16 ± 0,78	2,19 ± 0,58	0,0001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/liter	1,66 ± 0,47	1,06 ± 0,4	0,0005
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	30,4 ± 4,4	30,0 ± 6,9	0,48
Геморрагическая трансформация ИИ, n (%) Hemorrhagic transformation of the ischaemic stroke lesion, n (%)	10 (16,1%)	19 (29,2%)	0,19
Летальность, % Mortality, %	11,1	10,5	0,93

Примечание. Выделены значения p < 0,05.
Note. Values where p < 0.05 are highlighted.

Таблица 3. Параметры бинарной логистической регрессии для достижения первичной конечной точки у пациентов с ИИ, которым была проведена СТЛТ

Table 3. Binary logistic regression parameters for reaching the primary endpoint in patients with ischaemic stroke who received STT

Переменная Variable	Отношение шансов Odds ratio	Доверительный интервал Confidence interval
Возраст Age	0,901	0,814–0,998
NIHSS при поступлении NIHSS on admission	0,919	0,787–1,075
Гликемия Blood sugar level	0,786	0,615–1,006
ИМТ BMI	0,798	0,686–0,930

Таблица 4. Величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена между степенью регресса неврологической симптоматики по шкале NIHSS и выраженностью ФР

Table 4. Spearman's rank correlation coefficient between the degree of neurological symptom regression according to the NIHSS and severity of risk factors

Признак Sign	Общая группа (n = 201) Total group (n = 201)		Тяжелое течение (n = 61) Severe disease (n = 61)		Среднетяжелое течение (n = 68) Moderate disease (n = 68)		Относительно легкое течение (n = 72) Relatively mild disease (n = 72)	
	r_{xy}	ρ	r_{xy}	ρ	r_{xy}	ρ	r_{xy}	ρ
Возраст Age	-0,2413	0,0006	0,0012	0,99	-0,3219	0,007	-0,3842	0,0009
Гликемия Blood sugar level	-0,1921	0,0006	-0,1688	0,19	-0,2558	0,035	-0,2949	0,12
ИМТ BMI	0,02	0,85	0,05	0,98	-0,2202	0,35	-0,1792	0,33

У них же отмечен более выраженный регресс неврологической симптоматики ($p = 0,0004$) и функциональных нарушений ($p = 0,08$). Отметим, однако, что у пациентов, получавших статины, чаще выявлялась ФП, доля кардиоэмболического ИИ была большей, а лакунарный ИИ не был отмечен. Таким образом, несмотря на сходный возраст и тяжесть неврологических нарушений, можно предполагать, что терапии статинами были привержены больные с более выраженным сосудистым заболеванием, с чем, в определенной степени, связан и меньший регресс симптоматики.

Среди наблюдавшихся нами пациентов 195 (85,2%) пациентов имели повышенную массу тела, причем избыточную массу тела (по ИМТ) — 36,7%, ожирение I степени — 34,9%, II степени — 9,6%, III степени — 3,9%. Как в общей группе, так у выживших и умерших ИМТ превышал нормальные показатели и в среднем составлял $30,5 \pm 5,1$ кг/м², но у выживших этот показатель был существенно ниже ($29,9 \pm 4,9$ против $35,3 \pm 4,8$; $p = 0,0003$).

Наличие от 3 до 5 диагностических критериев МС было отмечено у 144 (62,9%) пациентов, 2 критериев — у 24 (10,5%), только 1 критерия (абдоминальное ожирение) — у 27 (11,2%). У 34 пациентов абдоминальное ожирение отсутствовало.

При анализе влияния переменных на достижение первичной конечной точки с использованием бинарной логистической регрессии выделены наиболее значимые независимые переменные, влияющие на выживание в течение первых 28 дней болезни (табл. 3).

Конкордантность полученного логистического уравнения составила 90,5%. При включении переменной «Наличие МС» конкордантность не изменялась.

Для определения взаимосвязи ФР и степени функционального восстановления в первые 28 сут после ИИ проанализировали данные 201 выжившего пациента. При поступлении неврологические нарушения относительно легкой степени по шкале NIHSS (5–8 баллов) отмечены у 72 пациентов, средней степени (9–12 баллов) — у 68, тяжелые (13–15 баллов) — у 39, неврологические нарушения крайней степени тяжести (16–25 баллов) — у 22. К моменту выписки из стационара только у 9 пациентов не отмечено положительной динамики неврологического статуса, у 192 отмечен регресс на 6,0 [4,0; 8,0] баллов.

Статистически значимой взаимосвязи между степенью регресса симптоматики и выраженности ФР (табл. 4) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ИИ не выявлено, в то время как при среднетяжелом и относительно легком течении ИИ отмечены обратные корреляции с возрастом и уровнем гликемии.

Оценивая эффективность проведения СТЛТ, мы оценили достижение независимости у пациентов в течение первых 28 сут после ИИ, а также патогенетический подтип ИИ и выраженность некоторых ФР в день 0 (табл. 5). Почти 42% больных после проведения СТЛТ в первые 4 нед заболевания стали независимы от окружающих. Отметим, что лакунарный ИИ был зарегистрирован лишь у лиц с МШР

Таблица 5. Доля пациентов, достигших и не достигших независимости в первые 28 сут после перенесенного ИИ, и их клиничко-лабораторные показатели

Table 5. Fraction of patients who achieved or did not achieve independence in the first 28 days after ischaemic stroke, and certain clinical and laboratory results

Показатель Parameter	МШР 0–1 балл mRS 0–1 point	МШР 2 и более баллов mRS 2 or more points
<i>n</i>	84	117
Мужчины : женщины Men : women	50 : 34 (59,5/40,5%), <i>p</i> = 0,526	73 : 44 (62,4/37,3%)
Возраст, лет Age, years	60,5 ± 11,8, <i>p</i> = 0,00009	62,9 ± 10,6
Первичный/повторный ИИ Primary/repeat ischaemic stroke	64/20 (76,2/23,8%), <i>p</i> = 0,27	77/40 (65,8/34,2%)
Патогенетический подтип ИИ, <i>n</i> Pathogenetic subtype of ischaemic stroke, <i>n</i>		
атеротромботический atherothrombotic	28 (33,3%)	37 (31,6%)
кардиоэмболический cardioembolic	21 (25%)	45 (38,5%)
лакунарный lacunar	17 (20,3%)	–
неустановленной этиологии undetermined etiology	18 (21,4%)	35 (29,9%)
Срок от появления первых признаков ИИ до начала СТЛТ, мин Time from ischaemic stroke symptom onset to initiation of SST, min	160,1 ± 49,3, <i>p</i> = 0,342	152,7 ± 51,1
NINSS при поступлении, баллы NIHSS on admission, points	8,0 [7,0; 8,25], <i>p</i> = 0,0001	12,0 [9,0; 15,0]
МШР при поступлении, баллы mRS on admission, points	4,0 [4,0; 4,0], <i>p</i> = 0,02	4,0 [4,0; 5,0]
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/liter	5,6 ± 1,4, <i>p</i> = 0,0004	6,7 ± 2,7
СД2, <i>n</i> (%) T2DM, <i>n</i> (%)	12/14,3%, <i>p</i> = 0,007	25/21,4%
АГ, <i>n</i> (%) HT, <i>n</i> (%)	68/81,0%, <i>p</i> = 0,915	93/79,5%
ФП, <i>n</i> (%) AF, <i>n</i> (%)	22/26,2%, <i>p</i> = 0,048	46/39,3%
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/liter	5,2 ± 1,2, <i>p</i> = 0,985	5,0 ± 1,4
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	29,6 ± 4,4, <i>p</i> = 0,0009	30,1 ± 5,3

Примечание. *p* — статистическая значимость различий (*U*-критерий Манна–Уитни) показателя у пациентов, достигших и не достигших независимости по МШР.

Note. *p* — statistically significant difference (Mann–Whitney *U* test) between patients who achieved and who did not achieve independence according to the mRS.

0–1 балл, в то время как кардиоэмболический ИИ выявлялся чаще у лиц с менее благоприятным восстановлением. У пациентов этих групп выявлены статистически значимые отличия по возрасту, тяжести неврологических расстройств, уровню глюкозы в крови, наличию ФП и СД2, а также, несмотря на небольшое, но статистически значимое различие, по показателю ИМТ. В то же время число первичных/повторных ИИ, пол пациентов, подъем САД выше 160/95 мм рт. ст., уровень общего ХС существенно не отличались у этих групп пациентов.

Обсуждение

Факторы риска ИИ принято делить на немодифицируемые (возраст, пол, этническая принадлежность, наследствен-

ные заболевания) и модифицируемые (артериальная гипертензия, СД2, болезни сердца, курение, дислипидемия, злоупотребление алкоголем, ожирение, МС, применение оральных контрацептивов, гормональное лечение у женщин в постменопаузе, асимптомный стеноз магистральных артерий головы и шеи, мигрень и др.) [11–13]. Исследование INTERSTROKE, проводившееся в 2007–2015 гг., показало, что такие ФР, как АГ, уровень повседневной физической активности, наличие СД2, диета (индекс здорового питания), соотношение окружности талии к окружности бедер, курение, потребление алкоголя, уровень стресса и др., в совокупности ассоциировались примерно с 90% случаев ИИ во всех регионах мира, среди всех этнических групп, у мужчин и женщин, во всех возрастных категориях. При этом были обнаружены значительные региональные

различия в значимости большинства ФР в различных популяциях, что подтверждает необходимость разработки как глобальных, так и региональных программ профилактики ИИ [14]. Однако однозначного ответа на вопрос, влияет ли выраженность ФР и эффективность их купирования на предшествующем этапе на течение и исходы ИИ, пока не получено.

В крупных доказательных исследованиях продемонстрировано, что СЛТ является высокоэффективным и при этом наиболее широко применяемым методом терапии ИИ в первые 270 мин от начала заболевания. В результате накопления опыта выявлены некоторые факторы, влияющие на эффективность СЛТ: срок от появления первых признаков ИИ до начала СЛТ, тяжесть неврологической симптоматики, возраст пациента, структура и локализация тромба, наличие ФП, ИБС [3, 4, 15, 16]. Анализ наших данных подтверждает отрицательную взаимосвязь между возрастом пациентов и выживанием — летальные исходы были зафиксированы только у лиц старше 60 лет, составляя примерно 20% на 7-м и 8-м десятилетиях жизни. В то же время в нашем исследовании не обнаружено существенного влияния временного фактора от момента развития ИИ до начала процедуры СЛТ, что, вероятно, можно объяснить тем, что три четверти всех пациентов получили СЛТ в срок 90–180 мин.

Ожирение, один из корригируемых ФР ИИ, характеризуется не только чрезмерным накоплением жировых отложений, но и большим числом других метаболических нарушений: повышением уровня глюкозы в крови натощак, триглицеридов и ХС ЛПНП, понижением уровня ХС ЛПВП, АГ, что вместе с увеличением окружности талии представляет собой набор критериев, используемых для диагностики МС. Этот феномен является ФР цереброваскулярных расстройств и ИБС [17].

Метаанализ P. Strazzullo и соавт. [18] показал, что избыточный вес и ожирение связаны с прогрессивно возрастающим риском развития ИИ, выявлена прямая линейная связь между ИМТ и риском ИИ у мужчин и женщин независимо от расы. Однако влияние ожирения на прогноз ИИ является дискуссионным, в частности, ряд авторов отмечают так называемый «парадокс ожирения» — уменьшение летальности, тяжести заболевания и лучшее функциональное восстановление после ИИ у лиц с ожирением [19]. Следует отметить, что этот парадокс сохранялся при учете других ФР. Так, A. Towfighi и соавт. [20] отметили, что у пожилых и старых пациентов ожирение было защитным фактором, в то время как у молодых — ухудшающим прогноз. L.E. Skolarus и соавт. [21] обнаружили, что ожирение 3 степени ассоциировалось с повышенным уровнем смертности у лиц среднего и пожилого возраста, ожирение 2 степени — с пониженным риском смерти. Вопрос о «парадоксе ожирения» пока далек от ответа.

Для решения вопроса о влиянии ожирения на результаты СЛТ M. Branscheidt и соавт. [22] проанализировали результаты СЛТ сосудистых центров Швейцарии более чем за 10 лет, исследование носило ретроспективный характер. Ни в одной из групп со сниженным, повышенным или высоким ИМТ не выявлено отличий в отношении функционального восстановления, смертности, возникновения интракраниальных геморагий или регресса NIHSS. При анализе конечных точек (благоприятный исход — 0–1 балл МШР; хороший исход — 0–2 балла МШР; смерть)

обнаружены взаимосвязи с возрастом, тяжестью инсульта, оцененной по баллу NIHSS, и уровнем гликемии в дебюте заболевания, СД2. Таким образом, авторы не получили данных о связи между ожирением и результатом СЛТ. В других исследованиях [5, 23] по влиянию этого ФР на эффективность СЛТ также не получено убедительных данных.

Основной составляющей абдоминального ожирения является отложение висцерального жира, сопровождающееся высвобождением свободных жирных кислот, формированием инсулинорезистентности и усилением синтеза мелких гранул ЛПНП, участвующих в развитии атеросклероза. Результаты логистической регрессии в исследовании Ch. Liu и соавт. [24] показали, что риск развития атеросклероза интракраниальных артерий возрастал с увеличением количества компонентов МС. Факторами, стимулирующими атерогенный эффект МС, считают АГ, дислипидемию и гипергликемию [25, 26]. Известно, что у представителей европейской расы экстракраниальный атеросклероз превалирует над интракраниальным, в то время как у негроидов и монголоидов — наоборот. При этом МС провоцировал развитие экстракраниального атеросклероза у европеоидов, интракраниального — у негроидов и монголоидов [27].

У обследованных нами больных выявлена слабая, но статистически значимая обратная корреляция между наступлением летального исхода и числом компонентов МС ($r = -0,294$; $p = 0,007$), при этом все умершие имели 3 и более критерия МС, а все пациенты, не имевшие ни одного критерия МС, выжили.

В эксперименте статины продемонстрировали многочисленные нейропротективные и репаративные эффекты после ишемического повреждения мозга: стимуляцию ангиогенеза, торможение тромбообразования и активацию фибринолиза, активацию эндотелиальной NO-синтазы и снижение активности индуцибельной NO-синтазы, снижение эксайтотоксичности и модуляцию воспаления [28, 29]. В клинической практике применение статинов было ассоциировано с меньшим объемом инфаркта и большим числом коллатералей у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ, уменьшением ишемического поражения мозга вследствие вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии [30, 31]. Некоторые авторы отмечают, что применение статинов ассоциировалось с меньшей степенью тяжести инсульта, в то время как улучшение функционального восстановления выявляли часто [33, 34].

В наших наблюдениях защитного действия статинов как на выживание, так и на уровень функционального восстановления не выявлено, но следует оговориться, что эти данные получены только в остром периоде ИИ. Наоборот, высокий уровень общего ХС, сочетающийся с повышением ХС ЛПВП и ЛПНП, ассоциировался с более выраженным регрессом неврологических расстройств и лучшим функциональным восстановлением. Полученные нами данные согласуются с результатами S. Koton и соавт. [34], отметивших, что низкий уровень общего ХС у больных, получавших терапию статинами до развития ИИ, был ассоциирован с большей тяжестью и меньшим функциональным восстановлением; авторы также отметили, что низкий уровень общего ХС без предшествующего приема статинов сочетался с повышением смертности. Напротив, S. Dong и соавт. [35] показали, что применение низкодозных статинов в период,

предшествовавший ИИ, ассоциировалось со снижением тяжести ИИ и улучшением функциональных результатов через 90 дней от начала болезни, что авторы связали с нейрорепаративным эффектом статинов. Однако в указанное исследование были включены пациенты с NIHSS в среднем 4 балла, в наших же наблюдениях преобладали лица со среднетяжелым и тяжелым течением ИИ. Ранее было показано, что нейрорепаративные и плейотропные эффекты статинов зависели от дозы и типа препарата [36, 37].

Заключение

Эта работа представляет собой еще одну попытку ответить на вопросы, возникающие у клиницистов при проведении СТЛТ. В результате анализа данных 229 больных с ИИ, прошедших СТЛТ, выявлена обратная зависимость между наступлением летального исхода в течение 28 дней от начала заболевания и такими факторами, как возраст, выраженность неврологических нарушений по NIHSS и уровень гликемии в дебюте заболевания, величина ИМТ и наличие МС. При этом не обнаружено наличия «пара-

докса ожирения» в отношении выживания, но отмечено, что у пациентов с гиперхолестеринемией зарегистрирован статистически значимо больший регресс неврологических расстройств и лучшее восстановление нарушенных функций в течение 28 дней от начала заболевания. У больных, получавших лечение статинами и достигших целевого уровня общего ХС, в этот период не выявлено положительного влияния этого фактора на функциональное восстановление и выживание, что, возможно, связано с исходно большей выраженностью сосудистого заболевания у этих больных по сравнению с пациентами, отказавшимися от приема статинов.

Полученные данные, безусловно, нуждаются в дальнейшем анализе, необходимо изучение выраженности и других ФР ИИ у пациентов при наличии дислипидемии, а также расширение периода катамнестического наблюдения. Необходимы новые исследования, направленные на поиск закономерностей взаимного влияния разных ФР, определяющих развитие нежелательных явлений и осложнений после СТЛТ.

Список литературы

1. Фейгин В.Л., Варакин Ю.Я., Кравченко М.А. и др. Новый подход к профилактике инсульта в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9(4): 19–23.
2. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am*. 2019; 103(2): 295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001. PMID: 30704682.
3. Bluhmki E., Chamorro A., Dávalos A. *et al.* Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(12): 1095–1102. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70264-9. PMID: 19850525.
4. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. *et al.* American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158. PMID: 29367334.
5. Oesch L., Tatlisumak T., Arnold M., Sarikaya H. Obesity paradox in stroke — myth or reality? A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0171334. DOI: 10.1371/journal.pone.0171334. PMID: 28291782.
6. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. *et al.* The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491): 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8. PMID: 16182882.
7. Altman D.G. *Practical statistics for medical research*. London, 1991: 611.
8. Logos T. Simple logistic regression on qualitative dichotomic variables. *Statistic on air*. 2009. URL: <https://www.r-bloggers.com/simple-logistic-regression-on-qualitative-dichotomic-variables>
9. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
10. Кухарчук В.В. О новой версии рекомендаций по коррекции дислипидемии с целью профилактики атеросклероза и его осложнений. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 1(38): 5–6. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001.
11. Исакова Е.В. Инсульт / Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. Руководство для врачей. М., 2014: 397.
12. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Раскуражев А.А. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(2): 5–10.
13. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 418–429. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i5.418. PMID: 25984516.
14. O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S. *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761–775. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
15. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонализированной эффективности и безопасности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(1): 5–14. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.1.

References

1. Feigin V.L., Varakin Yu.Ya., Kravchenko M.A. *et al.* A new approach for stroke prevention in Russia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2015; 9(4): 19–23. (In Russ.)
2. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am*. 2019; 103(2): 295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001. PMID: 30704682.
3. Bluhmki E., Chamorro A., Dávalos A. *et al.* Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(12): 1095–1102. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70264-9. PMID: 19850525.
4. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. *et al.* American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158. PMID: 29367334.
5. Oesch L., Tatlisumak T., Arnold M., Sarikaya H. Obesity paradox in stroke — myth or reality? A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0171334. DOI: 10.1371/journal.pone.0171334. PMID: 28291782.
6. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. *et al.* The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491): 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8. PMID: 16182882.
7. Altman D.G. *Practical statistics for medical research*. London, 1991: 611.
8. Logos T. Simple logistic regression on qualitative dichotomic variables. *Statistic on air*. 2009. URL: <https://www.r-bloggers.com/simple-logistic-regression-on-qualitative-dichotomic-variables>
9. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
10. Kухарчук V.V. About the new version of recommendations for the correction of dyslipidemia in order to prevent atherosclerosis and its complications. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020; 1 (38): 5-6. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001 (In Russ.)
11. Isakova E.V. Stroke. Manual / Eds. L.V. Stachovskaya, S.V. Kotov. Moscow, 2014: 397. (In Russ.)
12. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V., Raskurazhev A.A. The main pathogenetic mechanisms of vascular cerebral pathology associated with atherosclerosis and metabolic syndrome: the search for correction approaches. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(2): 5–10. (In Russ.)
13. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015; 3(5): 418–429. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i5.418. PMID: 25984516.
14. O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S. *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046): 761–775. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
15. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: clinical predictors of efficacy and safety. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(1): 5–14. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.1.

16. Mehrpour M., Afrakhte M., Shojaei S.F. *et al.* Factors predicting the outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients before rt-PA administration. *Caspian J Intern Med.* 2019; 10(4): 424–430. DOI: 10.22088/cjim.10.4.424. PMID: 31814941.
17. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 52: 52–63.
18. Strazzullo P., D'Elia L., Cairella G. *et al.* Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke.* 2010; 41(5): e418–e426. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576967. PMID: 20299666.
19. Forlivesi S., Cappellari M., Bonetti B. Obesity paradox and stroke: a narrative review. *Eat Weight Disord.* 2020. DOI: 10.1007/s40519-020-00876-w. PMID: 32124408.
20. Towfighi A., Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke.* 2009; 40(8): 2704–2708. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.550228. PMID: 19542056.
21. Skolarus L.E., Sanchez B.N., Levine D.A. *et al.* Association of body mass index and mortality after acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7(1): 64–69. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000129. PMID: 24326935.
22. Branscheidt M., Schneider J., Michel P. *et al.* No impact of body mass index on outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis BMI and IV thrombolysis outcome. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0164413. DOI: 10.1371/journal.pone.0164413. PMID: 27727305.
23. Hassan A.E., Chaudhry S.A., Jani V. *et al.* Is there a decreased risk of intracerebral hemorrhage and mortality in obese patients treated with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(4): 545–549. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.022. PMID: 23453555.
24. Liu C., Yang X., Chen C. Correlation between metabolic syndrome and intracranial versus extracranial arteriosclerosis among Chinese patients with stroke. *Iran J Public Health.* 2019; 48(11): 1997–2006. PMID: 31970098.
25. Kozakova M., Natali A., Dekker J. *et al.* Insulin sensitivity and carotid intima-media thickness: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular risk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(6): 1409–1147. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300948. PMID: 23599442.
26. Ji X., Leng X.Y., Dong Y. *et al.* Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review. *Ann Transl Med.* 2019; 7(22): 632. DOI: 10.21037/atm.2019.10.115. PMID: 31930033.
27. Bang O.Y., Saver J.L., Liebeskind D.S. *et al.* Impact of metabolic syndrome on distribution of cervicocephalic atherosclerosis: data from a diverse race-ethnic group. *J Neurol Sci.* 2009; 284(1–2): 40–45. DOI: 10.1016/j.jns.2009.03.033. PMID: 19398114.
28. Asahi M., Huang Z., Thomas S. *et al.* Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25(6): 722–729. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600070. PMID: 15716855.
29. Goldstein L.B. Statins and ischemic stroke severity: cytoprotection. *Curr Atheroscler Rep.* 2009; 11(4): 296–300. DOI: 10.1007/s11883-009-0045-3. PMID: 19500493.
30. Arboix A., García-Eroles L., Oliveres M. *et al.* Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurol.* 2010; 10: 47. DOI: 10.1186/1471-2377-10-47. PMID: 20565890.
31. Choi J.C., Lee J.S., Park T.H. *et al.* Effect of pre-stroke statin use on stroke severity and early functional recovery: a retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2015; 15: 120. DOI: 10.1186/s12883-015-0376-3. PMID: 26224123.
32. Martínez-Sánchez P., Fuentes B., Martínez-Martínez M. *et al.* Treatment with statins and ischemic stroke severity: does the dose matter? *Neurology.* 2013; 80(19): 1800–1805. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182918d38. PMID: 23596066.
33. Jang M.U., Kang J., Kim B.J. *et al.* In-hospital and post-discharge recovery after acute ischemic stroke: a nationwide multicenter stroke registry-base study. *J Korean Med Sci.* 2019; 34(36): e240. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e240. PMID: 31538419.
34. Koton S., Molshatzki N., Bornstein N.M., Tanne D. Low cholesterol, statins and outcomes in patients with first-ever acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(3): 213–220. DOI: 10.1159/000342302. PMID: 23006641.
35. Dong S., Guo J., Fang J. *et al.* Low-dose statin pretreatment reduces stroke severity and improves functional outcomes. *J Neurol.* 2019; 266(12): 2970–2978. DOI: 10.1007/s00415-019-09520-9. PMID: 31468121.
36. Tziomalos K., Giampatzis V., Bouziana S.D. *et al.* Comparative effects of more versus less aggressive treatment with statins on the long-term outcome of patients with acute ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2015; 243(1): 65–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.043. PMID: 26355807.
37. Hong K.S., Lee J.S. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke.* 2015; 17(3): 282–301. DOI: 10.5853/jos.2015.17.3.282. PMID: 26437994.
16. Mehrpour M., Afrakhte M., Shojaei S.F. *et al.* Factors predicting the outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients before rt-PA administration. *Caspian J Intern Med.* 2019; 10(4): 424–430. DOI: 10.22088/cjim.10.4.424. PMID: 31814941.
17. Kalashnikova M.F. Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment. *Effective Pharmacotherapy.* 2013; 52: 52–63. (In Russ.)
18. Strazzullo P., D'Elia L., Cairella G. *et al.* Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke.* 2010; 41(5): e418–e426. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576967. PMID: 20299666.
19. Forlivesi S., Cappellari M., Bonetti B. Obesity paradox and stroke: a narrative review. *Eat Weight Disord.* 2020. DOI: 10.1007/s40519-020-00876-w. PMID: 32124408.
20. Towfighi A., Ovbiagele B. The impact of body mass index on mortality after stroke. *Stroke.* 2009; 40(8): 2704–2708. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.550228. PMID: 19542056.
21. Skolarus L.E., Sanchez B.N., Levine D.A. *et al.* Association of body mass index and mortality after acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7(1): 64–69. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000129. PMID: 24326935.
22. Branscheidt M., Schneider J., Michel P. *et al.* No impact of body mass index on outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis BMI and IV thrombolysis outcome. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0164413. DOI: 10.1371/journal.pone.0164413. PMID: 27727305.
23. Hassan A.E., Chaudhry S.A., Jani V. *et al.* Is there a decreased risk of intracerebral hemorrhage and mortality in obese patients treated with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(4): 545–549. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.022. PMID: 23453555.
24. Liu C., Yang X., Chen C. Correlation between metabolic syndrome and intracranial versus extracranial arteriosclerosis among Chinese patients with stroke. *Iran J Public Health.* 2019; 48(11): 1997–2006. PMID: 31970098.
25. Kozakova M., Natali A., Dekker J. *et al.* Insulin sensitivity and carotid intima-media thickness: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular risk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(6): 1409–1147. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300948. PMID: 23599442.
26. Ji X., Leng X.Y., Dong Y. *et al.* Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review. *Ann Transl Med.* 2019; 7(22): 632. DOI: 10.21037/atm.2019.10.115. PMID: 31930033.
27. Bang O.Y., Saver J.L., Liebeskind D.S. *et al.* Impact of metabolic syndrome on distribution of cervicocephalic atherosclerosis: data from a diverse race-ethnic group. *J Neurol Sci.* 2009; 284(1–2): 40–45. DOI: 10.1016/j.jns.2009.03.033. PMID: 19398114.
28. Asahi M., Huang Z., Thomas S. *et al.* Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25(6): 722–729. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600070. PMID: 15716855.
29. Goldstein L.B. Statins and ischemic stroke severity: cytoprotection. *Curr Atheroscler Rep.* 2009; 11(4): 296–300. DOI: 10.1007/s11883-009-0045-3. PMID: 19500493.
30. Arboix A., García-Eroles L., Oliveres M. *et al.* Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurol.* 2010; 10: 47. DOI: 10.1186/1471-2377-10-47. PMID: 20565890.
31. Choi J.C., Lee J.S., Park T.H. *et al.* Effect of pre-stroke statin use on stroke severity and early functional recovery: a retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2015; 15: 120. DOI: 10.1186/s12883-015-0376-3. PMID: 26224123.
32. Martínez-Sánchez P., Fuentes B., Martínez-Martínez M. *et al.* Treatment with statins and ischemic stroke severity: does the dose matter? *Neurology.* 2013; 80(19): 1800–1805. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182918d38. PMID: 23596066.
33. Jang M.U., Kang J., Kim B.J. *et al.* In-hospital and post-discharge recovery after acute ischemic stroke: a nationwide multicenter stroke registry-base study. *J Korean Med Sci.* 2019; 34(36): e240. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e240. PMID: 31538419.
34. Koton S., Molshatzki N., Bornstein N.M., Tanne D. Low cholesterol, statins and outcomes in patients with first-ever acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(3): 213–220. DOI: 10.1159/000342302. PMID: 23006641.
35. Dong S., Guo J., Fang J. *et al.* Low-dose statin pretreatment reduces stroke severity and improves functional outcomes. *J Neurol.* 2019; 266(12): 2970–2978. DOI: 10.1007/s00415-019-09520-9. PMID: 31468121.
36. Tziomalos K., Giampatzis V., Bouziana S.D. *et al.* Comparative effects of more versus less aggressive treatment with statins on the long-term outcome of patients with acute ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2015; 243(1): 65–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.043. PMID: 26355807.
37. Hong K.S., Lee J.S. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke.* 2015; 17(3): 282–301. DOI: 10.5853/jos.2015.17.3.282. PMID: 26437994.

Информация об авторах

Котов Сергей Викторович — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии, зав. терапевтическим отделом, г.н.с. неврологического отд. БУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Исакова Елена Валентиновна — д.м.н., проф. каф. неврологии, в.н.с. неврологического отд. БУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Москва, Россия

Колчу Инесса Георгиевна — к.м.н., врач неврологического отд. БУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Белкина Светлана Николаевна — аспирант каф. неврологии БУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the authors

Sergey V. Kotov — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurology; Head, Therapeutic department; chief researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Elena V. Isakova — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology; leading researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Inessa G. Kolchu — Cand. Sci. (Med.), physician, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Svetlana N. Belkina — postgraduate student, Department of neurology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Влияет ли пол на клинические характеристики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 45–74 лет?

М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Современные исследования направлены на поиск возрастных и гендерных особенностей заболеваемости и смертности, факторов риска, причин развития, тяжести течения, характера восстановления утраченных функций мозга при ишемическом инсульте (ИИ).

Цель исследования — изучить влияние пола на основные клинические характеристики ИИ в бассейне артерий каротидной системы у пациентов в возрасте 45–74 лет, которым не проводились тромболитическая и механическая тромбэктомия.

Материалы и методы. Обследованы 124 пациента: 77 (62,1%) мужчин и 47 (37,9%) женщин среднего и пожилого возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы, поступившие в ФГБНУ НЦН в течение первых 48 ч с момента развития неврологической симптоматики. Устанавливали подтип и тяжесть ИИ, степень функциональной зависимости пациентов, уровень повседневной и двигательной активности.

Результаты. Женщины были старше мужчин в среднем на 4 года ($p = 0,018$). Медиана возраста женщин составила 67 лет (58–71 год), медиана возраста мужчин — 63 года (58–66 лет). У женщин чаще диагностировали кардиоэмболический ИИ, у мужчин — атеротромботический. У мужчин чаще по сравнению с женщинами выявлялся стеноз внутренней сонной артерии более 50% на стороне инфарктов мозга и гипертрофия левого желудочка, среди женщин — дилатация левого предсердия. Существенных различий в клинической картине, тяжести течения острого периода ИИ и характере восстановления утраченных функций мозга между пациентами разного пола не выявлено.

Выводы. У пациентов среднего и пожилого возраста пол не оказывает влияния на тяжесть течения ИИ и темпы восстановления утраченных функций мозга к концу острого периода инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт; возраст; факторы риска.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».

E-mail: aairapetova@yandex.ru. Айрапетова А.С.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Влияет ли пол на клинические характеристики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 45–74 лет? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021. 15(1): 32–42.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.4

Поступила 12.11.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Does gender influence the clinical characteristics of ischaemic stroke in patients aged 45–74 years?

Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Airapetova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Modern studies seek to determine how age and gender affect morbidity and mortality, risk factors, causes, disease severity, and functional brain recovery after ischaemic stroke.

The study **aimed** to investigate the effect of gender on the main clinical characteristics of carotid territory infarction in patients aged 45–74 years who did not undergo thrombolysis or mechanical thrombectomy.

Materials and methods. We examined 124 patients: 77 (62.1%) men and 47 (37.9%) women of middle age and older, with carotid territory infarction, who were admitted to the Research Center of Neurology in the first 48 hours after neurological symptom onset. The ischaemic stroke subtype, stroke severity, level of functional dependence, and level of daily and motor activity in patients were established.

Results. In our group, women were older than men by 4 years on average ($p = 0.018$). The mean female age was 67 years (58–71 years), while the mean male age was 63 years (58–66 years). Women were more often diagnosed with cardioembolic stroke, while men were more often diagnosed with an atherothrombotic stroke. Ipsilateral internal carotid artery stenosis >50% and left ventricular hypertrophy were more common in men than women, while left atrial dilation was more common in women. No significant differences were found between the two genders in the clinical presentation, acute stroke severity, and functional brain recovery.

Conclusion. In middle and older age patients, gender does not affect ischaemic stroke morbidity and rate of functional brain recovery by the end of the acute stroke period.

Keywords: *ischaemic stroke; age; risk factors.*

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: aairapetova@yandex.ru. Airapetova A.S.

For citation: Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. [Does gender influence the clinical characteristics of ischaemic stroke in patients aged 45–74 years?]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021. 15(1): 21–42. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.4

Received 12.11.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из ведущих проблем мировой системы здравоохранения. Медико-социальная значимость ИИ определяется не только его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения; она значительно возрастает в связи с отчетливой тенденцией к постарению населения и увеличению в обществе удельного веса лиц пожилого возраста [1–3]. Инфаркты мозга наиболее часто локализуются в бассейне артерий каротидной системы (БАКС) [1]. Около 75% всех случаев ИИ развиваются у лиц старше 65 лет [4].

Современные исследования направлены на поиск гендерных и возрастных особенностей заболеваемости и смертности, факторов риска (ФР), причин развития, тяжести течения, характера восстановления утраченных функций мозга при ИИ.

Влияние пола на риск развития ИИ зависит от возраста. Исследование, проведенное в 8 различных европейских странах, показало, что риск развития ИИ увеличивается на 9% в год у мужчин и на 10% в год у женщин [5].

В целом частота развития ИИ у мужчин в 1,25 раза выше, чем у женщин; она увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин [6]. Учитывая, что женщины составляют большую часть населения и продолжительность их жизни выше, полагают, что показатели смертности после инсульта среди женщин достигают 60% [4].

В работе P. Appelgos с соавт. (2009), основанной на данных 98 исследований, охватывающих 19 стран и 5 континентов, установлено, что первый инсульт у женщин развивается в 72,9 года, у мужчин — в 68,6 года [7]. В работе также показано, что женщины больше подвержены риску развития ИИ в связи с увеличением общей продолжительности жизни.

Ежегодно среди пациентов с атеросклерозом внутренней сонной артерии (ВСА), составляющим 75% и более случаев, у 3,3% развивается ИИ и у 7,2% — транзиторные ишемические атаки [8]. В возрасте 33–45 лет распространенность стеноза ВСА выше среди мужчин [9]. Подобные гендерные различия выявляются в возрастной группе 45–84 года. Среди пациентов, поступающих в стационар с первичным ИИ, мужской пол ассоциируется с развитием атеросклероза экстракраниальных частей брахиоцефальных артерий, а также тандемного атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий [10, 11].

Атеросклероз коронарных артерий у женщин развивается в среднем на 10–15 лет позже, чем у мужчин [12]. Это связано с гендерными различиями в распространенности отдель-

ных ФР. В исследовании Rotterdam Elderly Study установлено, что возраст старше 60 лет, курение, атеросклероз коронарных артерий или артерий нижних конечностей, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, артериальная гипертензия, сахарный диабет указывают на повышенную вероятность выявления атеросклеротических изменений ВСА [13]. Кроме того, каждый из этих факторов является ФР развития ИИ [14–16].

Ежемесячный уровень смертности среди пациентов с лакунарным ИИ, обусловленным патологией мелких артерий (инфаркты величиной менее 15 мм на горизонтальных срезах мозга в бассейнах резко суженных или облитерированных перфорирующих артерий), составляет примерно 2,5% [17]. Установлено, что вероятность развития лакунарного ИИ увеличивается с возрастом. По данным нейровизуализации у 20% пациентов пожилого и старческого возраста (60–90 лет) обнаружены малые глубинные (лакунарные) инфаркты мозга [18]. Кроме того, распространенность лакунарного ИИ у женщин выше, чем у мужчин.

В исследовании Y. Bejot с соавт. (2008), в которое были включены более 2000 пациентов с ИИ всех возрастных групп, распространенность лакунарного ИИ составила 28%. Заболеваемость лакунарным ИИ увеличивалась с возрастом, однако была выше у мужчин, чем у женщин (18,3 против 10,3 на 100 тыс. человек в год) [17]. По данным другого исследования, среди пациентов старше 85 лет лакунарный ИИ чаще встречается у женщин [19]. Женщины с лакунарным ИИ, как правило, старше мужчин и у них чаще выявляются ожирение и артериальная гипертензия [20].

Фибрилляция предсердий (ФП) является ФР развития ИИ, обусловленного тромбоэмболией [9]. Среди лиц в возрасте 15–44 года заболеваемость ФП в значительной степени преобладает у мужчин (20,6 против 6,6 на 100 тыс. населения). Однако в возрастной группе старше 85 лет женщины имеют более высокие показатели заболеваемости ФП по сравнению с мужчинами (1203,7 против 1077,4 на 100 тыс. населения). Тем не менее мужчины в разных возрастных группах имеют более высокую распространенность ФП по сравнению с женщинами.

Риск развития ИИ у пациентов с клапанной ФП возрастает в 5 раз [21]. Согласно некоторым данным, при отсутствии профилактической антикоагулянтной терапии женщины с ФП подвержены более высокому риску развития кардиогенной тромбоэмболии, чем мужчины [22].

По сравнению с мужчинами женщины имеют более высокий риск развития ИИ на протяжении всей жизни, более высокую вероятность развития повторного инсульта и в большей степени склонны к тяжелому течению ИИ [9].

Среди пациентов пожилого возраста, перенесших ИИ, 43% имеют умеренно-тяжёлые или тяжёлые неврологические нарушения [23]. При этом женщинам после ИИ чаще требуется помощь в выполнении повседневной деятельности и при ходьбе, они чаще нуждаются в пребывании в специализированных учреждениях. В течение первых 6 мес после ИИ женщины чаще мужчин остаются инвалидизированными. В исследовании Framingham Heart Study показано, что женщины чаще остаются функционально зависимыми и в 3,5 раза чаще мужчин требуют постороннего ухода, несмотря на то что мужчины чаще женщин госпитализируются с повторным ИИ [24].

Цель исследования — изучить влияние пола на основные клинические характеристики ИИ в БАКС у пациентов в возрасте 45–74 года, которым не проводились тромболитический и механическая тромбэктомия.

Материалы и методы

Обследованы 124 пациента: 77 (62,1%) мужчин и 47 (37,9%) женщин среднего и пожилого возраста с ИИ в БАКС. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 1-2/18 от 07.02.2018).

Критерии включения:

- возраст от 45 до 74 лет;
- подтвержденный нейровизуализационными данными инфаркт в БАКС;
- первые 48 ч с момента ИИ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии невключения:

- возраст моложе 45 лет и старше 75 лет;
- проходящее нарушение мозгового кровообращения;
- геморрагический инсульт.

Критерии исключения:

- выполненные тромболитический и/или механическая тромбэктомия;
- отказ пациента от проведения обследования и лечения.

С целью установления основных ФР и причин развития ИИ проводили сбор анамнестических данных, а также комплексное обследование. Определяли наличие у пациентов артериальной гипертензии, ФП и другой кардиальной патологии, нарушений углеводного и липидного обмена, повышения массы тела, курения, злоупотребления алкоголем, острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.

Нейровизуализационное обследование пациентов проводили на аппаратах «Magnetom Verio 3T» («Siemens»), «Magnetom Symphony 1,5T» («Siemens»), «Magnetom Avanto 1,5T» («Siemens»), «Panorama 1T» («Philips»). Для исследования экстра- и интракраниальных частей брахиоцефальных артерий выполняли дуплексное сканирование на аппаратах «Philips iU22» и «Philips iE33» («Philips»), а также магнитно-резонансную ангиографию в режиме 3D-TOF. Диагностику патологии сердца осуществляли с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии и, при наличии показаний, трансэзофагеальной эхокардиографии. Электрокардиографическое (ЭКГ) обследование выполняли на аппарате «CARDIOVIT AT-2 plus» («Schiller AG»). При необходимости проводили холте-

ровский мониторинг ЭКГ и суточный мониторинг артериального давления.

Общий анализ крови исследовали на гематологическом анализаторе «Nihon MEK7222K» («Nihon Kohden Corporation»), биохимический анализ крови — на биохимическом анализаторе «Konelab PRIME 30i» («Thermo Fisher Scientific»). Показатели системы гемостаза определяли на коагулометрах «ACL-9000» и «ACL Elite Pro» («Instrumentation Laboratory»). Уровень гомоцистеина исследовали на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Immulite 2000» («Siemens»). Антитела к кардиолипину определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA), факторы свертывания крови V, VII, VIII, XII, протеин C, антитромбин III — с помощью дефицитных факторов плазм. Генетические маркеры тромбофилии исследовали методом полимеразной цепной реакции.

Подтип ИИ устанавливали на основании результатов обследования и клиничко-анамнестических данных в соответствии с международными критериями TOAST [25]: атеротромботический, кардиоогенный эмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неуточненной этиологии (в случае неустановленной причины инсульта или наличия у пациента 2 и более значимых причин его развития).

Тяжесть ИИ и выраженность функциональных нарушений оценивали в динамике на момент поступления пациентов в стационар и в конце острого периода ИИ. Для оценки уровня сознания применяли шкалу комы Глазго. Тяжесть ИИ определяли по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS). Суммарную оценку 1–4 балла рассматривали как ИИ легкой степени тяжести, 5–15 баллов — среднетяжелый ИИ, 16–20 баллов — тяжелый ИИ, 21–42 балла — крайне тяжелый ИИ [26]. Степень функциональной зависимости пациентов оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Для определения уровня повседневной активности использовали индекс Бартел, для оценки двигательной активности — индекс мобильности Ривермид.

Всем пациентам с ИИ проводили базисное лечение с применением гипотензивных препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы «Statistica 12.0» («StatSoft Inc.») методами параметрического и непараметрического анализа. Нормально распределённые количественные показатели представляли в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), их сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента. В случае отличного от нормального распределения количественных данных вычисляли значения медианы (Me) и межквартильного интервала (Q_1 – Q_3), их сравнение в независимых группах проводили с использованием U -критерия Манна–Уитни. Для сравнения нескольких выборок количественных показателей применяли критерий Краскела–Уоллиса. Качественные данные анализировали путем вычисления абсолютных частот и процентных долей. Номинальные показатели в несвязанных совокупностях сравнивали с помощью точного критерия Фишера, порядковые данные — путем расчета критерия χ^2 Пирсона. При наличии ограничений метода проводили группировку данных и вычисляли точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Женщины были старше мужчин ($p = 0,018$). Медиана возраста женщин составила 67 (58–71) лет, медиана возраста мужчин — 63 (58–66) года. Большинство пациентов как среди мужчин (68,8%), так и среди женщин (74,5%) находились в пожилом возрасте.

У женщин чаще диагностировали кардиогенный эмболический ИИ, у мужчин — атеротромботический ИИ (табл. 1).

Вне зависимости от пола инфаркты чаще локализовались в левом полушарии большого мозга, их расположение в 99,2% случаев соответствовало бассейну кровоснабжения

средней мозговой артерии. Соотношение частоты локализации инфарктов в правом полушарии мозга к локализации в левом полушарии составило 1 : 1,4 у мужчин и 1 : 1,6 у женщин. Организующиеся инфаркты в обоих полушариях большого мозга визуализировались у 3 (3,9%) мужчин и 5 (10,6%) женщин.

Наиболее часто у мужчин и женщин визуализировались инфаркты мозга средней величины и малые (табл. 2). В 42,9% случаев у мужчин и в 42,6% случаев у женщин инфаркты были множественными. Большие инфаркты были одиночными и имели корково-подкорковую локализацию. У 2 пациентов наряду с большим корково-подкорковым инфарктами визуализировались малые поверхностные инфаркты мозга.

Таблица 1. Подтипы ИИ по критериям TOAST у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста

Table 1. Ischaemic stroke subtypes according to the TOAST criteria in men and women of middle and older age

Подтип ИИ Ischaemic stroke subtype	Мужчины Men (n = 77)		Женщины Women (n = 47)		p
	n	%	n	%	
Атеротромботический Atherothrombotic	22	28,6	7	14,9	0,125
Кардиогенный эмболический Cardioembolic	13	16,9	15	31,9	0,076
Лакунарный Lacunar	17	22,1	12	25,5	0,668
Обусловленный другой причиной Other determined etiology	1	1,3	0	0	>0,999
Неустановленной этиологии Undetermined etiology	14	18,2	9	19,1	>0,999
ИИ, обусловленный двумя и более причинами Ischaemic stroke with two or more causes	10	13	4	8,5	0,565

Таблица 2. Локализация и величина инфарктов в БАКС у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста

Table 2. Location and size of carotid territory infarction in men and women of middle and older age

Показатель Parameter	Мужчины Men (n = 77)		Женщины Women (n = 47)	
	n	%	n	%
Локализация инфарктов Location of cerebral infarction				
кора большого мозга cerebral cortex	21	27,3	15	31,9
корково-подкорковые cortico-subcortical	27	35,1	15	31,9
субкортикальное белое вещество полушарий большого мозга subcortical white matter of the cerebral hemispheres	20	26	8	17
малые глубинные инфаркты мозга lacunar strokes	39	50,6	23	48,9
Величина инфарктов мозга Size of cerebral infarction				
большой large	5	6,5	3	6,4
средний moderate	28	36,4	17	36,2
малый small	46	59,7	31	66,0

Таблица 3. ФР развития ИИ у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста
Table 3. Risk factors for cerebral infarction in men and women of middle and older age

ФР Risk factor	Мужчины Men (n = 77)		Женщины Women (n = 47)		p
	n	%	n	%	
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	76	98,7	45	95,7	0,557
1 степени stage 1	12/76	15,8	7/45	15,6	0,642
2 степени stage 2	32/76	42,1	16/45	35,6	
3 степени stage 3	32/76	42,1	22/45	48,9	
Источники кардиогенной тромбоэмболии высокого риска High-risk sources of cardiogenic embolism	21	27,3	16	34,0	0,428
ФП Atrial fibrillation	20	26,0	16	34,0	0,415
Ишемическая болезнь сердца Ischaemic heart disease	13	16,9	15	31,9	0,076
Постинфарктный кардиосклероз Post-infarction cardiosclerosis	6	7,8	2	4,3	0,709
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	21	27,3	13	27,7	>0,999
Повышение массы тела Increased body weight	21	27,3	13	27,7	>0,999
Избыточная масса тела Overweight	73	94,8	38	80,9	0,031
Ожирение 3 степени Stage 3 obesity	4	5,2	9	19,1	
Индекс массы тела Body mass index	28,7 ± 4,4		31,1 ± 7,1		0,084
Дислипидемия Dyslipidaemia	65	84,4	40	85,1	>0,999
Курение Smoking	33	42,9	9	19,1	0,011
Чрезмерное употребление алкоголя Excessive alcohol consumption	18	23,4	1	2,1	0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе History of transient ischaemic attacks	19	24,7	9	19,1	0,515
Утолщение комплекса интима–медиа Intima-media thickening	12	15,6	14	29,8	0,071
Атеросклероз брахиоцефальных артерий Brachiocephalic atherosclerosis	64	83,1	30	63,8	0,018
Стеноз ВСА ICA stenosis					
<50%	36	46,8	16	34,0	0,054
50–69%	10	13,0	6	12,8	0,023
>70%	12	15,6	2	4,3	

Представленность большинства отдельных ФР развития ИИ, а также сочетания 3 ФР и более у мужчин и женщин была сопоставимой, однако частота курения, чрезмерного употребления алкоголя, атеросклероза брахиоцефальных артерий была значительно выше в группе мужчин. Среди мужчин по сравнению с женщинами чаще встречались случаи стеноза ВСА $\geq 50\%$ на стороне инфарктов мозга ($p = 0,023$) (табл. 3).

При анализе гендерных особенностей в представленности патологии сердца установлено, что у женщин чаще, чем у мужчин, выявлялась дилатация левого предсердия (70,2% против 46,8%, $p = 0,04$), у мужчин — гипертрофия левого желудочка (49,4% против 27,7%, $p = 0,02$).

Существенных различий в клинической картине и тяжести течения ИИ в БАКС в группах мужчин и женщин среднего и пожилого возраста не выявлено (табл. 4, 5).

Суммарный балл по шкале NIHSS, индекс Бартел, индекс Ривермид при поступлении у мужчин и женщин не различались. Функциональные неврологические нарушения при поступлении, соответствующие ≥ 3 баллам по шкале mRS, выявлены у 59,7% мужчин и 44,7% женщин ($p = 0,137$). К концу острого периода ИИ значимых гендерных различий в характере восстановления утраченных функций мозга и выраженности функциональных неврологических нарушений в общей когорте больных не было (табл. 5).

Таблица 4. Клиническая характеристика ИИ в БАКС у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста

Table 4. Clinical characteristics of carotid territory infarction in men and women of middle and older age

Неврологические симптомы Neurological symptoms	Мужчины Men (n = 77)		Женщины Women (n = 47)		p
	n	%	n	%	
Очаговые неврологические симптомы Focal neurological symptoms					
парез мимической мускулатуры facial weakness	60	77,9	36	76,6	>0,999
снижение силы в конечностях reduced limb strength	59	76,6	34	72,3	0,6705
дизартрия dysarthria	40	51,9	24	51,1	>0,999
афазия aphasia	26	33,8	17	36,2	0,8468
нарушение чувствительности impaired sensation	23	29,9	11	23,4	0,5349
дисфагия dysphagia	9	11,7	7	14,9	0,5946
координаторные нарушения impaired coordination	6	7,8	4	8,5	>0,999
апраксия apraxia	5	6,5	3	6,4	>0,999
агнозия agnosia	2	2,6	2	4,3	0,6335
гемианопсия hemianopia	3	3,9	0	0	0,2882
Общемозговые неврологические симптомы General neurological symptoms					
головная боль headache	7	9,1	10	21,3	0,0647
нарушение сознания altered consciousness	7	9,1	4	8,5	>0,999
психомоторное возбуждение psychomotor agitation	4	5,2	2	4,3	>0,999
дезориентация disorientation	4	5,2	2	4,3	>0,999
тошнота и рвота nausea and vomiting	0	0	1	2,1	0,3790
Менингеальные симптомы Meningeal symptoms	7	9,1	1	2,1	0,2569

Таблица 5. Клиническая характеристика ИИ (баллы) в БАКС у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста при поступлении и в конце острого периода

Table 5. Clinical characteristics of carotid territory infarction (points) in men and women of middle and old age, on admission and at the end of the acute period

Показатель Parameter	Мужчины Men (n = 77)		Женщины Women (n = 47)		p
	n	%	n	%	
Средний балл Mean score					
NIHSS1 (при поступлении) NIHSS1 (on admission)	5 [3; 7]		4 [2; 8]		0,736
NIHSS2 (в конце острого периода) NIHSS2 (at the end of the acute period)	2 [1; 4]		2 [1; 3]		0,312
mRS1 (при поступлении) mRS1 (on admission)	3 [2; 4]		2 [2; 3]		0,150
mRS2 (в конце острого периода) mRS2 (at the end of the acute period)	1 [1; 3]		1 [1; 3]		0,378
Индекс Бартел1 (при поступлении) Barthel Index1 (on admission)	80 [35; 90]		80 [60; 90]		0,634
Индекс Бартел2 (в конце острого периода) Barthel Index2 (at the end of the acute period)	90 [75; 100]		95 [85; 100]		0,596
Индекс Ривермид1 (при поступлении) Rivermead Index1 (on admission)	11 [4; 14]		12 [7; 14]		0,906
Индекс Ривермид2 (в конце острого периода) Rivermead Index2 (at the end of the acute period)	14 [11; 15]		14 [12; 15]		0,630
NIHSS1–NIHSS2	2 [1; 3]		2 [1; 3]		0,190
mRS1–mRS2	1 [1; 1]		1 [1; 1]		0,898
Индекс Бартел2–Индекс Бартел1 Barthel Index1–Barthel Index2	10 [5; 20]		10 [5; 20]		0,803
Индекс Ривермид2–Индекс Ривермид1 Rivermead Index1–Rivermead Index2	2 [0; 4]		2 [1; 4]		0,918
NIHSS при поступлении NIHSS on admission					
≤4	36	46,8	24	51,1	0,712
5–15	39	50,6	20	42,6	0,459
16–20	1	1,3	3	6,4	0,152
≥21	1	1,3	0	0	1,000
NIHSS в конце острого периода NIHSS at the end of the acute period					
≤4	59	76,6	36	76,6	1,000
5–15	16	20,8	11	23,4	0,823
16–20	2	2,6	0	0	0,525
mRS при поступлении ≥3 mRS on admission ≥3	46	59,7	21	44,7	0,137
Индекс Бартел при поступлении ≤75 Barthel Index on admission ≤75	34	44,2	21	44,7	1,000
Индекс Ривермид при поступлении ≤10 Rivermead Index on admission ≤10	31	40,3	21	44,7	0,709
mRS в конце острого периода ≥3 mRS at the end of the acute period ≥3	25	32,5	12	25,5	0,544
Индекс Бартел в конце острого периода ≤75 Barthel Index at the end of the acute period ≤75	21	27,3	11	23,4	0,678
Индекс Ривермид в конце острого периода ≤10 Rivermead Index at the end of the acute period ≤10	19	24,7	9	19,1	0,515

Обсуждение

Уменьшение глобального бремени ИИ среди населения требует выявления и коррекции ФР его развития. Постоянно обновляемый Фрамингемский профиль риска развития инсульта — широко используемая шкала, объединяющая предикторы развития ИИ, такие как возраст, уровень систолического артериального давления, сахарный диабет, курение сигарет, ФП, гипертрофия левого желудочка и сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность); шкала может использоваться для оценки 10-летнего риска развития ИИ, стратифицированного по полу [27].

К некорректируемым ФР, или маркерам риска развития ИИ относят возраст, пол, этническую принадлежность и наследственность. В целом, ИИ — это болезнь старения общества. Заболеваемость ИИ увеличивается с возрастом, причем частота новых случаев ИИ больше в 2 раза в каждой следующей возрастной группе населения, отличающейся на 10 лет [28]. Более высокий риск ИИ среди женщин в молодом возрасте, вероятно, отражает риски, связанные с беременностью и послеродовым периодом, а также с другими гормональными факторами, такими как использование гормональных контрацептивов. В целом у женщин больше инсультов, чем у мужчин, из-за большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами [28, 29].

В нашем исследовании изучены ФР, причины развития и клинические характеристики острого периода ИИ в БАКС у 77 мужчин и 47 женщин в возрасте 45–74 лет, которым не проводились тромболитический и механический тромбэктомия. Большинство пациентов как среди мужчин (68,8%), так и среди женщин (74,5%) находились в пожилом возрасте. Женщины были старше мужчин в среднем на 4 года (медиана возраста женщин составила 67 лет, медиана возраста мужчин — 63 года). Эти показатели подтверждают данные об увеличении риска развития ИИ у женщин после наступления менопаузы [30–32].

Существенных различий в клинической картине и тяжести течения ИИ в БАКС в группах мужчин и женщин среднего и пожилого возраста не выявлено. Предшествующий ИИ функциональный статус у мужчин и женщин также не различался, что может объясняться отсутствием среди пациентов лиц старческого возраста. В ранее проведенных исследованиях, в которые включались пациенты старше 75 лет, существование гендерных различий в функциональном статусе как подтверждалось, так и опровергалось, несмотря на то, что во всех исследованиях женщины были старше мужчин [33–35].

Ранее при анализе гендерных различий ФР развития ИИ установлено, что распространенность АГ (60% против 56%) и ФП (24% против 22%) выше среди женщин, чем среди мужчин. В то же время распространенность сахарного диабета (16% против 20%) и курения (15% против 16%) выше среди мужчин [36]. При возникновении ФП риск развития ИИ у женщин увеличивается в 2 раза (отношение шансов 1,99; 95% доверительный интервал 1,46–2,71) [37]. В исследовании, основанном на обследовании 12 701 пациента с кардиогенным эмболическим ИИ, у женщин развивался более тяжелый инсульт, чем у мужчин (медиана суммарного балла по шкале NIHSS 14 баллов против 8 баллов) [38].

В проведенном нами исследовании в преобладающем числе случаев у мужчин и женщин выявлены наиболее значимые ФР развития ИИ: артериальная гипертензия, ФП и другие источники кардиогенной тромбоэмболии высокого риска, нарушения углеводного и липидного обмена, избыточная масса тела, атеросклероз брахиоцефальных и интракраниальных артерий, курение и чрезмерное употребление алкоголя. При этом у женщин наиболее часто диагностировали кардиогенный эмболический ИИ, у мужчин — атеротромботический ИИ.

При анализе гендерных особенностей в представленности патологии сердца установлено, что у женщин чаще, чем у мужчин, выявлялась дилатация левого предсердия (70,2% против 46,8%; $p = 0,04$). Различий в представленности у женщин и мужчин ФП, постинфарктного кардиосклероза, ИБС, о которых свидетельствуют результаты ранее проведенных исследований, не выявлено.

Одним из значимых ФР развития ИИ является ФП. Её распространённость среди населения значительно увеличивается с возрастом, и она патогенетически чаще связана с ишемической болезнью сердца. Заболеваемость ИИ у женщин, ассоциированная с ФП, в течение последних 30 лет увеличилась в 3 раза [39]. Ранее предполагалось, что связь между ФП и ИИ обусловлена застоем крови с образованием тромбов в левом предсердии. Однако последние данные опровергают это предположение. Нередко отсутствует временная связь между пароксизмальной формой ФП и развитием ИИ; у трети пациентов ФП не выявляется после ИИ в течение нескольких месяцев непрерывного мониторинга сердечного ритма [40]. Кроме того, у пациентов с мутациями в гене предшественника натрийуретического пептида А инсульт может развиваться до возникновения ФП [41]. В некоторых случаях предсердие находится в состоянии «электромеханической диссоциации», и ФП возникает при нормальном синусовом ритме на ЭКГ. Таким образом, ЭКГ не может быть идеальным индикатором нормальной сократимости левого предсердия [42]. Повышенный уровень предшественника N-концевого натрийуретического белка (NT-proBNP) связан с увеличением риска развития ИИ. Электрокардиографическое изменение зубца Р в отведении V1, которое отражает сократимость левого предсердия, также связано с риском развития ИИ независимо от наличия ФП [43, 44]. Эти результаты указывают на необходимость обновления модели, которая определяет нарушение сократимости левого предсердия, а также сердечный ритм [45]. В соответствии с этой моделью старение и факторы сердечно-сосудистого риска приводят к «предсердной кардиопатии», которая вызывает как ФП, так и тромбоэмболию артерий мозга из сердца. ФП, согласно этой модели, может быть одним из ФР развития ИИ, обусловленного дисфункцией левого предсердия [45]. Анализ рандомизированных исследований свидетельствует о том, что прием антикоагулянтов может быть обоснован в тех случаях ИИ, когда у пациентов при отсутствии данных о наличии ФП выявляют повышение содержания NT-proBNP [46].

При оценке ФР в группе мужчин по сравнению с женщинами чаще встречались случаи стеноза ВСА $\geq 50\%$ на стороне ИИ ($p = 0,023$). Частота чрезмерного употребления алкоголя и курения была значительно выше среди мужчин.

Результаты работ по изучению алкоголя как ФР развития ИИ являются противоречивыми. Одни авторы находят прямую связь между развитием ИИ и употреблением алкоголя, другие выявляют его протективное действие. В последнее время эти противоречия в основном разрешены — показана зависимость риска развития ИИ от дозы принимаемого алкоголя [47].

Привычка к курению табака является распространённым ФР развития сердечно-сосудистых и других заболеваний. Курение, наряду с возрастом, мужским полом, артериальной гипертензией и сахарным диабетом, является ФР развития атеросклеротических изменений ВСА и атеротромботического инсульта, а отказ от него сопровождается снижением этого риска [48–50].

Список литературы

1. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М., 2016. 536 с.
2. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М., 2020. 288 с. DOI: 10.33029/9704-5782-5-STR2-2020-1-288.
4. West L.A., Cole S., Goodkind D., He W. 65+ in the United States: 2010. Washington, 2010: 23–212.
5. Asplund K., Karvanen J., Giampaoli S. et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009; 40(7): 2319–2326. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547869. PMID: 19520994.
6. Murphy S.J., McCullough L.D., Smith J.M. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen. *ILAR J*. 2004; 45(2): 147–159. DOI: 10.1093/ilar.45.2.147. PMID: 15111734.
7. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40(4): 1082–1090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. PMID: 19211488.
8. Norris J.W., Zhu C.Z., Bornstein N.M., Chambers B.R. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991; 22(12): 1485–1490. DOI: 10.1161/01.str.22.12.1485. PMID: 1962321.
9. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): e29–e322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152. PMID: 25520374.
10. Lei C., Wu B., Liu M., Chen Y. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(5): 1112–1117. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.024. PMID: 24189455.
11. de Weerd M., Greving J.P., de Jong A.W.F. et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex systematic review and meta-regression analysis. *Stroke*. 2009; 40(4): 1105–1113. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532218. PMID: 19246704.
12. Rossouw J.E. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2002; 53(3): 550–7. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00478-3. PMID: 11861025.
13. Bots M.L., Breslau P.J., Briët E. et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*. 1992; 19(6 Pt 2): 717–720. DOI: 10.1161/01.hyp.19.6.717. PMID: 1592472.
14. Demarin V., Lisak M., Morović S., Čengić T. Low high-density lipoprotein cholesterol as the possible risk factor for stroke. *Acta Clin Croat*. 2010; 49(4): 429–439. PMID: 21830454.
15. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA*. 1988; 259(7): 1025–1029. PMID: 3339799.
16. MacMahon S., Peto R., Collins R. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335(8692): 765–774. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90878-9. PMID: 1969518.
17. Bejot Y., Catteau A., Caillier M. et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke*. 2008; 39(7): 1945–1951. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510933. PMID: 18436869.

Причинами атеротромботического ИИ у мужчин в проведённом исследовании являлись артерио-артериальная тромбоэмболия или атеротромбоз ВСА.

Заключение

Частота подтипов ИИ у пациентов в возрасте 45–74 лет различается в зависимости от пола: у женщин чаще развивается кардиоогенный эмболический ИИ, у мужчин — атеротромботический ИИ. Среди мужчин по сравнению с женщинами чаще выявляется стеноз ВСА более 50% на стороне ИИ и гипертрофия левого желудочка, среди женщин — дилатация левого предсердия. Для мужчин и женщин среднего и пожилого возраста характерны сопоставимые тяжесть течения ИИ и темпы восстановления утраченных функций мозга к концу острого периода инсульта.

References

1. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. [Cerebral circulation disorders: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow, 2016. 536 p. (In Russ.)
2. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)
3. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. [Stroke: step by step instructions. A guide for doctors]. Moscow, 2020. 288 p. DOI: 10.33029/9704-5782-5-STR2-2020-1-288. (In Russ.)
4. West L.A., Cole S., Goodkind D., He W. 65+ in the United States: 2010. Washington, 2010: 23–212.
5. Asplund K., Karvanen J., Giampaoli S. et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009; 40(7): 2319–2326. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547869. PMID: 19520994.
6. Murphy S.J., McCullough L.D., Smith J.M. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen. *ILAR J*. 2004; 45(2): 147–159. DOI: 10.1093/ilar.45.2.147. PMID: 15111734.
7. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40(4): 1082–1090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. PMID: 19211488.
8. Norris J.W., Zhu C.Z., Bornstein N.M., Chambers B.R. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991; 22(12): 1485–1490. DOI: 10.1161/01.str.22.12.1485. PMID: 1962321.
9. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): e29–e322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152. PMID: 25520374.
10. Lei C., Wu B., Liu M., Chen Y. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(5): 1112–1117. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.024. PMID: 24189455.
11. de Weerd M., Greving J.P., de Jong A.W.F. et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex systematic review and meta-regression analysis. *Stroke*. 2009; 40(4): 1105–1113. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532218. PMID: 19246704.
12. Rossouw J.E. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2002; 53(3): 550–7. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00478-3. PMID: 11861025.
13. Bots M.L., Breslau P.J., Briët E. et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*. 1992; 19(6 Pt 2): 717–720. DOI: 10.1161/01.hyp.19.6.717. PMID: 1592472.
14. Demarin V., Lisak M., Morović S., Čengić T. Low high-density lipoprotein cholesterol as the possible risk factor for stroke. *Acta Clin Croat*. 2010; 49(4): 429–439. PMID: 21830454.
15. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA*. 1988; 259(7): 1025–1029. PMID: 3339799.
16. MacMahon S., Peto R., Collins R. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335(8692): 765–774. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90878-9. PMID: 1969518.
17. Bejot Y., Catteau A., Caillier M. et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke*. 2008; 39(7): 1945–1951. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510933. PMID: 18436869.

18. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002; 33(1): 21–25. DOI: 10.1161/hs0102.101629. PMID: 11779883.
19. Arboix A., García-Eroles L., Massons J. et al. Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101(1): 25–29. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.00005.x. PMID: 10660148.
20. Arboix A., Blanco-Rojas L., Oliveres M. et al. Clinical characteristics of acute lacunar stroke in women: emphasis on gender differences. *Acta Neurol Belg*. 2014; 114(2): 107–12. DOI: 10.1007/s13760-013-0257-8. PMID: 24194419.
21. Lim H.S., Willoughby S.R., Schultz C. et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(8): 852–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.046. PMID: 23333141.
22. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y. et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation the AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005; 112(12): 1687–1691. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438. PMID: 16157766.
23. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C.S. et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003; 12(3): 119–126. DOI: 10.1016/S1052-3057(03)00042-9.
24. Petrea R.E., Beiser A.S., Seshadri S. et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009; 40(4): 1032–1037. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.542894. PMID: 17903915.
25. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35–41. PMID: 7678184.
26. Fussner J., Velasco C. Stroke Coordinator Boot Camp. Assessing Stroke — Scores and Scales — American Heart Association. URL: <https://www.heart.org>
27. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D. et al. 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: 1049–1056. DOI: 10.1001/jama.290.8.1049. PMID: 12941677.
28. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics — 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: 188–197. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46. PMID: 22215894.
29. Reeves M.J., Fonarow G.C., Zhao X. et al. Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. *Stroke*. 2009; 40: 1127–1133. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.543157. PMID: 19211482.
30. Cordonnier C., Sprigg N., Sandset E.C. et al. Stroke in women — from evidence to inequalities. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(9): 521–532. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.95. PMID: 28731036.
31. Roy-O'Reilly M., McCullough L.D. Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology. *Endocrinology*. 2018; 159(8): 3120–3131. DOI: 10.1210/en.2018-00465. PMID: 30010821.
32. Максимова М.Ю., Четчикин А.О., Москвичева А.С., Шабалина А.А. Атеротромботический инсульт у женщин: тромбогенный потенциал крови и сосудистая стенка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(1): 25–32. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.3.
33. McDermott M., Lisabeth L.D., Baek J. et al. Sex disparity in stroke quality of care in a community-based study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26(8): 1781–1786. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.006. PMID: 28479182.
34. Chalos V., de Ridder I.R., Lingsma H.F. et al. Does sex modify the effect of endovascular treatment for ischemic stroke? *Stroke*. 2019; 50(9): 2413–2419. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023743. PMID: 31412753.
35. Sheth S.A., Lee S., Warach S.J. et al. Sex differences in outcome after endovascular stroke therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019; 50(9): 2420–2427. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023867. PMID: 31412752.
36. Ullberg T., Zia E., Petersson J., Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*. 2015; 46(2): 389–394. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006538. PMID: 25538204.
37. Nezu T., Hosomi N., Kondo K. et al. Greater severity of neurological defects in women admitted with atrial fibrillation-related stroke. *Circ J*. 2016; 80(1): 250–255. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0873. PMID: 26511462.
38. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014; 383(9933): 1973–1980. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4. PMID: 24613026.
39. Yiin G.S., Howard D.P., Paul N.L. et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: A population-based study. *Circulation*. 2014; 130: 1236–1244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942. PMID: 25208551.
40. Brambatti M., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014; 129: 2094–2099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825. PMID: 24633881.
41. Disertori M., Quintarelli S., Grasso M. et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of natriuretic peptide precursor a. *Circulation Cardiovasc Genet*. 2013; 6: 27–36. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.112.963520. PMID: 23275345.
42. O'Neal W.T., Kamel H., Kleindorfer D. et al. Premature atrial contractions on the screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke: The reasons for
18. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002; 33(1): 21–25. DOI: 10.1161/hs0102.101629. PMID: 11779883.
19. Arboix A., García-Eroles L., Massons J. et al. Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101(1): 25–29. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.00005.x. PMID: 10660148.
20. Arboix A., Blanco-Rojas L., Oliveres M. et al. Clinical characteristics of acute lacunar stroke in women: emphasis on gender differences. *Acta Neurol Belg*. 2014; 114(2): 107–12. DOI: 10.1007/s13760-013-0257-8. PMID: 24194419.
21. Lim H.S., Willoughby S.R., Schultz C. et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(8): 852–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.046. PMID: 23333141.
22. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y. et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation the AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005; 112(12): 1687–1691. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438. PMID: 16157766.
23. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C.S. et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003; 12(3): 119–126. DOI: 10.1016/S1052-3057(03)00042-9.
24. Petrea R.E., Beiser A.S., Seshadri S. et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009; 40(4): 1032–1037. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.542894. PMID: 17903915.
25. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35–41. PMID: 7678184.
26. Fussner J., Velasco C. Stroke Coordinator Boot Camp. Assessing Stroke — Scores and Scales — American Heart Association. URL: <https://www.heart.org>
27. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D. et al. 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: 1049–1056. DOI: 10.1001/jama.290.8.1049. PMID: 12941677.
28. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics — 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: 188–197. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46. PMID: 22215894.
29. Reeves M.J., Fonarow G.C., Zhao X. et al. Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. *Stroke*. 2009; 40: 1127–1133. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.543157. PMID: 19211482.
30. Cordonnier C., Sprigg N., Sandset E.C. et al. Stroke in women — from evidence to inequalities. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(9): 521–532. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.95. PMID: 28731036.
31. Roy-O'Reilly M., McCullough L.D. Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology. *Endocrinology*. 2018; 159(8): 3120–3131. DOI: 10.1210/en.2018-00465. PMID: 30010821.
32. Максимова М.Ю., Четчикин А.О., Москвичева А.С., Шабалина А.А. [Atherothrombotic stroke in women: blood thrombogenicity and the vascular wall]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020; 14(1): 25–32. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.3. (In Russ.)
33. McDermott M., Lisabeth L.D., Baek J. et al. Sex disparity in stroke quality of care in a community-based study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26(8): 1781–1786. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.006. PMID: 28479182.
34. Chalos V., de Ridder I.R., Lingsma H.F. et al. Does sex modify the effect of endovascular treatment for ischemic stroke? *Stroke*. 2019; 50(9): 2413–2419. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023743. PMID: 31412753.
35. Sheth S.A., Lee S., Warach S.J. et al. Sex differences in outcome after endovascular stroke therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019; 50(9): 2420–2427. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023867. PMID: 31412752.
36. Ullberg T., Zia E., Petersson J., Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*. 2015; 46(2): 389–394. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006538. PMID: 25538204.
37. Nezu T., Hosomi N., Kondo K. et al. Greater severity of neurological defects in women admitted with atrial fibrillation-related stroke. *Circ J*. 2016; 80(1): 250–255. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0873. PMID: 26511462.
38. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014; 383(9933): 1973–1980. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4. PMID: 24613026.
39. Yiin G.S., Howard D.P., Paul N.L. et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: A population-based study. *Circulation*. 2014; 130: 1236–1244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942. PMID: 25208551.
40. Brambatti M., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014; 129: 2094–2099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825. PMID: 24633881.
41. Disertori M., Quintarelli S., Grasso M. et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of natriuretic peptide precursor a. *Circulation Cardiovasc Genet*. 2013; 6: 27–36. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.112.963520. PMID: 23275345.
42. O'Neal W.T., Kamel H., Kleindorfer D. et al. Premature atrial contractions on the screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke: The reasons for

geographic and racial differences in stroke study. *Neuroepidemiology*. 2016; 47: 53–58. DOI: 10.1159/000448619. PMID: 27529786.

43. Kamel H., Hunter M., Moon Y.P. et al. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015; 46: 3208–3212. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009989. PMID: 26396031.

44. Okin P.M., Kamel H., Kjeldsen S.E., Devereux R.B. Electrocardiographic left atrial abnormalities and risk of incident stroke in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2016; 34: 1831–1837. DOI: 10.1097/HJH.000000000000098. PMID: 27254312.

45. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016; 47: 895–900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004. PMID: 26786114.

46. Longstreth W.T. Jr., Kronmal R.A., Thompson J.L. et al. Amino terminal pro-b-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013; 44: 714–719. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.675942. PMID: 23339958.

47. Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D. et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289(5): 579–588. DOI: 10.1001/jama.289.5.579. PMID: 12578491.

48. Whisnant J.P., Homer D., Ingall T.J. et al. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 1990; 21(5): 707–714. DOI: 10.1161/01.str.21.5.707. PMID: 2339450.

49. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke*. 2013; 44(10): 2821–2828. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002342. PMID: 23970792.

50. Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю., Айрапетова А.С. Гендерные особенности нарушений мозгового кровообращения в различных возрастных группах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(3): 11–19. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.2.

Информация об авторах

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>.

Айрапетова Александра Сергеевна — м.н.с. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

geographic and racial differences in stroke study. *Neuroepidemiology*. 2016; 47: 53–58. DOI: 10.1159/000448619. PMID: 27529786.

43. Kamel H., Hunter M., Moon Y.P. et al. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015; 46: 3208–3212. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009989. PMID: 26396031.

44. Okin P.M., Kamel H., Kjeldsen S.E., Devereux R.B. Electrocardiographic left atrial abnormalities and risk of incident stroke in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2016; 34: 1831–1837. DOI: 10.1097/HJH.000000000000098. PMID: 27254312.

45. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016; 47: 895–900. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012004. PMID: 26786114.

46. Longstreth W.T. Jr., Kronmal R.A., Thompson J.L. et al. Amino terminal pro-b-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013; 44: 714–719. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.675942. PMID: 23339958.

47. Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D. et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289(5): 579–588. DOI: 10.1001/jama.289.5.579. PMID: 12578491.

48. Whisnant J.P., Homer D., Ingall T.J. et al. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 1990; 21(5): 707–714. DOI: 10.1161/01.str.21.5.707. PMID: 2339450.

49. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke*. 2013; 44(10): 2821–2828. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002342. PMID: 23970792.

50. Maximova M.Yu., Sazonova V.Yu., Ayrapetova A.S. [Gender features in cerebrovascular disorders in different age groups]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(3): 11–19. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.2. (In Russ.)

Information about the authors

Marina Yu. Maksimova — D. Sci (Med.), Prof., Head, 2nd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>.

Aleksandra S. Airapetova — junior researcher, 2nd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9397-3746>.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Исследование диагностической значимости тяжелых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости при боковом амиотрофическом склерозе

А.В. Владыкина¹, В.Д. Назаров¹, В.С. Краснов¹, Е.И. Королева¹, П.А. Федорова¹, А.Н. Мошникова¹, А.В. Мазинг¹, С.В. Лапин¹,
В.Л. Эмануэль¹, Д.И. Руденко^{1,2}, Ф.Р. Стучевская^{1,2}, С.М. Затаковенко², Т.А. Павлова³, Т.М. Алексеева³, В.В. Голдобин⁴

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Ранняя постановка диагноза бокового амиотрофического склероза (БАС) затруднена из-за низкой чувствительности клинических критериев на начальных этапах развития болезни, а также отсутствия достоверных лабораторных биомаркеров. При разрушении нейрона накопленные в избытке гиперфосфорилированные тяжёлые цепи нейрофиламентов (ТНФ) высвобождаются и попадают в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), что потенциально может использоваться при ранней диагностике БАС. Кроме этого, ТНФ могут обладать прогностической значимостью.

Цель работы — исследование клинической значимости повышения концентрации ТНФ в ЦСЖ при БАС.

Материалы и методы. Исследование включало 33 пациентов с диагностированным по критериям El Escorial БАС, 30 пациентов группы контроля (после флебэктомии), а также 28 пациентов группы сравнения: с рассеянным склерозом ($n = 16$), аутоиммунным энцефалитом ($n = 5$), клещевым энцефалитом ($n = 1$), первичным латеральным склерозом ($n = 2$), прогрессирующей мышечной атрофией ($n = 1$), другими патологиями (синдром беспокойных ног, компрессионная миелопатия, паранеопластическая дегенерация мозжечка; $n = 3$). У всех пациентов была проведена люмбальная пункция, после чего содержание ТНФ определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлена статистически значимая разница концентрации ТНФ у пациентов с БАС и у пациентов из группы сравнения ($p < 0,0001$). При пороговой концентрации ТНФ ($0,785$ нг/мл) чувствительность и специфичность теста составили 94% и 86% соответственно. Повышенная концентрация ТНФ в ЦСЖ у пациентов с подтверждённым БАС наблюдалась в 94% случаев, в группе сравнения — лишь у 14% пациентов. Между группой БАС и группой контроля выявлена статистически значимая разница в концентрации ТНФ ($p < 0,0001$). Обнаружены отрицательная корреляция между концентрацией ТНФ в ЦСЖ и длительностью течения заболевания ($r = -0,5172$; $p = 0,0029$), положительная корреляция между скоростью прогрессии заболевания и концентрацией ТНФ ($r = 0,5480$; $p = 0,001$).

Выводы. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой клинической значимости ТНФ в ЦСЖ при БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; нейрофиламенты; тяжёлые цепи нейрофиламентов; биомаркеры.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Большая Монетная, д. 34. E-mail: vladykina.anastasiya@gmail.com.
Владыкина А.В.

Для цитирования: Владыкина А.В., Назаров В.Д., Краснов В.С., Королева Е.И., Федорова П.А., Мошникова А.Н., Мазинг А.В., Лапин С.В., Эмануэль В.Л., Руденко Д.И., Стучевская Ф.Р., Затаковенко С.М., Павлова Т.А., Алексеева Т.М., Голдобин В.В. Исследование диагностической значимости тяжёлых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021. 15(1): 43–50.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.5

Поступила 31.12.2019 / Принята в печать 15.12.2020

The diagnostic significance of neurofilament heavy chains in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis

Anastasia V. Vladykina¹, Vladimir D. Nazarov¹, Vladimir S. Krasnov¹, Ekaterina I. Koroleva¹, Polina A. Fedorova¹, Anna N. Moshnikova¹, Aleksandra V. Mazing¹, Sergey V. Lapin¹, Vladimir L. Emanuel¹, Dmitriy I. Rudenko^{1,2}, Fatima R. Stuchevskaya^{1,2}, Sergey M. Zatakovenko², Tatyana A. Pavlova³, Tatyana M. Alekseeva³, Vitaliy V. Goldobin⁴

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg, Russia;

³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia,

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Introduction. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is difficult because of the low sensitivity of clinical criteria at the early stages of the disease and the lack of reliable laboratory biomarkers. Neuron destruction leads to the release of excessively accumulated phosphorylated neurofilament heavy chains (pNFH) in the cerebrospinal fluid (CSF) and may potentially be used for early diagnosis of ALS. In addition, pNFH may have predictive significance.

Aim. To investigate the clinical significance of elevated neurofilament heavy chain levels in the CSF in ALS.

Materials and methods. The study included 33 patients with ALS diagnosed using the El Escorial criteria, 30 patients in the control group (post phlebotomy), as well as 28 patients in the comparison group: 16 patients with multiple sclerosis, 5 with autoimmune encephalitis, 1 with tick-borne encephalitis, 2 with primary lateral sclerosis, 1 with progressive muscle atrophy and 3 with other conditions (restless leg syndrome, compressive myelopathy and paraneoplastic cerebellar degeneration). All patients underwent a lumbar puncture, with pNFH levels measured using ELISA.

Results. A statistically significant difference in pNFH concentration was found between ALS patients and patients in the comparison group ($p < 0.0001$). At a threshold pNFH level, which was taken to be 0.785 ng/ml, the test sensitivity and specificity were 94% and 86%, respectively. Elevated pNFH levels in the CSF of patients with confirmed ALS were found in 94% of cases, compared with only 14% of patients in the comparison group. A statistically significant difference in pNFH concentration was found between the group with ALS and the control group ($p < 0.0001$). A negative correlation was found between pNFH level in the CSF and disease duration ($r = -0.5172$; $p = 0.0029$). A positive correlation was also found between the speed of disease progression and pNFH concentration ($r = 0.5480$; $p = 0.001$).

Conclusion. The results of this study demonstrate the high clinical significance of pNFH in the CSF in ALS.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; neurofilaments; neurofilament heavy chains; biomarkers.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 197101, Russia, St. Petersburg, Bol'shaya Monetnaya str., 34. E-mail: vladykina.anastasiya@gmail.com. Vladykina A.V

For citation: Vladykina A.V., Nazarov V.D., Krasnov V.S., Koroleva E.I., Fedorova P.A., Moshnikova A.N., Mazing A.V., Lapin S.V., Emanuel V.L., Rudenko D.I., Stuchevskaya F.R., Zatakovenko S.M., Pavlova T.A., Alekseeva T.M., Goldobin V.V. [The diagnostic significance of neurofilament heavy chains in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 43–50. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.5

Received 31.12.2019 / Accepted 15.12.2020

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с избирательным поражением центральных и периферических двигательных нейронов, что приводит к утрате произвольной мышечной функции [1].

На данный момент «золотым стандартом» диагностики БАС являются критерии El Escorial (1994) в редакции Airlie House (2000) или Awaji-Shima (2008). Исходный вариант критериев БАС в адаптированной версии внесен в клинические неврологические рекомендации МЗ РФ [2]. В связи с низкой чувствительностью критериев на начальных этапах развития БАС, не превышающей 45% [3], в клинической практике для постановки диагноза широко используются визуализационные и нейрофизиологические исследования. Временной промежуток между манифестацией заболевания и постановкой диагноза нередко растягивается на несколько месяцев, что связано с отсутствием достоверных клинических данных. Это обуславливает необходимость

поиска лабораторного маркера, который мог бы достоверно выявлять БАС на ранних стадиях вне зависимости от клинических проявлений.

С морфологической точки зрения БАС характеризуется образованием местных утолщений аксонов центральных нейронов — «сфероидов», содержащих многочисленные везикулы, лизосомы, митохондрии, а также гиперфосфорилированные нейрофиламенты и микротрубочки [4, 5].

Белки нейрофиламентов принято делить по молекулярной массе на лёгкие цепи (68 кДа, 543 аминокислоты), средние цепи (150 кДа, 915 аминокислот) и тяжёлые цепи нейрофиламентов (205 кДа, 1020 аминокислот). В связи с большей молекулярной стабильностью наиболее перспективным лабораторным диагностическим маркером БАС являются тяжёлые цепи нейрофиламентов (ТНФ).

Молекулы ТНФ синтезируются преимущественно в теле нейрона, а затем транспортируются по аксону к месту их непосредственной сборки [6]. С-терминальные домены

ТНФ имеют множественные лизино-серино-пролиновые повторы, которые становятся гиперфосфорилированными и неспособными к адекватной сборке в случае снижения активности белковой фосфатазы 2A и белковой фосфатазы 1 [7], что выявлено при ряде нейродегенеративных заболеваний [8]. С помощью масс-спектрометрии установлено, что уровень фосфорилирования лизино-серино-пролиновых повторов у пациентов с БАС также повышается в 4–8 раз по сравнению с контрольной группой [9]. Нарушение транспортировки компонентов цитоскелета, таких как нейрофиламенты, является пусковым фактором образования сфероидов и ключевым элементом патогенеза БАС, что было показано T.L. Williamson и соавт. в исследованиях на лабораторных животных [10].

Вследствие остановки аксонального транспорта происходит набухание, а затем и разрушение нейронов с высвобождением нейрофиламентов в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) [5]. Увеличение концентрации цепей нейрофиламентов в ЦСЖ может использоваться для диагностики и прогноза заболеваний, характеризующихся стремительной гибелью нейронов [11], включая многие нейродегенеративные и нейровоспалительные патологии. Однако столь значительное повышение концентрации ТНФ в ЦСЖ, обусловленное, вероятно, доказанным участием ТНФ в этиопатогенезе заболевания, характерно лишь для БАС, что обуславливает интерес к использованию данного маркера в его диагностике.

В русскоязычной литературе первые попытки изучения данного маркера были предприняты Л.В. Брылевым в 2009 г. [12] и продолжены А.А. Воробьевой в 2014 г. [11]. Несмотря на это исследования прекратились, и в широкую неврологическую практику маркер не вошел. На данный момент практическая значимость ТНФ в диагностике БАС остается не до конца ясной.

Целью данной работы была оценка диагностической значимости ТНФ в ЦСЖ при БАС в целях его дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими и воспалительными заболеваниями центральной нервной системы.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 91 пациент клиники неврологии и отделения анестезиологии-реанимации ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, отделения неврологии № 1 лечебно-реабилитационного комплекса НМИЦ имени В.А. Алмазова, отделения неврологии № 3 Городской многопрофильной больницы № 2 г. Санкт-Петербурга, отделения неврологии № 1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основная группа включала 33 пациентов с БАС (20 женщин и 13 мужчин).

Критерии включения:

- БАС, диагностированный по критериям El Escorial (2015): достоверно подтвержденный; вероятный; клинически вероятный, лабораторно подтвержденный; возможный [2];
- спинномозговая пункция, выполненная в ту же или последующую после постановки диагноза госпитализацию.

Проведены подробный сбор и анализ анамнестических данных, а также данных за предыдущие госпитализации, оценка по шкале ALSFRS-R на момент осуществления спинномозговой пункции.

У 20 пациентов установлен диагноз «достоверно подтвержденный БАС», у 7 — «вероятный БАС», у 4 — «клинически вероятный, лабораторно подтвержденный БАС», у 2 — «возможный БАС». Средний возраст дебюта заболевания по медиане составил 60,0 [56,5; 66,0] лет. Медиана количества месяцев, прошедших с момента начала симптомов до пункции, составила 12,0 [7,5; 22,0].

Скорость прогрессии заболевания оценивали как отношение сформировавшегося неврологического дефицита на момент осмотра в отделении к длительности заболевания (т.е. времени с момента начала симптоматики до пункции в месяцах). Неврологический дефицит классифицировали по шкале ALSFRS-R. Скорость прогрессии заболевания для каждого пациента рассчитывали по формуле:

$$\text{Скорость прогрессии заболевания} = (48 - \text{ALSFRS-}R_{\text{факт}}) / \text{длительность заболевания},$$

где 48 — максимальное количество баллов по шкале ALSFRS-R, свойственное неврологически сохранным пациентам; ALSFRS- $R_{\text{факт}}$ — фактическая оценка пациента по шкале ALSFRS-R; длительность заболевания представлена в месяцах.

Из группы БАС были исключены пациенты с изолированным вовлечением одного (центрального либо периферического) нейрона, в частности, пациенты с первичным латеральным склерозом (ПЛС) и прогрессирующей мышечной атрофией (ПМА), которые были отнесены к группе сравнения.

Из 28 пациентов была сформирована группа сравнения. В неё вошли 25 пациентов, у которых был клинически заподозрен БАС, чем обусловлено назначение исследования концентрации ТНФ в ЦСЖ, но в последующем данный диагноз исключен. Это больные рассеянным склерозом (РС), подтвержденным по критериям МакДональда (2010) ($n = 16$, из них 1 пациент с первично-прогрессирующим РС, у остальных рецидивирующе-ремиттирующий тип течения в периоде обострения либо сразу после него), аутоиммунными энцефалитами ($n = 5$, в том числе 2 пациента в дебюте заболевания, 3 пациента вне обострения), клещевым энцефалитом ($n = 1$), с другими патологиями ($n = 3$, в том числе с синдромом беспокойных ног, компрессионной миелопатией, паранеопластической дегенерацией мозжечка). У 3 пациентов были заболевания, избирательно поражающие центральный либо периферические нейроны: 2 пациента с ПЛС (достоверным и вероятным) и 1 пациент с ПМА (нижний нейрон); о них были собраны дополнительные сведения для дальнейшего корректного сравнения.

Группа контроля состояла из 30 пациентов, ЦСЖ которых была получена при проведении спинальной анестезии перед операцией флэбэктомии.

У всех пациентов была проведена люмбальная пункция. Для измерения концентрации ТНФ использовали метод иммуноферментного анализа («BioVendor») в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы для статистической обработки данных «GraphPadPrism 8» («Graph Pad Software Inc.»).

Для каждой группы пациентов был проведен анализ на нормальное распределение. В соответствии с его результатами были использованы параметрические или непараметрические способы оценки выборок. Для группы БАС, прошедшей проверку на нормальность распределения, использовали среднее арифметическое; для групп сравнения и контроля, данную проверку не прошедших, — медиану. Зависимость между двумя явлениями устанавливали в тесте ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения двух выборок, прошедших анализ на нормальность распределения, использовали *t*-критерий Стьюдента; если одна или обе выборки имели негауссово распределение, применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Значимость полученных по результатам проведенных тестов данных подтверждалась при значении $p < 0,05$.

Результаты

Для определения диагностической информативности ТНФ был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic), который позволил оценить зависимость чувствительности и специфичности от различных значений референтных границ. Площадь под кривой (AUC) составила 0,9091. Пороговый уровень концентрации ТНФ был рассчитан на основании максимальных значений показателей чувствительности и специфичности теста (93,94 и 85,71% соответственно) и составил 0,7850 нг/мл (рис. 1).

При анализе данных была обнаружена статистически значимая разница ($p < 0,0001$) между группой БАС и группой сравнения (рис. 2). Распределение уровней ТНФ в группе БАС и каждой из подгрупп группы сравнения по отдельным нозологическим единицам представлено на рис. 3.

В соответствии с данными анализа ROC-кривой за пороговый уровень для концентрации ТНФ в ЦСЖ было принято значение 0,785 нг/мл. У 6% пациентов группы БАС

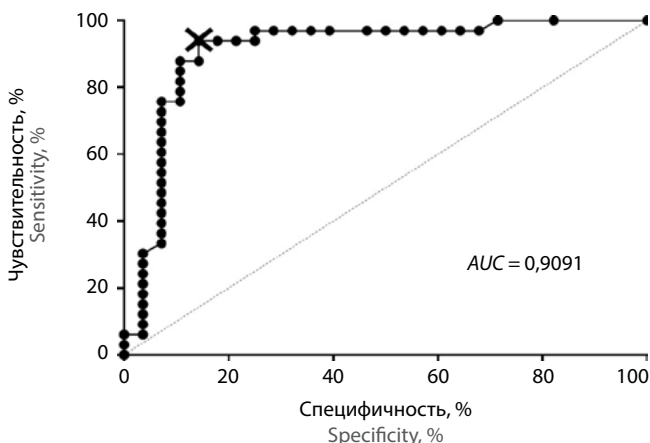


Рис. 1. Анализ ROC-кривой концентрации ТНФ в ЦСЖ пациентов в группах БАС и сравнения. Избранное пороговое значение отмечено на графике «X». AUC — площадь под кривой.

Fig. 1. ROC analysis of the pNFH concentration in the CSF of patients in the ALS and comparison groups. The chosen threshold level is marked as 'X' on the graph. AUC — area under the curve.

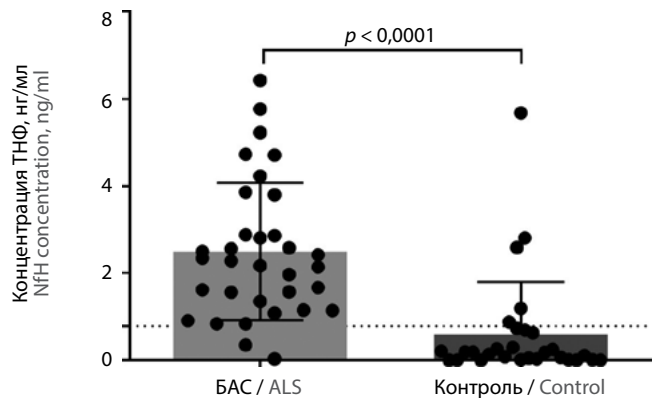


Рис. 2. Распределение уровней концентрации ТНФ в группе БАС и в группе сравнения. Пороговый уровень обозначен пунктирной линией.

Fig. 2. pNFH level distribution in the ALS and comparison groups. The dotted line indicates the threshold level.

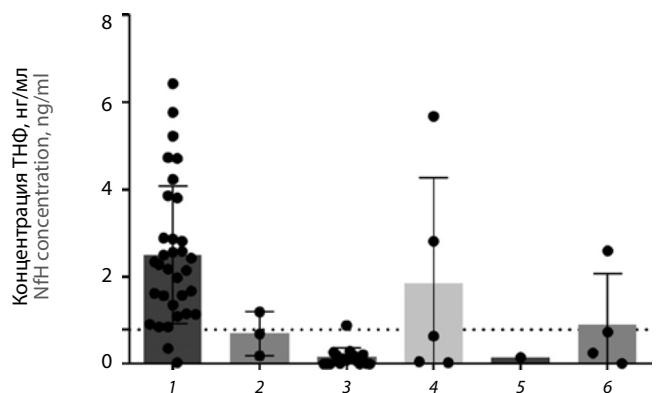


Рис. 3. Распределение уровней концентрации ТНФ по отдельным нозологическим единицам.

1 — БАС; 2 — ПЛС/ПМА; 3 — РС; 4 — аутоиммунные энцефалиты; 5 — клещевой вирусный энцефалит; 6 — другие заболевания (включая синдром беспокойных ног, компрессионную миелопатию, паранеопластическую дегенерацию мозжечка). Пороговый уровень обозначен пунктирной линией.

Fig. 3. pNFH level distribution according to specific conditions. 1 — ALS; 2 — primary lateral sclerosis/progressive muscular atrophy; 3 — multiple sclerosis; 4 — autoimmune encephalitis; 5 — tick-borne viral encephalitis; 6 — other diseases (including restless leg syndrome, compressive myelopathy, paraneoplastic cerebellar degeneration). The dotted line indicates the threshold level.

концентрация ТНФ в ЦСЖ не превышала референтного уровня. Средний уровень содержания ТНФ в ЦСЖ пациентов группы БАС по среднему арифметическому составил 2,496 нг/мл.

У пациентов группы сравнения медиана концентрации ТНФ составила 0,16 нг/мл, однако у 4 пациентов (14%) был обнаружен повышенный уровень ТНФ в ЦСЖ (таблица). Следует обратить внимание, что у одного из этих больных также был установлен диагноз «возможный ПЛС».

В подгруппе с исключительным вовлечением центрального либо периферического нейрона средний уровень содержания ТНФ составил 0,6867 нг/мл. В эту подгруппу вошли 1 женщина и 2 мужчин; среднее арифметическое возраста дебюта заболевания составило 47 лет; средний промежуток времени с начала симптоматики до пункции — 60 мес.

Пациенты группы сравнения с высокой концентрацией ТНФ

Patients in the comparison group with high pNFH concentration

Пациент Patient	Концентрация ТНФ, нг/мл pNFH level, ng/ml	Диагноз Diagnosis
1	0,88 (>)	РС (первично-прогрессирующий РС) Multiple sclerosis (primary progressive multiple sclerosis)
2	5,68 (>)	Аутоиммунный энцефалит Autoimmune encephalitis
3	2,81 (>)	Аутоиммунный энцефалит Autoimmune encephalitis
4	1,19 (>)	Возможный ПЛС Probable primary lateral sclerosis

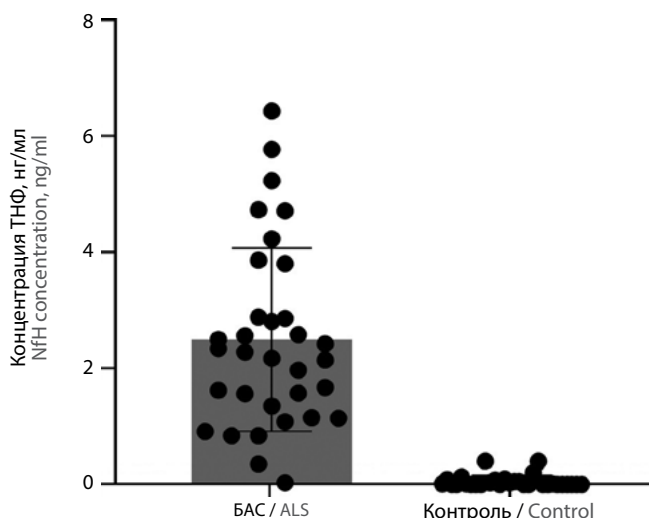


Рис. 4. Распределение уровней концентрации ТНФ в группе БАС и в группе контроля.

Fig. 4. pNFH level distribution in the ALS and control groups.

У 1 из пациентов с диагнозом ПЛС длительность заболевания составила 65 мес, а концентрация ТНФ — 0,69 нг/мл; у другого пациента длительность заболевания составила 40 мес, что позволяет уточнить диагноз как «вероятный ПЛС», концентрация ТНФ превысила заданный пороговый уровень и составила 1,19 нг/мл. Пациент, у которого поставлен диагноз ПМА с вовлечением нижнего мотонейрона, имел концентрацию ТНФ 0,18 нг/мл и длительность заболевания 75 мес.

Проведено сравнение выборок пациентов группы БАС и пациентов группы контроля (рис. 4). Средний уровень содержания ТНФ в ЦСЖ группы контроля с негауссовым распределением по медиане составил 0,00 нг/мл (в группе БАС с гауссовым распределением — 2,496 нг/мл по среднему арифметическому). Между группой БАС и группой контроля обнаружена статистически значимая разница ($p < 0,0001$).

В группе БАС проведен корреляционный анализ уровня ТНФ в ЦСЖ с длительностью заболевания, за которую было принято время от дебюта симптоматики по данным анамнеза до момента люмбальной пункции (рис. 5). В расчёт корреляции были включены пациенты с длительностью заболевания более 5 мес, т.к. ранее установлено, что до данного срока концентрация ТНФ в ЦСЖ возрастает,

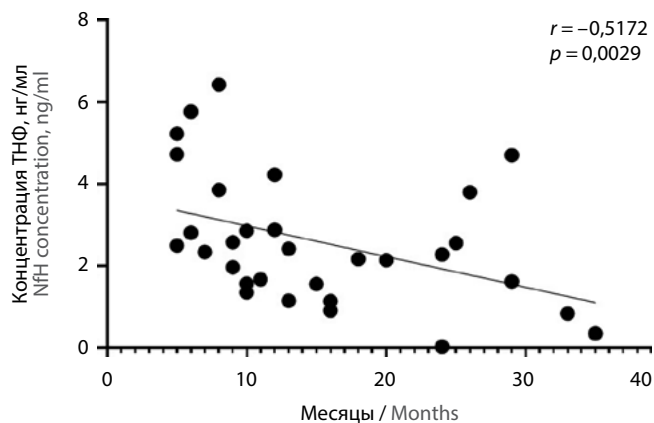


Рис. 5. Корреляционный анализ уровня ТНФ в ЦСЖ с длительностью заболевания.

Fig. 5. Correlation analysis of the CSF pNFH level and disease duration.

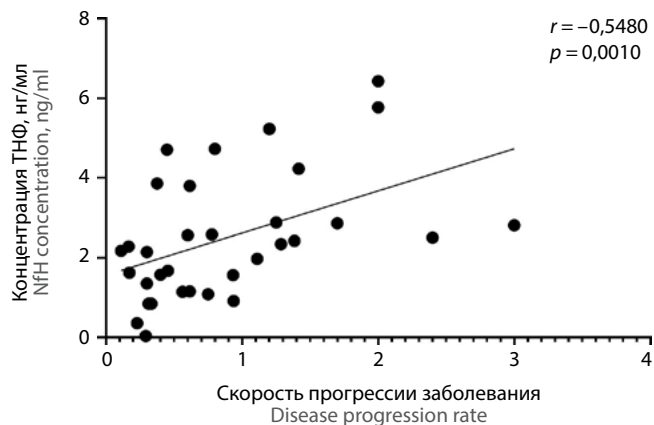


Рис. 6. Корреляционный анализ уровня ТНФ в ЦСЖ со скоростью прогрессии заболевания.

Fig. 6. Correlation analysis of the CSF pNFH level and rate of disease progression.

а к 5 мес достигает плато и затем начинает постепенно снижаться [13]. Обнаружена отрицательная корреляция между продолжительностью заболевания и содержанием ТНФ в ЦСЖ ($r = -0,5172$; $p = 0,0029$).

Между скоростью прогрессии заболевания (вычисленной для каждого пациента) и концентрацией ТНФ в ЦСЖ выявлена значимая положительная корреляция ($r = 0,5480$; $p = 0,0010$; рис. 6).

Обсуждение

Своевременная диагностика БАС на ранних этапах затруднена в связи с недостаточной чувствительностью применяемых критериев, в значительной мере базирующихся на клинических проявлениях заболевания. Возникает необходимость в поиске чувствительного лабораторного маркера, который мог бы достоверно диагностировать БАС на ранних этапах еще до возникновения яркой клинической картины, и при этом достаточно специфичного, чтобы отличить БАС от других заболеваний, имитирующих его проявления.

Многообещающим диагностическим лабораторным маркером БАС являются ТНФ, повышение концентрации которых свидетельствует о разрушении нервных клеток. При БАС гибель нейронов происходит массивно и за достаточно короткий срок, в связи с чем уровень концентрации маркера значительно выше, чем при других нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваниях.

При анализе данных между группой БАС и группой сравнения была обнаружена статистически значимая разница ($p < 0,0001$). При пороговом значении, установленном на уровне 0,785 нг/мл, чувствительность исследования ТНФ в ЦСЖ составляет 93,94%, а специфичность — 85,71%. В других подобных исследованиях за пороговый уровень были приняты значения 0,730 нг/мл [6], 0,618 нг/мл при исследовании с контрольной группой и 0,768 нг/мл при исследовании с заболеваниями спектра БАС [13]. Соответственно, в первом случае чувствительность и специфичность составили 81,5 и 88,2% и во втором — 90,7 и 88,0%. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные сопоставимы с данными других исследователей. При сравнении группы БАС с группой контроля, в которую были включены неврологически сохранные пациенты, также обнаружена статистически значимая разница ($p < 0,0001$), что соответствует данным литературы [15]. Превышение заданного порогового уровня концентрации ТНФ у здоровых пациентов не отмечено, что подтверждает сведения о том, что ТНФ массивно высвобождаются из разрушаемых нейронов, а не присутствуют в высокой концентрации в ЦСЖ в норме.

Исследование концентрации ТНФ в более гомогенной группе БАС-имитирующих болезней (бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди, болезнь Фацио–Лонде, прогрессирующие спинальные мышечные атрофии, мультифокальная моторная нейропатия, а также ПЛС, ПМА и др.) предстоит провести в будущем.

Только у 6% обследуемых пациентов из группы БАС концентрация ТНФ в ЦСЖ была ниже заданного порогового уровня. В проведенных ранее международных исследованиях получены данные о том, что 94,7% пациентов с БАС имеют концентрацию ТНФ в ЦСЖ, превышающую пороговый уровень [15]. Таким образом, наши результаты соответствуют сведениям литературы. Низкие значения концентрации ТНФ могут встречаться на более поздних этапах болезни.

У пациентов группы сравнения повышенный уровень ТНФ в ЦСЖ обнаружен в 14% случаев, что в целом сопоставимо с данными, полученными в других исследованиях, в среднем — 19,5% [13]. Меньшая доля таких пациентов в выборке может быть обусловлена более высоким выбранным пороговым уровнем. У 2 пациентов с повышенными зна-

чениями ТНФ в группе сравнения диагностирован аутоиммунный энцефалит, у 1 пациента — первично-прогрессирующий РС и у 1 пациента — вероятный ПЛС. Известно, что из 3 пациентов подгруппы с избирательным поражением центрального либо периферических нейронов пациент с вероятным ПЛС имел наименьшую длительность заболевания — на момент проведения исследования она составила 40 мес¹ — и раньше других пациентов обратился за неврологической помощью, что может быть связано с более агрессивной прогрессией заболевания. Концентрация ТНФ в ЦСЖ у 2 других пациентов подгруппы не превысила установленного порогового уровня. Тем не менее срок течения заболевания у данных пациентов был значительно больше и составил в среднем 60 мес, в то время как в группе БАС — 12 мес. Концентрация ТНФ, превышающая пороговое значение, в случае пациента с первично-прогрессирующим РС может быть объяснена более быстрой прогрессией дегенерации и, следовательно, более стремительной гибелью нейронов при этой форме РС, нежели при рецидивирующе-ремиттирующей форме, которой страдали остальные пациенты. Несмотря на обилие форм аутоиммунного энцефалита [16], манифестация данной группы заболеваний сопровождается активным интратекальным воспалением, повреждением нейрональной ткани и быстрым развитием яркой симптоматики, что может сопровождаться незначительным повышением концентрации ТНФ [17]. В данном исследовании люмбальная пункция была произведена на высоте клинической симптоматики.

При корреляционном анализе между продолжительностью заболевания и содержанием ТНФ в ЦСЖ обнаружена статистически значимая обратно-пропорциональная связь ($r = -0,5172$; $p = 0,0029$). Ряд исследователей установили, что уровень ТНФ значительно повышается спустя 4 мес после манифестации заболевания, достигает плато на 5-м месяце, однако может постепенно снижаться после 1 года.

Между скоростью прогрессии заболевания и концентрацией ТНФ в ЦСЖ выявлена значимая положительная корреляция ($r = 0,5480$; $p = 0,0010$). Аналогичные данные приведены другими авторами, показавшими, что у пациентов со средней и быстрой скоростью прогрессии заболевания концентрация ТНФ в ЦСЖ значительно более высокая [13]. Можно сделать вывод, что пациенты с более высокой скоростью течения заболевания демонстрируют более высокую концентрацию биомаркера, что объясняется массивным одномоментным разрушением нейронов и свидетельствует о возможности использования ТНФ в ЦСЖ в качестве предиктивного маркера относительно скорости течения заболевания.

Концентрация ТНФ в ЦСЖ является перспективным диагностическим маркером для объективизации БАС, поэтому проводятся многочисленные исследования с целью накопления клинических данных. Согласно полученным в данном исследовании результатам, использование этого маркера в практике врача-невролога потенциально способно ускорить постановку правильного диагноза, что приведет к более раннему началу реабилитации и улучшению прогноза жизни пациентов. Предварительно можно говорить даже

¹ Длительность симптоматики от 2 до 4 лет не позволяет полностью исключить развития БАС, и пациенту ставится диагноз «вероятного ПЛС». Для постановки диагноза «достоверного ПЛС» необходимо наличие соответствующей симптоматики более 4 лет без наличия признаков БАС. То есть при повторном неврологическом осмотре данного пациента по прошествии 4 лет с момента начала симптоматики диагноз ПЛС может быть подтвержден либо изменен в пользу БАС.

о том, что исследование концентрации ТНФ может помочь в дифференциальной диагностике БАС. В заключение следует также отметить, что многообещающими являются ис-

следования прогностической значимости данного маркера и его способности выявлять пациентов с более быстрой прогрессией заболевания.

Список литературы

1. Завалишин И.А. (ред.) Боковой амиотрофический склероз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. (ред.) Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Geevasinga N., Menon P., Scherman D.B. et al. Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology*. 2016; 87(7): 684–690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002988. PMID: 27440148.
4. Brown R.H. Jr. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. In: Hauser S.L. (ed.) *Harrison's neurology in clinical medicine*. 4th ed. N.Y.: McGraw-Hill Education, 2017: 449–459.
5. De Vos K.J., Hafezparast M. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? *Neurobiol Dis*. 2017; 105: 283–299. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004. PMID: 28235672.
6. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: Surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci*. 2005; 233: 183–198. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.015. PMID: 15896809.
7. Nixon R.A., Lewis S.E. Differential turnover of phosphate groups on neurofilament subunits in mammalian neurons *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 1986; 261(35): 16298–16301. PMID: 3782120.
8. Gong C., Shaikh S., Wang J., et al. Phosphatase activity toward abnormally phosphorylated τ : decrease in Alzheimer disease brain. *J Neurochem*. 1995; 65: 732–738. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65020732.x.
9. Yuan A., Rao M.V., Veeranna, Nixon R.A. Nixon neurofilaments at a glance. *J Cell Sci*. 2012; 125: 3257–3263. DOI: 10.1242/JCS.104729. PMID: 22956720.
10. Williamson T.L., Bruijn L.I., Zhu Q., et al. Absence of neurofilaments reduces the selective vulnerability of motor neurons and slows disease caused by a familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase 1 mutant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(16): 9631–9636. DOI: 10.1073/PNAS.95.16.9631. PMID: 9689132.
11. Воробьева А.А., Фоминых В.В., Онуфриев М.В. и др. Использование тяжелых цепей фосфорилированных нейрофиламентов в качестве маркера нейродегенерации при демиелизирующих заболеваниях ЦНС. *Нейрохимия*. 2014; 31(3): 254–259. DOI: 10.7868/S1027813314030145.
12. Брылев Л.В. Роль белков клеточного цикла и протеолитических ферментов в патогенезе бокового амиотрофического склероза: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 143 с.
13. Poesen K., De Schaepdryver M., Stubendorff B., et al. Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology*. 2017; 88(24): 2302–2309. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004029. PMID: 28500227.
14. Reijn T.S., Abdo W.F., Schelhaas H.J., et al. CSF neurofilament protein analysis in the differential diagnosis of ALS. *J Neurol*. 2009; 256(4): 615–619. DOI: 10.1007/s00415-009-0131-z. PMID: 19296046.
15. Xu Z., Henderson R.D., David M., et al. Neurofilaments as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164625. DOI: 10.1371/journal.pone.0164625. PMID: 27732645.
16. Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В. и др. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(2): 79–91. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.9.
17. Li J., Gu Y., An H., et al. Cerebrospinal fluid light and heavy neurofilament level increased in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Behav*. 2019; 9:e01354. DOI: 10.1002/brb3.1354.

References

1. Zavalishin I.A. (ed.) [Amyotrophic lateral sclerosis]. Moscow, 2009. (In Russ.)
2. Gusev E.I., Kononov A.N. (eds.) [Clinical Practice Guidelines. Neurology and Neurosurgery]. 2nd ed. Moscow, 2015. (In Russ.)
3. Geevasinga N., Menon P., Scherman D.B. et al. Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology*. 2016; 87(7): 684–690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002988. PMID: 27440148.
4. Brown R.H. Jr. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. In: Hauser S.L. (ed.) *Harrison's neurology in clinical medicine*. 4th ed. N.Y.: McGraw-Hill Education, 2017: 449–459.
5. De Vos K.J., Hafezparast M. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? *Neurobiol Dis*. 2017; 105: 283–299. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004. PMID: 28235672.
6. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: Surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci*. 2005; 233: 183–198. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.015. PMID: 15896809.
7. Nixon R.A., Lewis S.E. Differential turnover of phosphate groups on neurofilament subunits in mammalian neurons *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 1986; 261(35): 16298–16301. PMID: 3782120.
8. Gong C., Shaikh S., Wang J., et al. Phosphatase activity toward abnormally phosphorylated τ : decrease in Alzheimer disease brain. *J Neurochem*. 1995; 65: 732–738. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65020732.x.
9. Yuan A., Rao M.V., Veeranna, Nixon R.A. Nixon neurofilaments at a glance. *J Cell Sci*. 2012; 125: 3257–3263. DOI: 10.1242/JCS.104729. PMID: 22956720.
10. Williamson T.L., Bruijn L.I., Zhu Q., et al. Absence of neurofilaments reduces the selective vulnerability of motor neurons and slows disease caused by a familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase 1 mutant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(16): 9631–9636. DOI: 10.1073/PNAS.95.16.9631. PMID: 9689132.
11. Vorob'eva A.A., Fominykh V.V., Onufriev M.V. et al. [The usage of phosphorylated NfH as a neurodegeneration marker in demyelinating diseases of CNS]. *Neyrokimiya [Neurochemistry]*. 2014; 31(3): 254–259. DOI: 10.7868/S1027813314030145. (In Russ.)
12. Brylev L.V. [The role of cell cycle proteins and proteolytic enzymes in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: Thesis Cand. Sci. (Med.)]. Moscow, 2009. 143 p. (in Russ.)
13. Poesen K., De Schaepdryver M., Stubendorff B., et al. Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology*. 2017; 88(24): 2302–2309. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004029. PMID: 28500227.
14. Reijn T.S., Abdo W.F., Schelhaas H.J., et al. CSF neurofilament protein analysis in the differential diagnosis of ALS. *J Neurol*. 2009; 256(4): 615–619. DOI: 10.1007/s00415-009-0131-z. PMID: 19296046.
15. Xu Z., Henderson R.D., David M., et al. Neurofilaments as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164625. DOI: 10.1371/journal.pone.0164625. PMID: 27732645.
16. Polonsky E.L., Skulyabin D.I., Lapin S.V. et al. [Polymorphism of autoimmune encephalitis]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(2): 79–91. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.9. (In Russ.)
17. Li J., Gu Y., An H., et al. Cerebrospinal fluid light and heavy neurofilament level increased in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Behav*. 2019; 9:e01354. DOI: 10.1002/brb3.1354.

Информация об авторах

Владыкина Анастасия Владимировна — студент, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Назаров Владимир Дмитриевич — к.м.н., м.н.с. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Краснов Владимир Сергеевич — к.м.н., врач-невролог, доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Королева Екатерина Игоревна — студент, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Федорова Полина Андреевна — студент, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Мошникова Анна Николаевна — м.н.с. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Мазинг Александра Васильевна — к.м.н., с.н.с. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Лалин Сергей Владимирович — к.м.н., зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Эмануэль Владимир Леонидович — д.м.н., проф., директор Научно-методического центра по молекулярной медицине МЗ РФ, зав. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Руденко Дмитрий Игоревич — д.м.н., врач-невролог СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия; проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Стучевская Фатима Рамазановна — к.м.н., врач-невролог, зав. неврологическим отделением № 3 СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия; доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
Затаковенко Сергей Михайлович — врач-невролог СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия
Павлова Татьяна Александровна — врач-невролог, зав. неврологическим отд. № 1 лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
Алексеева Татьяна Михайловна — д.м.н., зав. каф. неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия
Голдобин Виталий Витальевич — д.м.н., врач-невролог, зав. неврологическим отд. № 1 ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Вклад авторов. А.В. Владыкина, Е.И. Королева, П.А. Федорова внесли равный вклад в написание статьи. Все соавторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the authors

Anastasia V. Vladykina — student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Vladimir D. Nazarov — PhD. (Med.), junior researcher, Laboratory of autoimmune diseases, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Vladimir S. Krasnov — PhD. (Med.), neurologist, Assoc. Prof., Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Ekaterina I. Koroleva — student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Polina A. Fedorova — student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Anna N. Moshnikova — junior researcher, Laboratory of autoimmune diseases, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Aleksandra V. Mazing — PhD. (Med.), senior researcher, Laboratory of autoimmune diseases, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Sergey V. Lalin — PhD. (Med.), Head, Laboratory of autoimmune diseases, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Dmitriy I. Rudenko — D. Sci. (Med.), neurologist, City Multidisciplinary Hospital No. 2, Prof., Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Fatima R. Stuchevskaya — PhD. (Med.), neurologist, Head, 3rd Neurology department, City Multidisciplinary Hospital No.2, St. Petersburg, Russia; Assoc. Prof., Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
Sergey M. Zatakovenko — neurologist, City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia
Tatyana A. Pavlova — neurologist, Head, 1st Neurology department, Clinical-rehabilitation complex, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia
Tatyana M. Alekseeva — D. Sci. (Med.), Head, Department of neurology and psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia
Vitaliy V. Goldobin — D. Sci. (Med.), neurologist, Head, 1st Neurology department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Author contribution. A.V. Vladykina, E.I. Koroleva, P.A. Fedorova made an equal contribution to the writing of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Влияние реактивной глии Бергмана на кратковременную синаптическую пластичность в моделях мозжечковой нейродегенерации, вызванной хронической активацией ChR2 и экспрессией мутантного атаксина-1

А.Н. Шуваев^{1,3}, О.С. Белозор¹, О.И. Можей², Д.А. Яковлева³, А.Н. Шуваев³, М.В. Смольникова^{1,4},
Е.А. Пожиленкова¹, С. Каспаров⁵, В.В. Салмин¹, А.Б. Салмина¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет», Калининград, Россия;

³ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Россия;

⁵Университет Бристоля, Бристоль, Великобритания

Введение. Нарушение синаптической пластичности происходит на ранних стадиях нейродегенеративного процесса и потенциально обратимо. Исследование механизмов, ассоциированных с синаптической пластичностью при нейродегенеративных состояниях мозжечка, открывает возможности для исследования потенциальных терапевтических средств.

Цель работы — исследование влияния астроцитарного звена на парное облегчение (PPF) в синапсах коры мозжечка мышей с помощью комплекса методов иммуногистохимического, оптогенетического и электрофизиологического анализа.

Материалы и методы. Опыты проведены на 12-недельных мышах линии CD1. Модель астроглиоза мозжечка мыши создавали с помощью хронической активации светочувствительных каналов ChR2 в глии Бергмана и после экспрессии в ней мутантного атаксина-1. Для моделирования астроцитопосредованной нейродегенерации мозжечка мышам интракортикально вводили векторные конструкции AVV GFAP-ChR2-mKate с последующей хронической 4-дневной фотостимуляцией *in vivo* и LVV GFAP-ATXN1[Q85]-Flag без фотостимуляции. Мышам контрольных групп вводили физиологический раствор или LVV GFAP-ATXN1[Q2]-Flag. Динамику PPF-возбуждающих постсинаптических токов клеток Пуркинье регистрировали с помощью метода локальной фиксации потенциала. Экспрессию anti-GFAP, mKate и anti-Ataxin1 в коре мозжечка изучали методом иммуногистохимии.

Результаты. Для реактивной глии коры мозжечка после хронической фотостимуляции характерно повышение иммунореактивности анти-GFAP и изменение морфологии в виде извитости их отростков. У таких животных в синапсах клеток Пуркинье с параллельными волокнами коэффициент PPF был значительно увеличен из-за нарушения обратного захвата глутамата и перераздражения пресинапса этим нейромедиатором. Однако фотоактивация реактивной глии Бергмана приводила к резкому замедлению глутамат-глутаминового цикла и истощению пула глутамата на пресинапсе с последующим постепенным уменьшением коэффициента PPF. Подобные патологические механизмы найдены в нейродегенеративной модели с селективным поражением глии Бергмана мутантным атаксином-1.

Заключение. Астроциты оказывают влияние на кратковременную синаптическую пластичность, такую как PPF. При астроглиозе мозжечка нарушение PPF носит многоуровневый характер: изначально высокий уровень PPF значительно уменьшается после активации глии Бергмана, что связано с нарушением обратного захвата глутамата реактивной глией.

Ключевые слова: кратковременная синаптическая пластичность; PPF; астроглиоз; спиноцереbellарная атаксия 1-го типа; обратный захват глутамата.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-54-10005 КО_а и Программы 5/100 в ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта».

Адрес для корреспонденции: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: shuvaevanton@hotmail.com. Шуваев А.Н.

Для цитирования: Шуваев А.Н., Белозор О.С., Можей О.И., Яковлева Д.А., Шуваев А.Н., Смольникова М.В., Пожиленкова Е.А., Каспаров С., Салмин В.В., Салмина А.Б. Влияние реактивной глии Бергмана на кратковременную синаптическую пластичность в моделях мозжечковой нейродегенерации, вызванной хронической активацией ChR2 и экспрессией мутантного атаксина-1. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(1): 51–58.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.6

Поступила 25.02.2020 / Принята в печать 15.12.2020

The effect of reactive Bergmann glia on short-term synaptic plasticity in cerebellar neurodegenerative models, caused by chronic activation of ChR2 and expression of the mutant ataxin-1

Anton N. Shuvaev^{1,3}, Olga S. Belozor¹, Oleg I. Mozjei², Daria A. Yakovleva³, Andrey N. Shuvaev³, Marina V. Smolnikova^{1,4},
Elena A. Pozhilenkova¹, S. Kasparov⁵, Vladimir V. Salmin¹, Alla B. Salmina¹

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

³Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia;

⁴Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia;

⁵University of Bristol, Bristol, United Kingdom

Introduction. Synaptic plasticity is impaired in the early stages of a neurodegenerative process but is potentially reversible. The study of mechanisms associated with synaptic plasticity in neurodegenerative cerebellar conditions has enabled the search for potential therapeutic agents.

This study **aimed** to investigate the effect of the astrocytic link on paired-pulse facilitation (PPF) in cerebellar cortical synapses of mice, using a set of immunohistochemical, optogenetic, and electrophysiological analysis methods.

Materials and methods. Experiments were conducted on 12-week-old CD-1 mice. The model of murine cerebellar astroglia was created using chronic activation of light-sensitive ChR2 channels in Bergmann glia and after they expressed the mutant ataxin-1. To model astrocyte-mediated neurodegeneration, these mice were intracortically administered AVV GFAP-ChR2-mKate vector constructions with subsequent chronic 4-day light stimulation *in vivo* and LVV GFAP-ATXN1[Q85]-Flag without light stimulation. Mice in the control group were administered normal saline or LVV GFAP-ATXN1[Q2]-Flag. Changes in the PPF-excitatory postsynaptic currents in Purkinje cells were registered using the patch-clamp technique. Immunohistochemistry was used to examine anti-GFAP, mKate, and anti-Ataxin1 expression in the cerebellar cortex.

Results. For the reactive glia in the cerebellar cortex after chronic photostimulation, increased anti-GFAP immune reactivity and morphology changes in the form of process tortuosity were common. In Purkinje cell synapses with parallel fibers in these animals, the PPF coefficient was significantly increased because of impaired glutamate reuptake and presynaptic overexcitation with this neuromediator. However, photoactivation of reactive Bergmann glia led to a sharp slowing down of the glutamate-glutamine cycle and glutamate pool depletion in the presynapse, with a subsequent gradual reduction in the PPF coefficient. Such pathological mechanisms were found in the neurodegenerative model with selective damage to Bergmann glia by the mutant ataxin-1.

Conclusion. Astrocytes affect short-term synaptic plasticity such as PPF. In cerebellar astroglia, the PPF disturbance is multilevel: the high baseline level of PPF is significantly reduced after Bergmann glial activation, which is related to impaired glutamate reuptake by reactive glial cells.

Keywords: short-term synaptic plasticity; PPF; astroglia; spinocerebellar ataxia type 1; glutamate reuptake.

Acknowledgments. The study was funded by the grant of the RFBR 17-54-10005 KO_a and Program 5/100 in Cant Baltic Federal University.

For correspondence: 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
E-mail: shuvaevanton@hotmail.com. Shuvaev A.N.

For citation: Shuvaev A.N., Belozor O.S., Mozjei O.I., Yakovleva D.A., Shuvaev A.N., Smolnikova M.V., Pozhilenkova E.A., Kasparov S., Salmin V.V., Salmina A.B. [The effect of reactive Bergmann glia on short-term synaptic plasticity in cerebellar neurodegenerative models, caused by chronic activation of ChR2 and expression of the mutant ataxin-1]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 51–58. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.6

Received 25.02.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Клетки Пуркинье (КП) являются центральными нейронами в отношении обработки афферентной информации, поступающей в мозжечок [1]. Интеграция полученной информации приводит к формированию памяти и обучения новым двигательным навыкам [2]. Основным механизмом памяти является синаптическая пластичность — изменение силы (усиление или ослабление) синаптической передачи [3].

Одна из форм кратковременной синаптической пластичности — парное облегчение (PPF) — имеет решающее значение для обработки информации в сложных нейронных цепях, к которым относятся и КП с их контактами [5]. Во время прохождения импульса по пресинаптической мембране открываются потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного кальция в цитозоле клетки и запуску экзоцитоза синаптических везикул, заполненных нейромедиатором. Если в ближайшее время (во интервале до 100 мс) приходит повторный импульс, то концентрация Ca^{2+} не успевает вернуться к исходным значениям и превосходит таковую, полученную после первого импульса. Это приводит к большему высвобождению нейромедиатора из пресинаптических везикул [5]. Таким образом, считается, что механизмы, лежащие в основе PPF, протекают исключительно на пресинапсе [6].

С другой стороны, важным аспектом накопления нейромедиатора в синаптических везикулах является глутамат-глутаминовый цикл, который протекает в астроцитах. Замедление цикла на любом из его этапов вызывает уменьшение пула нейромедиатора, готового высвободиться из пресинаптической мембраны [7].

Глия Бергмана (ГБ) — это высокоспециализированные астроциты, располагающиеся в коре мозжечка. ГБ тесным образом связана с главными нейронами этой области — КП. В норме ГБ играет ключевую роль в обратном захвате глутамата посредством транспортёров возбуждающих аминокислот и тем самым препятствует развитию эксайтотоксичности [8]. При нейродегенеративном процессе обратный захват глутамата ГБ нарушается, что негативно влияет на функции нейронов, в том числе на синаптическую пластичность [9, 10].

Все вышесказанное подчеркивает необходимость исследования вклада астроцитов в нарушение синаптической пластичности при конкретной нейродегенерации мозжечка. К примеру, при одной из самых распространённых патологий в этой области — спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа — было показано, что мутантный белок Атаксин 1 вызывает патологические изменения не только в КП, но и в глии коры мозжечка [11, 12]. Нами ранее показано, что при модельных спиноцеребеллярных атаксиях 1-го типа у мыши нарушается синаптическая пластичность [13]. Однако связь реактивных астроцитов при данном заболевании с нарушением синаптической пластичности не исследована.

Цель настоящей работы — изучение вклада реактивной ГБ в кратковременную синаптическую пластичность (PPF) в моделях мозжечковой нейродегенерации, вызванной хронической активацией ChR2 и экспрессией мутантного атаксина-1.

Материалы и методы

Производство AVV- и LVV-конструкций

Для достижения большого уровня экспрессии AVV- и LVV-векторов был использован GFAP-промотор [14]. Метод конструирования AVV GFAP-ChR2-mKate и LVV описаны ранее [15–17]. Векторы нарабатывались в культурах НЕК 293 с последующим высвобождением частиц с помощью сонификации. Для концентрации векторов использовали ультрацентрифугу «OptimaX» («Beckmann Coulter»). Аликвотированные образцы хранили при $-80^{\circ}C$ в течение 6 мес.

Моделирование нейродегенерации

Опыты проведены на 12-недельных мышах линии CD1. У мышей 1-й опытной группы моделировали нейродегенерацию путём интракорткального введения 10 мкл AVV GFAP-ChR2-mKate ($3,7 \times 10^7$ ЕД/мл) в червь мозжечка (возраст p84) с последующей 4-дневной фотостимуляцией заражённой области. Применяли паттерны голубого света 20/20 мс продолжительностью 60 с и с перерывами на 60 с в течение 4 дней. Для лучшего покрытия светом коры мозжечка мы расширили перфорационное отверстие в костях черепа до $2,5 \times 2,5$ мм и зафиксировали светодиод непосредственно над отверстием. Мышам 1-й контрольной группы после введения того же количества AVV GFAP-ChR2-mKate фотостимуляцию не проводили. Для исключения токсического влияния AVV данные сравнивали с показателями животных, получивших инъекцию фосфатно-солевого буфера (PBS).

У мышей 2-й опытной группы моделировали нейродегенерацию путём интракорткального введения 3 мкл LVV GFAP-ATXN1[Q85]-Flag ($6,8 \times 10^9$ ЕД/мл) в червь мозжечка (возраст p21). Мышам 2-й контрольной группы интракорткально в червь мозжечка инъецировали 3 мкл LVV GFAP-ATXN1[Q2]-Flag ($6,5 \times 10^9$ ЕД/мл). Исследования проводили после 9 нед экспрессии LVV в коре мозжечка (возраст p84). Корректность введения конструкций оценивали по флуоресценции mKate и anti-Flag методом иммуногистохимии. Для нейрофизиологических исследований проводили котрансфекцию LVV GFAP-ATXN1[Q2]-Flag/AVV GFAP-ChR2-mKate или LVV GFAP-ATXN1[Q85]-Flag/AVV GFAP-ChR2-mKate.

Исследования выполняли после утверждения заявки и протокола на использование лабораторных животных на заседании биоэтической комиссии по работе с животными при локальном этическом комитете КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (выписка из протокола № 4 от 15.11.2017 г.).

Иммуногистохимическое исследование

Экспрессию маркёров ГБ исследовали с использованием метода непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов [18].

Полученные с помощью микротомы «ThermoScientific Microm HM 650» срезы толщиной 50 мкм промывали в PBS («Sigma»), блокировали 3% бычьим сывороточным альбумином («Sigma») в PBS и 1% Triton X-100 в течение 1 ч при комнатной температуре, затем инкубировали в течение ночи с первичными антителами к GFAP и ataxin-1 (все 1 : 1000; «Abcam») с 3% бычьим сывороточным альбумином в PBS и 0,2% Triton X-100 при $4^{\circ}C$.

После инкубации с первичными антителами срезы промывали в PBS, инкубировали со вторичными антителами Goat anti-Rabbit Alexa Fluor488 1 : 1000 («Abcam»), Goat anti-Chicken Alexa Fluor647 1 : 1000 («Abcam») в течение 2 ч при комнатной температуре, затем промывали в PBS. Наносили монтирующую жидкость Fluoroshield Mounting Medium with DAPI («Abcam»), накрывали срез покровным стеклом и микроскопировали с использованием конфокального микроскопа «Olympus FV 10i».

Метод локальной фиксации потенциала

Подготовку переживающих срезов мозжечка (250 мкм) и регистрацию токов в режиме «whole cell» проводили согласно ранее описанным протоколам [13].

После внутрибрюшной анестезии хлоралгидратом (400 мг/кг массы тела) мышь декапитировали. Нарезку мозга осуществляли в ледяном растворе Рингера (234 мМ сахарозы, 26 мМ NaHCO₃, 2,5 мМ KCl, 1,25 мМ NaH₂PO₄, 11 мМ глюкозы, 10 мМ MgSO₄ и 0,5 мМ CaCl₂, 0,5) pH 7,4, проводили оксигенацию смесью 95% O₂ и 5% CO₂. Срезы изготавливали с помощью вибротома («Thermo Scientific»; «Microtom CU65»). Эксперименты проводили в омывающем срезы внеклеточном растворе (125 мМ NaCl, 2,5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 1,25 мМ NaH₂PO₄, 26 мМ NaHCO₃, 10 мМ D-глюкоза, 0,05–0,1 мМ пикротоксин), осуществляли оксигенацию смесью 95% O₂ и 5% CO₂ при комнатной температуре. Внутриклеточный раствор для фиксации потенциала клеток содержал 140 мМ Cs-глюконат, 8 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 1 мМ MgCl₂, 2 мМ MgATP, 0,4 мМ NaGTP, и 0,4 мМ EGTA (pH 7,3).

Анализ данных проводили с помощью усилителя «pClamp10» («Molecular Devices») в программах «Pachmaster» («НЕКА») и «Clampfit 10.5» («Axon Instruments»). Потенциал КП фиксировали на –70 мВ для записи возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ). Повторное раздражение пресинаптических везикул через 50 мс производили для записи PPF.

PPF вычисляли по формуле:

$$PPF = \frac{2\text{-я амплитуда ВПСТ}}{1\text{-я амплитуда ВПСТ}}$$

Для записи астроцит-опосредованных эффектов на PPF ВПСТ записывали каждые 3 с. После записи стабильного уровня PPF в течение 3 мин паттерн вспышек голубого света (20/20 с в течение 60 с) был применён для стимуляции ГБ, экспрессирующей ChR2. Последующая регистрация PPF производилась в течение 4 мин. Мы проверяли mKate флюоресценцию до начала записи PPF для поиска зон мозжечка, экспрессирующих ChR2.

Статистические методы и обработка данных

В экспериментах было использовано не менее 4 животных в каждой группе, до 15 независимых измерений на группу. Для анализа динамики PPF производилось нормирование данного показателя к уровню до фотостимуляции. На графиках представлены усреднённые показатели PPF за 1 мин (20 измерений по каждой записи). Для нахождения статистически значимых различий использовали весь массив данных, полученных за 1 мин. Количество записей токов в каждой выборке отвечало нормальному распределению (оценка по критерию Колмогорова–Смирнова). Стати-

стический анализ различий между группами проводили с помощью непарного *t*-критерия Стьюдента. Различия принимали значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего, p — уровень значимости.

Результаты

После введения AVV GFAP-ChR2-mKate без фотостимуляции в кору мозжечка на 4-е сутки наблюдалась mKate-флюоресценция (красный цвет) радиальных отростков ГБ, локализуемая с anti-GFAP-сигналом (фиолетовый цвет) (рис. 1, А, верхняя часть). Хроническая 4-дневная фотостимуляция данной области вызывала усиление mKate-флюоресценции и изменение морфологии отростков ГБ в виде их извитости (рис. 1, А, нижняя часть).

Исследование электрофизиологических свойств КП при раздражении пресинаптических везикул выявило увеличение коэффициента PPF в группе животных с хронической 4-дневной фотостимуляцией по сравнению с контролем ($1,57 \pm 0,01$ и $1,53 \pm 0,02$ соответственно; $p = 0,004$; рис. 1, В).

Мы применили острое одномоментное раздражение светом переживающих срезов во время записи PPF для оценки динамики этого показателя при активированной ГБ, экспрессирующей ChR2. Сам свет не оказывал значимого эффекта после его 1-минутного применения во время записи PPF у животных, инъецированных PBS. К 5-й минуте (точка 2) после активации не замечено значимых отклонений, и PPF составлял $100,6 \pm 1,3\%$ к контрольному значению (точка 1); $p = 0,66$. Эти данные сопоставимы с таковыми без применения света ($99,3 \pm 1,2\%$; $p = 0,49$; рис. 1, С). В группе животных, экспрессирующих ChR2, без хронической фотостимуляции к 5-й минуте PPF значительно увеличивался и составлял $104,0 \pm 1,1\%$ ($p = 0,002$; рис. 1, D). У животных после хронической фотостимуляции острая активация ГБ вызывала противоположный эффект — значительную депрессию PPF к 4-й минуте ($97,5 \pm 1,1\%$; $p = 0,04$). К 5-й минуте данный показатель значимо отличался от такового у животных, не подвергшихся хронической фотостимуляции ($p = 0,0013$; рис. 1, D).

Выявленные изменения PPF в оптогенетической модели астроглиоза могут быть связаны, в первую очередь, с нарушением обратного захвата глутамата в синапсе между пресинаптическими везикулами и КП [19]. Для моделирования данного состояния мы исследовали динамику PPF у животных, экспрессирующих ChR2, в присутствии 500 нМ блокатора транспортера возбуждающих аминокислот (ТВОА).

В присутствии ТВОА коэффициент PPF был значительно увеличен по сравнению с контролем ($1,85 \pm 0,02$ и $1,53 \pm 0,02$ соответственно; $p = 4,1 \times 10^{-7}$; рис. 2, А). Одномоментная фотостимуляция приводила к постепенному снижению PPF, наиболее выраженному к 5-й минуте ($96,8 \pm 0,88\%$; $p = 0,047$). В этой временной точке нормированные показатели PPF с добавлением и без добавления ТВОА значимо различались ($p = 4,1 \times 10^{-6}$; рис. 2, В).

В модели селективного астроглиоза, вызванного экспрессией мутантного атаксина-1 в ГБ, мы обнаружили схожие патогенетические процессы. После введения LVV GFAP-Ataxin1[Q2]-Flag и LVV GFAP-Ataxin1[Q85]-Flag в кору мозжечка на 9-й неделе наблюдалось равномерное свечение anti-Ataxin1 в зоне радиальных отростков ГБ,

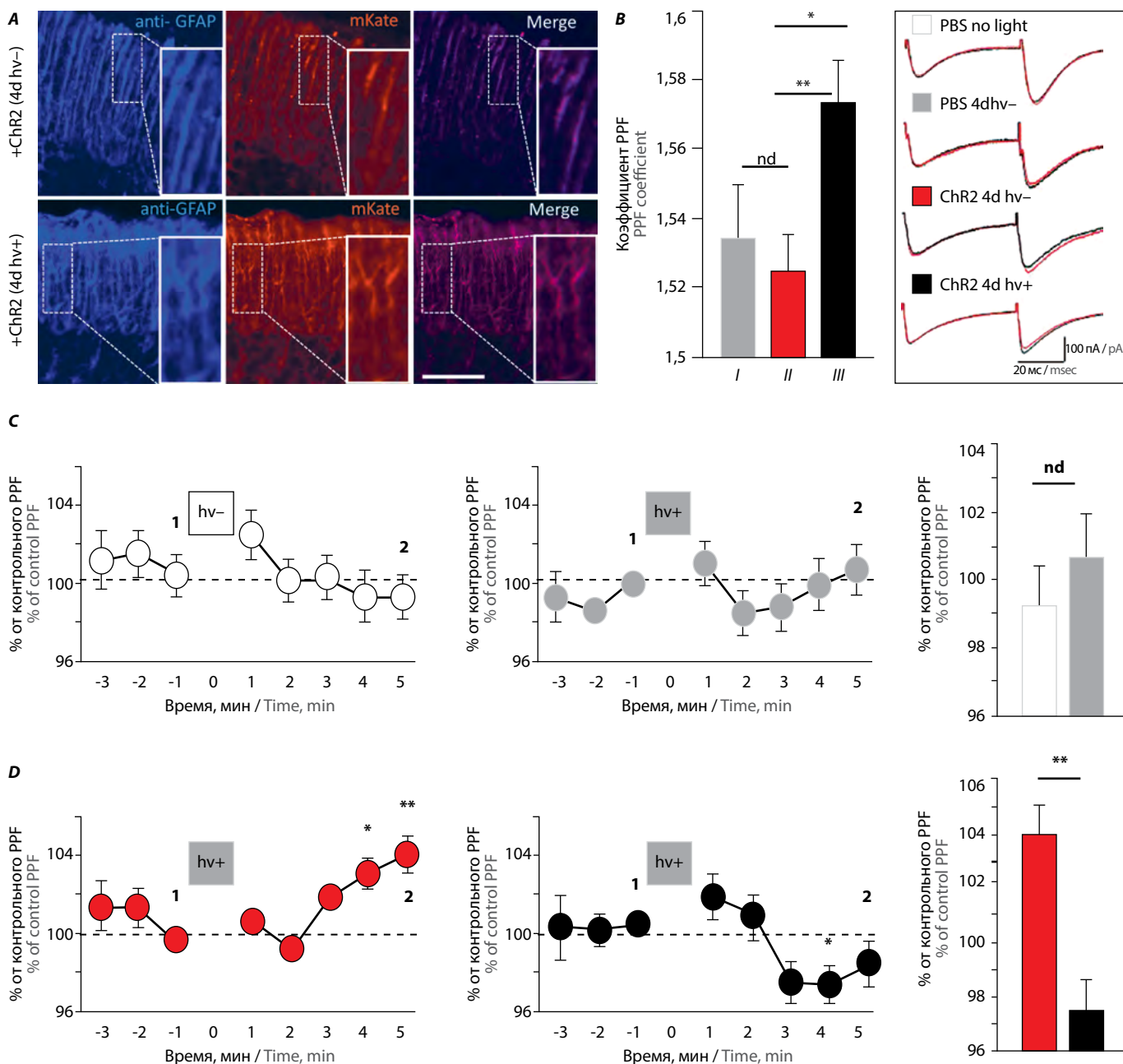


Рис. 1. Хроническое раздражение ChR2 ГБ вызывает нарушение PPF.

A — конфокальное изображение ГБ, экспрессирующей ChR2, меченной anti-GFAP (фиолетовый цвет) и mKate (красный цвет). Без хронической фотостимуляции (4d hv⁻) ГБ имеет прямую радиальную исчерченность. Четырёхдневная хроническая фотостимуляция (4d hv⁺) приводит к появлению извитых отростков ГБ. Шкала 100 мкм.
B: *I* — усреднённое значение PPF. Репрезентативные кривые ВПСТ до (*II*) и после (*III*) острой фотостимуляции.
C — графики флуктуации PPF у животных, инъецированных PBS, без фотостимуляции (слева) и в ответ на острую фотостимуляцию (в центре). Справа — усреднённый график нормированных PPF в точке 2.
D — графики флуктуации PPF у животных, инъецированных ChR2, в ответ на острую фотостимуляцию без (слева) и после (в центре) хронической фотостимуляции. Справа — усреднённый график нормированных амплитуд в точке 2.

Fig. 1. Chronic irritation of ChR2 in Bergmann glia causes impaired PPF.

A — confocal image of a Bergmann glia expressing ChR2, labeled with anti-GFAP (purple) and mKate (red). Without chronic photostimulation (4d hv⁻), a Bergmann glial cell has a radially striated appearance. Four-day chronic photostimulation (4d hv⁺) leads to tortuosity of the Bergmann glial cell processes. The scale is 100 microns.
B: *I* — graph of averaged PPF values. Representative curves of excitatory postsynaptic currents (EPSCs) are shown on the right, before (*II*) and after (*III*) acute photostimulation.
C — graphs of PPF fluctuation in animals injected with PBS, without photostimulation (left) and in response to acute photostimulation (at the middle). On the right is the graph showing averaged normalized PPF at point 2.
D — graphs of PPF fluctuation in animals injected with ChR2, in response to acute photostimulation, with no (left) and after (at the middle) chronic photostimulation. On the right is the graph showing normalized amplitudes at point 2.

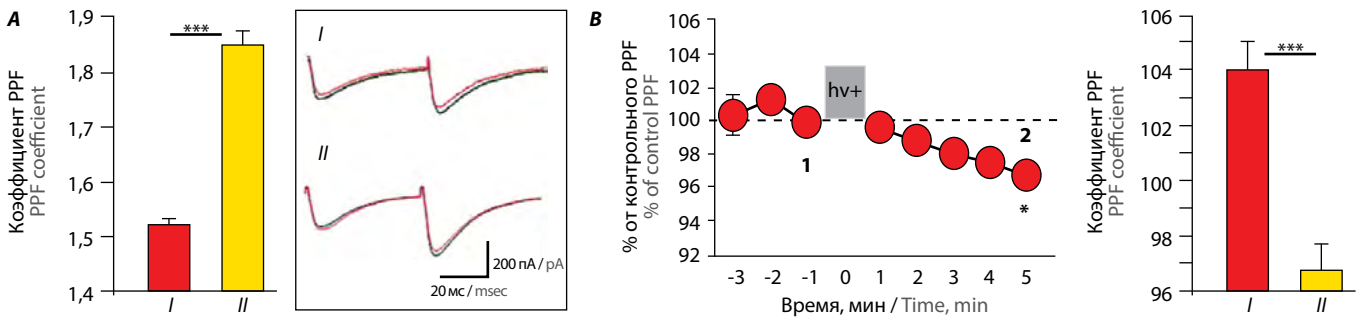


Рис. 2. Уменьшение обратного захвата глутамата ГВ в присутствии 500 нМ ТВОА приводит к нарушению PPF.
A — график усреднённых значений PPF до (*I*) и после (*II*) добавления ТВОА. Репрезентативные кривые ВПСТ показаны справа до (чёрные кривые) и после (красные кривые) острой фотостимуляции.
B: слева — график флуктуации PPF у животных, инъецированных ChR2, в ответ на острую фотостимуляцию в присутствии 500 нМ ТВОА; справа — усреднённый график нормированных амплитуд в точке 2.

Fig. 2. A decrease in glutamate reuptake by Bergmann glial cells in the presence of 500 nM of excitatory amino acid transporter leads to PPF disturbances.
A — graph of averaged PPF values before (*I*) and after (*II*) adding EAAT. Representative curves of EPSCs are shown on the right, before (black curves) and after (red curves) acute photostimulation.
B — on the left is the graph of PPF fluctuation in animals injected with ChR2, in response to acute photostimulation and in the presence of 500 nM of EAAT. The averaged graph of normalized amplitudes at point 2 is on the right.

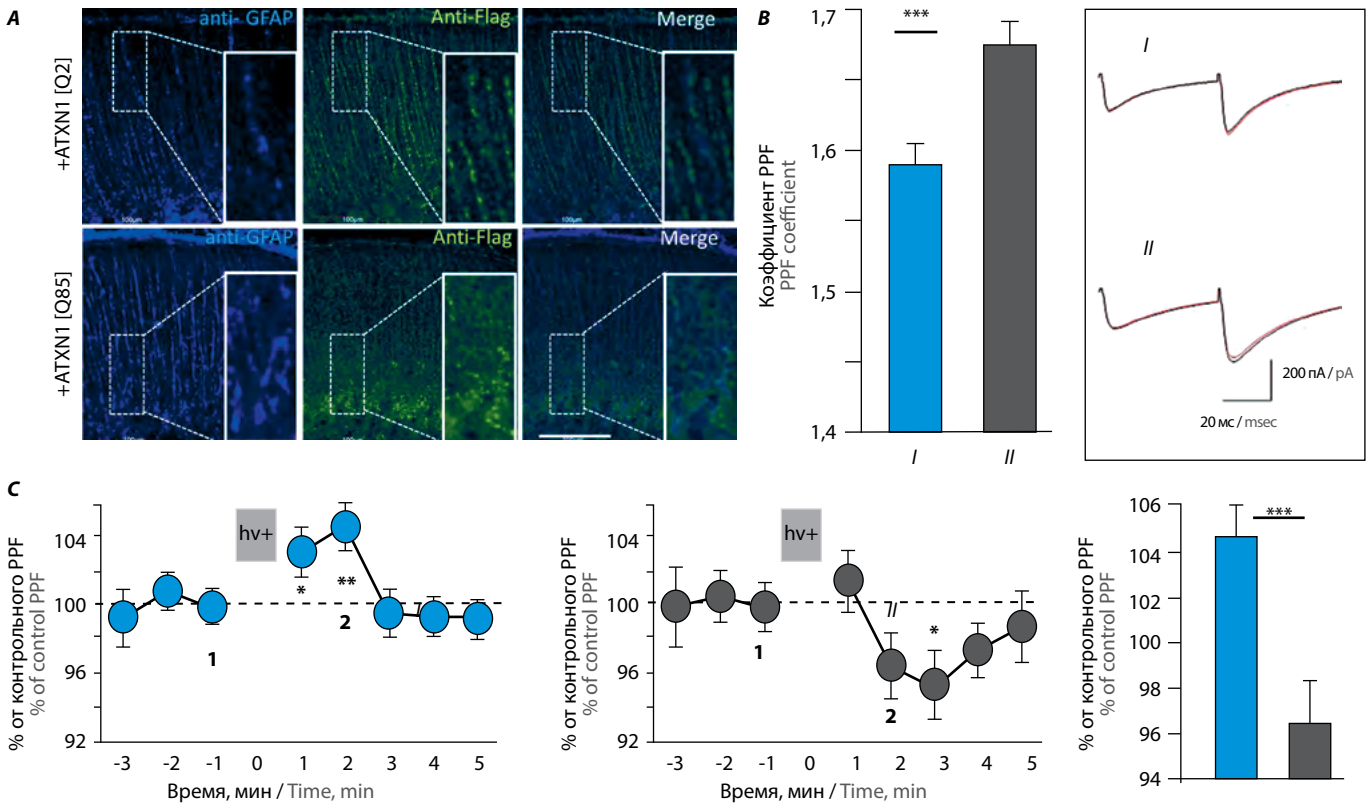


Рис. 3. Экспрессия мутантного атаксина-1 в ГВ вызывает нарушение PPF.
A — конфокальное изображение ГВ после введения PBS и экспрессирующей нормальной атаксин-1 (ATXN1[Q2]) и мутантный атаксин-1 (ATXN1[Q85]), меченные anti-GFAP (фиолетовый) и anti-Ataxin1 (зелёный). Шкала 100 мкм.
B — график усреднённых значений PPF животных, экспрессирующих в ГВ ATXN1[Q2]/ChR2 (*I*) и ATXN1[Q85]/ChR2 (*II*). Репрезентативные кривые ВПСТ показаны справа до (чёрные кривые) и после (красные кривые) острой фотостимуляции.
C — графики флуктуации PPF у данных животных в ответ на острую фотостимуляцию. Справа — усреднённый график нормированных амплитуд в точке 2.

Fig. 3. Expression of mutant ataxin-1 in Bergmann glial cells causes PPF disturbances.
A — confocal image of Bergmann glia after PBS administration, expressing normal ataxin-1 (ATXN1[Q2]) and mutant ataxin-1 (ATXN1[Q85]), labeled with anti-GFAP (purple) and anti-Ataxin1 (green). The scale is 100 microns.
B — graph of averaged PPF values of animals expressing ATXN1[Q2]/ChR2 (*I*) and ATXN1[Q85]/ChR2 (*II*) in GB. Representative curves of EPSCs are shown on the right, before (black curves) and after (red curves) acute photostimulation.
C — graph of PPF fluctuation in animal data in response to acute photostimulation. The averaged graph of normalized amplitudes at point 2 is on the right.

меченных anti-GFAP. Интенсивность anti-GFAP сигнала в срезах, экспрессирующих LVV GFAP-Ataxin1[Q85]-Flag, была усилена (рис. 3, А). Для исследования электрофизиологических свойств КП и активации ГБ производилась ко-трансфекция LVV GFAP-Ataxin1[Q2]-Flag или LVV GFAP-Ataxin1[Q85]-Flag совместно с AVV GFAP-ChR2-mKate.

Исследование электрофизиологических свойств КП при раздражении пресинаптических везикул выявило значительное увеличение коэффициента PPF в группе животных, экспрессирующих мутантный атаксин-1, по сравнению с контролем ($1,68 \pm 0,02$ и $1,59 \pm 0,02$ соответственно; $p = 0,00013$; рис. 3, В). Острое одноминутное раздражение светом переживающих срезов, экспрессирующих ATXN1[Q2]/ChR2, вызывало увеличение PPF относительно пресинаптического уровня с максимальным эффектом на 2-й минуте ($104,7 \pm 1,4\%$; $p = 0,006$; рис. 3, С, Л). Острая фотостимуляция срезов, экспрессирующих ATXN1[Q85]/ChR2, приводила к уменьшению PPF с минимальным эффектом на 3-й минуте ($95,3 \pm 2,0$; $p = 0,029$; рис. 3, С, И). На 2-й минуте после острой фотоактивации нормированные коэффициенты статистически различались у данных двух групп ($p = 0,0007$; рис. 3, С, III).

Обсуждение

Для исследования влияния нормальной и реактивной ГБ на кратковременную синаптическую пластичность (PPF) были созданы две модели селективного астроглиоза посредством применения неспецифического (хроническая фотоактивация ChR2) и специфического (экспрессия мутантного атаксина-1) раздражителей астроцитов коры мозжечка. Эти модели позволяют четко обозначить влияние астроцита на пресинаптическую мембрану, в которой протекает PPF.

Высокая экспрессия векторных конструкций была обеспечена включением промотера GFAP, специфичного для глияльных клеток [14]. Выявлено, что реактивация ГБ связана с усилением anti-GFAP-сигнала и изменением морфологии её отростков. В ГБ, экспрессирующей мутантный атаксин-1, также был усилен anti-GFAP-сигнал. Необходимо дальнейшее изучение морфологии ГБ для более подробного описания глиоза, вызванного хронической активацией ChR2 и экспрессией мутантного атаксина-1.

PPF считается событием, протекающим всецело на пресинаптической мембране [6]. Однако было показано, что при PPF изменение амплитуды второго ответа в паре свя-

зано также с пролонгированием времени восстановления ВПСТ [12]. Время восстановления ВПСТ отражает период пребывания нейромедиатора в синаптической щели и зависит от обратного его захвата астроцитами [20]. Реактивные астроциты теряют способность адекватно удалять глутамат из синаптической щели. В нашей работе мы показали, что реактивная ГБ способствует увеличению PPF вследствие излишнего присутствия нейромедиатора в синаптической щели и перераздражения глутаматных рецепторов на пресинаптической мембране с последующей её деполаризацией. Однако во время активации нормальной ГБ происходит повышение обратного захвата нейромедиатора и усиление глутамат-глутаминового цикла, что приводит, в конечном итоге, к увеличению уровня глутамата в синаптических везикулах на пресинапсе и нарастанию со временем PPF. Реактивная глия теряет способность захватывать глутамат из синаптической щели и имеет противоположный эффект — со временем происходит уменьшение PPF. Данный феномен связан, наиболее вероятно, с нарушенным Na^+ градиента и неспособностью быстро удалить Na^+ и Ca^{2+} , поступающие в цитозоль ГБ через ChR2 во время острой фотостимуляции.

При сравнении двух моделей астроглиоза мозжечка мы выявили идентичное влияние реактивной ГБ на PPF, что указывает на схожие патогенетические процессы в синапсах при различных нейродегенеративных состояниях. Развитие эксайтотоксичности модулирует синаптическую пластичность, тем самым внося функциональные нарушения нейронной сети мозжечка. Данное состояние не связано с органическим поражением структур нейронов и может быть устранено посредством усиления клиренса нейромедиатора из синаптической щели.

Заключение

При нейродегенеративных заболеваниях мозжечка нарушение кратковременной синаптической пластичности, такой как PPF, в синапсах КП носит неспецифический характер и связано с угнетением обратного захвата глутамата ГБ. Патогенетические процессы в модели с хроническим раздражением ChR2 и в модели селективной экспрессии мутантного атаксина-1 в ГБ схожи. Изначально высокий уровень PPF у таких животных уменьшается при активации реактивной ГБ, что диаметрально противоположно событиям, протекающим в нормальной ГБ. Изучение нарушения механизмов развития синаптической пластичности в нейрональных клетках мозжечка является необходимым элементом стратегии терапии нейродегенеративных состояний различного генеза.

Список литературы / References

1. Goodlett C.R., Mittleman G. The Cerebellum. In: Conn P.M. (ed.). *Conn's Translational Neuroscience*. London, 2016: 191–212. DOI: 10.1016/C2014-0-02630-5.
2. Tyrrell T., Willshaw D. Cerebellar cortex: its simulation and the relevance of Marr's theory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1992; 336(1277): 239–257. DOI: 10.1098/rstb.1992.0059. PMID: 1353267.
3. Hughes J.R. Post-tetanic potentiation. *Physiol Rev*. 1958; 38(1): 91–113. DOI: 10.1152/physrev.1958.38.1.91. PMID 13505117.
4. Regehr W.G. Short-term presynaptic plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4(7): a005702. DOI: 10.1101/cshperspect.a005702. PMID: 22751149.
5. Díaz-Rojas F., Sakaba T., Kawaguchi S.Y. Ca^{2+} current facilitation determines short-term facilitation at inhibitory synapses between cerebellar Purkinje cells. *J Physiol*. 2015; 593(22): 4889–4904. DOI: 10.1113/JP270704. PMID: 26337248.
6. Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol*. 2002; 64: 355–405. DOI: 10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547. PMID 11826273.

7. Tani H., Dulla C.G., Farzampour Z. et al. A local glutamate-glutamine cycle sustains synaptic excitatory transmitter release. *Neuron*. 2014; 81(4): 888–900. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.12.026. PMID: 24559677.
8. Lee A., Anderson A.R., Beasley S.J. et al. A new splice variant of the glutamate-aspartate transporter: cloning and immunolocalization of GLAST1c in rat, pig and human brains. *J Chem Neuroanat*. 2012; 43(1): 52–63. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2011.10.005. PMID: 22026960.
9. Valtcheva S., Venance L. Control of long-term plasticity by glutamate transporters. *Front Synaptic Neurosci*. 2019; 11: 10. DOI: 10.3389/fnsyn.2019.00010. PMID: 31024287.
10. Belozor O.S., Yakovleva D.A., Potapenko I.V. et al. Extracellular S100 β disrupts Bergman glia morphology and synaptic transmission in cerebellar Purkinje cells. *Brain Sci*. 2019; 9(4): pii: E80. DOI: 10.3390/brainsci9040080. PMID: 31013844.
11. Klement I.A., Skinner P.J., Kaytor M.D. et al. Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic

- mice. *Cell*. 1998; 95(1): 41–53. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81781-x. PMID: 9778246.
12. Zinebi F, Russell R.T, McKernan M., Shinnick-Gallagher P. Comparison of paired-pulse facilitation of AMPA and NMDA synaptic currents in the lateral amygdala. *Synapse*. 2001; 42(2): 115–127. DOI: 10.1002/syn.1107. PMID: 11574948.
13. Shuvaev A.N., Hosoi N., Sato Y. et al. Progressive impairment of cerebellar mGluR signalling and its therapeutic potential for cerebellar ataxia in spinocerebellar ataxia type 1 model mice. *J Physiol*. 2017; 595(1): 141–164. DOI: 10.1113/JP272950. PMID: 27440721.
14. Liu B., Paton J.F., Kasparov S. Viral vectors based on bidirectional cell-specific mammalian promoters and transcriptional amplification strategy for use in vitro and in vivo. *BMC Biotechnol*. 2008; 8: 49. DOI: 10.1186/1472-6750-8-49. PMID: 18485188.
15. Gourine A.V., Kasymov V., Marina N. et al. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science*. 2010; 329(5991): 571–575. DOI: 10.1126/science.1190721. PMID: 20647426.

Информация об авторах

Шуваев Антон Николаевич — к.м.н., с.н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Белозор Ольга Сергеевна — ассистент каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Можей Олег Игоревич — аспирант Института живых систем ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия

Яковлева Дарья Андреевна — студент биологического факультета ФГАОУ ВО СФУ, Красноярск, Россия

Шуваев Андрей Николаевич — к.ф.-м.н., зав. каф. медико-биологических систем и комплексов ФГАОУ ВО СФУ, Красноярск, Россия

Смольникова Марина Викторовна — к.б.н., н.с. НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия

Пожиленкова Елена Анатольевна — к.б.н., исполнительный директор НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Каспаров Сергей — проф. каф. физиологии, фармакологии и нейронаук Университета Бристолья, Великобритания

Салмин Владимир Валерьевич — д.ф.-м.н., зав. каф. медицинской и биологической физики ФГБОУ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Салмина Алла Борисовна — д.м.н., проф., зав. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, рук. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

16. Figueiredo M., Lane S., Stout R.F. Jr. et al. Comparative analysis of optogenetic actuators in cultured astrocytes. *Cell Calcium*. 2014; 56(3): 208–214. DOI: 10.1016/j.ceca.2014.07.007. PMID: 25109549.
17. Hewinson J., Paton J.F., Kasparov S. Viral gene delivery: optimized protocol for production of high titer lentiviral vectors. *Methods Mol Biol*. 2013; 998: 65–75. DOI: 10.1007/978-1-62703-351-0_5. PMID: 23529421.
18. Han C.L., Zhao X.M., Liu Y.P. et al. Gene expression profiling of two epilepsy models reveals the ECM/Integrin signaling pathway is involved in epileptogenesis. *Neuroscience*. 2019; 396: 187–199. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.10.021. PMID: 30452975.
19. Satake S., Inoue T., Imoto K. Paired-pulse facilitation of multivesicular release and intersynaptic spillover of glutamate at rat cerebellar granule cell-interneuron synapses. *J Physiol*. 2012; 590(22): 5653–5675. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.234070. PMID: 22930264.
20. Armbruster M., Hanson E., Dulla C.G. Glutamate clearance is locally modulated by presynaptic neuronal activity in the cerebral cortex. *J Neurosci*. 2016; 36(40): 10404–10415. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2066-16.2016. PMID: 27707974.

Information about the authors

Anton N. Shuvaev — PhD (Med.), senior researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Olga S. Belozor — assistant, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Oleg I. Mozhej — postgraduate student, Institute of Living Systems, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Daria A. Yakovleva — student, Biological faculty, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

Andrey N. Shuvaev — PhD (Phys.), Head, Department of medical and biological systems and complexes, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia

Marina V. Smolnikova — PhD (Biol.), researcher, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

Elena A. Pozhilenkova — PhD (Biol.), assistant, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; director, Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Sergey Kasparov — Prof., Department of physiology, pharmacology and neuroscience, Bristol University, Great Britain

Vladimir V. Salmin — D. Sci. (Phys.), assistant professor, Head, Department of medical and biological physics, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Alla B. Salmina — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; Head, Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Одарённость и цитоархитектоника префронтальной коры мозга выдающегося учёного-физиолога И.П. Павлова

М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, И.Н. Боголепова, **Л.И. Малофеева**, П.А. Агапов, И.Г. Малофеева

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель работы — изучение цитоархитектоники поля 10 лобной области мозга выдающегося учёного-физиолога, лауреата Нобелевской премии И.П. Павлова.

Материалы и методы. Изучена цитоархитектоника коры поля 10 лобной области мозга учёного-физиолога И.П. Павлова (возраст 86 лет) в сопоставлении с аналогичной корой мозга 4 мужчин старческого возраста (75–90 лет). В каждом полушарии мозга на базальной поверхности современными морфометрическими методами были исследованы толщина коры поля 10, толщина ассоциативного слоя III, площадь профильного поля нейронов этого слоя, численная плотность в нём нейронов, общей глии, сателлитной глии и окружённых ею нейронов.

Результаты. Установлено, что кора поля 10 мозга учёного-физиолога И.П. Павлова характеризуется хорошей сохранностью, ярко выраженной радиарной исчерченностью, значительной асимметрией макроскопического и цитоархитектонического строения. По сравнению с обычными мужчинами поле 10 коры мозга И.П. Павлова имеет значимо большие толщину коры и ассоциативного слоя III, долю в нем крупных нейронов, численную плотность нейронов, общей глии, сателлитной глии и нейронов, окружённых ею.

Ключевые слова: учёный-физиолог И.П. Павлов; мозг; цитоархитектоника; кора мозга; поле 10; нейрон; глия.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: bogolepovaira@gmail.com. Боголепова И.Н.

Для цитирования: Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г. Одарённость и цитоархитектоника префронтальной коры мозга выдающегося учёного-физиолога И.П. Павлова. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(1): 59–64.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.7

Поступила 05.10.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Giftedness and cytoarchitecture of the prefrontal cortex of the outstanding scientist and physiologist I.P. Pavlov

Mikhail A. Piradov, Sergey N. Illarioshkin, Irina N. Bogolepova, **Lydia I. Malofeeva**, Pavel A. Agapov, Irina G. Malofeeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The **aim** of this study was to examine the cytoarchitecture of area 10 in the frontal lobe of I.P. Pavlov, an outstanding scientist, physiologist, and Nobel Prize winner.

Materials and methods. We studied the cortical cytoarchitecture of area 10 in the brain's frontal region belonging to the scientist and physiologist I. P. Pavlov (aged 86 years), compared with similar brain cortices of 4 elderly males (75–90 years). Modern morphometric methods were used, on the basal surface of each cerebral hemisphere, to study the cortical thickness of area 10, thickness of the associated layer III, area of the specialized neural field in this layer, the number density of contained neurons, total glial cells, satellite glial cells, and the neurons surrounded by them.

Results. It was found that area 10 of the cerebral cortex of I.P. Pavlov is characterized by good preservation, pronounced radial striation, and significant asymmetry of the macroscopic and cytoarchitectural structure. Compared with ordinary men, area 10 of I.P. Pavlov's brain has a significantly thicker cortex and associative layer III, as well as a higher proportion of large neurons, number density of neurons, total glial cells, satellite glial cells, and neurons surrounded by them.

Keywords: scientist and physiologist I.P. Pavlov; brain; cytoarchitecture; cerebral cortex; area 10; neuron; glial cell.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.
E-mail: bogolepovaira@gmail.com. Bogolepova I.N.

For citation: Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Bogolepova I.N., Malofeeva L.I., Agapov P.A., Malofeeva I.G. [Giftedness and cytoarchitecture of the prefrontal cortex of the outstanding scientist and physiologist I.P. Pavlov]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 59–64. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.7

Received 20.11.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Творчество людей, их открытия, создание новых теорий в науке служат стимулом и двигателем развития человечества. Без творческой деятельности человека невозможно представить себе прогресс человечества, в связи с этим важной проблемой в современной медицине и биологии является понимание и раскрытие нейроморфологических основ таланта и одаренности человека. Изучение структурных основ интеллекта, творчества и одаренности человека является важным направлением современной нейробиологии и нейроморфологии.

Проблема нейроанатомической и цитоархитектонической организации мозга одаренных людей давно привлекает к себе внимание. Одной из первых работ, посвященных изучению мозга выдающихся людей, была научная статья Рудольфа Вагнера [1]. Позже были опубликованы результаты исследования Д.Н. Зернова [2, 3], посвященного анатомическим особенностям строения мозга людей интеллектуального труда. Был изучен мозг знаменитой женщины-математика Софьи Ковалевской [4], а также других одаренных людей [5]. Однако точных корреляций таланта и особенностей макроскопического строения мозга человека не было найдено.

Большой вклад в изучение мозга известных людей внес выдающийся русский ученый В.М. Бехтерев, который поставил задачу найти корреляцию между особенностями строения мозга человека и его таланта и большими творческими способностями. Именно В.М. Бехтерев первым доложил результаты изучения мозга выдающегося русского химика, создателя периодической системы химических элементов Д.И. Менделеева [6]. Интересные исследования были проведены А.А. Капустиным по изучению строения мозга ученых [7, 8].

По мнению ряда ученых, уникальные способности человека должны быть обязательно отражены в особенностях организации мозга [9–14]. Ряд авторов обращает внимание на размеры мозга [8, 15–20]. В современной литературе обсуждается вопрос о связи таланта и одаренности с биохимией мозга человека, его нейротрансмиттерной характеристикой [21, 22]. В 2004 г. вышла интересная статья К. Amunz [23], которая убедительно показала, что выдающаяся способность немецкого переводчика Эмиля Кребса, который знал 60 иностранных языков, связана с особенностями цитоархитектоники в зоне Брока его мозга.

С развитием МРТ-исследований и транскортикальной картографии получены определённые сведения о взаимосвязи интеллекта и формировании волокнистых систем мозга. Однако до сих пор проблема нейроморфологических предпосылок интеллекта и таланта человека остается невыясненной.

Целью настоящей работы явилось изучение цитоархитектоники поля 10 лобной области мозга выдающегося учёного-

физиолога, лауреата Нобелевской премии И.П. Павлова, внесшего большой вклад в развитие науки о высшей нервной деятельности.

Материалы и методы

Исследование цитоархитектоники коры поля 10 лобной области левого и правого полушарий мозга И.П. Павлова (возраст 86 лет) проведено на сериях фронтальных тотальных парафиновых срезов толщиной 20 мкм. Срезы окрашены крезолом фиолетовым по методу Ниссля, модифицированному в Институте мозга [24].

Результаты исследования были сопоставлены с данными, полученными нами ранее при исследовании цитоархитектоники коры поля 10 лобной области мозга 4 мужчин старческого возраста (75–90 лет). Мужчины при жизни не страдали психическими и неврологическими заболеваниями. Смерть наступила в результате несчастного случая или соматических заболеваний. Мозг извлекали не позднее 24 ч после смерти, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, фотографировали в 8 проекциях (масштаб 1 : 1), разрезали на блоки толщиной 2,5–3,0 см. Блоки проводили по спиртам и заливали в парафин. По методу Ниссля окрашивали каждый 40-й срез. На каждом срезе проводили цитоархитектоническую дифференцировку коры поля 10, изучали её строение на дорсолатеральной, базальной и медиальной поверхностях мозга. На базальной поверхности полушарий проводили морфометрическое исследование основных цитоархитектонических характеристик: толщины коры поля и ассоциативного слоя III, площади профильного поля нейронов этого слоя, плотности расположения в нем нейронов, общей глии, сателлитной глии и нейронов, окружённых ею.

Толщину коры и слоя III ($n = 30$) измеряли при помощи цифровой камеры-окуляра DCM-130 в программе «ScorePhoto» под стереомикроскопом «МБС-9» при увеличении, аналогичном окуляру $\times 14$ и объективу $\times 2$, на вершине извилины в тех местах, где срез проходил вдоль оси извилины. На таких срезах чётко просматривается радиарная исчерченность коры.

Площадь профильного поля нейронов измеряли на комплексе электронно-оптического анализа изображений «Leica» при увеличении 400 только у нейронов с четко очерченным контуром их сомы, ядра и ядрышка ($n = 100–130$). На основании величины площади профильного поля выделяли три класса нейронов: мелкие (≤ 150 мкм²), средние (150,1–270,0 мкм²), крупные ($> 270,1$ мкм²).

Плотность расположения нейронов, общей и сателлитной глии (олигодендроциты), нейронов с сателлитной глией определяли в поле зрения препарата площадью 41 500 мкм². В каждом полушарии мозга исследовали 7–10 полей зрения ($\times 400$). Глиocyты считали сателлитными, если они располагались от нейрона на расстоянии диаметра ядра глиocyта.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе «Statistica 12». Использовали парный тест Вилкоксона, U-критерий Манна–Уитни. Отличия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Количественные данные представлены в форме $M \pm m$, где M — среднее значение, m — среднее квадратичное отклонение.

Результаты

Орбитальные борозды на базальной поверхности мозга И.П. Павлова характеризуются значительной асимметрией строения в правом и левом полушариях мозга. В правом полушарии мозга от поперечно-орбитальной борозды отходит только латеральная орбитальная борозда. Межуточная и медиальная орбитальные борозды самостоятельны и соединены друг с другом. В левом полушарии мозга поперечно-орбитальная борозда чётко выражена. От нее отходит одна глубокая межуточная борозда. Медиальная орбитальная борозда неглубокая, не соединена с поперечно-орбитальной. Латеральная орбитальная борозда не выражена (рис. 1).

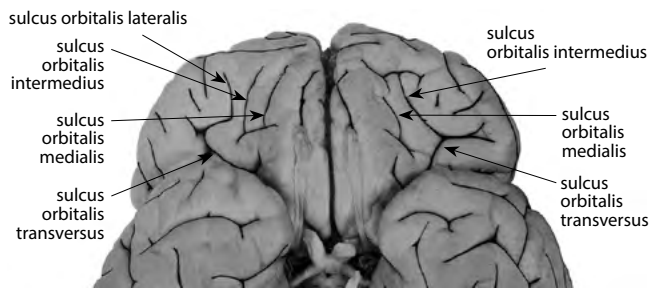


Рис. 1. Борозды лобной доли на базальной поверхности мозга учёно-физиолога И.П. Павлова.

Fig. 1. Frontal lobe sulci on the basal surface of the brain of the scientist and physiologist I.P. Pavlov.

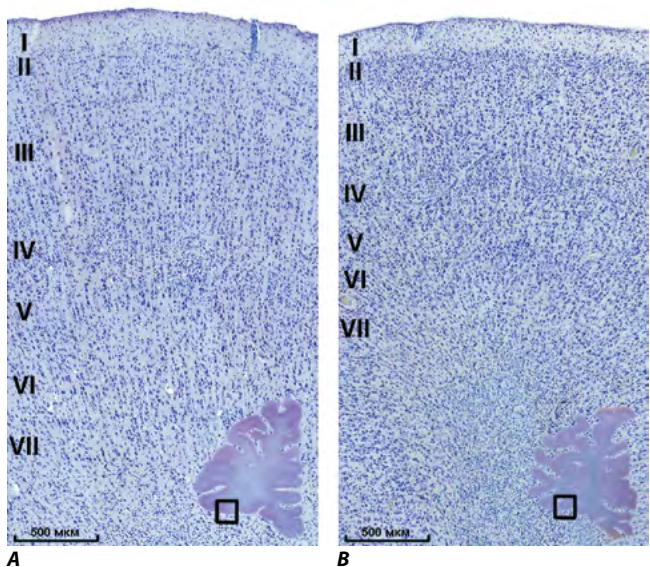


Рис. 2. Цитоархитектоника коры поля 10 левого полушария мозга учёно-физиолога И.П. Павлова (А) и мужчины старческого возраста (В).
Окраска крезилем фиолетовым по методу Ниссля, ув. 40.

Fig. 2. Area 10 cytoarchitecture in the left cerebral cortex of the scientist and physiologist I.P. Pavlov (A) and an elderly man (B).
Cresyl violet staining using the Nissl method, $\times 40$.

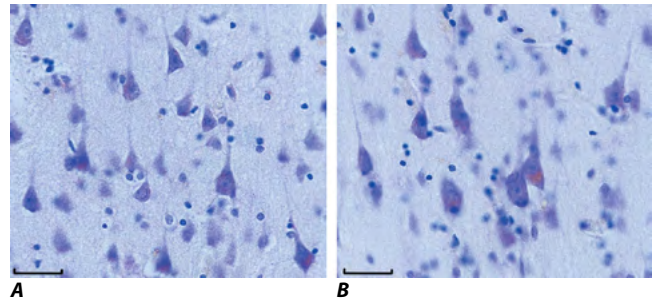


Рис. 3. Нейроны слоя III коры поля 10 в левом (А) и правом (В) полушариях мозга И.П. Павлова.
Окраска крезилем фиолетовым по методу Ниссля, ув. 20.

Fig. 3. Layer III neurons in area 10 of the left (A) and right (B) cerebral hemispheres of I.P. Pavlov.
Cresyl violet staining using the Nissl method, $\times 20$.

Результаты проведенного нами цитоархитектонического исследования показали, что кора поля 10 мозга И.П. Павлова по сравнению с аналогичной в мозге обычных мужчин соответствующего возраста имеет большую ширину её поперечника и толщину ассоциативного слоя III, более выраженную вертикальную упорядоченность расположения нейронов (рис. 2).

Следует также отметить, что у И.П. Павлова отмечается чёткая выраженность правополушарного профиля асимметрии ряда цитоархитектонических характеристик. Например, ассоциативный слой III коры поля 10 в правом полушарии его мозга более крупноклеточный, чем в левом (рис. 3).

Анализ морфометрических характеристик поля 10 И.П. Павлова показал, что большинство из них превышают таковые в контрольной группе мужчин соответствующего возраста. Так, толщина коры поля 10 у учёного равна в левом и правом полушариях $2,86 \pm 0,02$ и $2,95 \pm 0,04$ мм, а у мужчин контрольной группы значительно меньше — $2,04 \pm 0,02$ и $2,11 \pm 0,02$ мм соответственно ($p = 0,000$). Вариативность данного показателя составляет у мужчин контрольной группы $1,63$ – $2,34$ мм в левом полушарии мозга, $1,55$ – $2,43$ мм — в правом.

Статистически значимые отличия выявлены при сопоставлении величины нейронов ассоциативного слоя III поля 10, которая была больше у И.П. Павлова по сравнению с мужчинами контрольной группы. Так, у учёно-физиолога площадь профильного поля нейронов этого слоя равна $205,0 \pm 4,8$ мкм² в левом полушарии мозга и $241,0 \pm 8,2$ мкм² — в правом. В контрольной группе величина данного показателя в левом полушарии в среднем составляла $131,5 \pm 2,5$ мкм², в правом — $138,4 \pm 2,6$ мкм² ($p = 0,000$).

Особо следует отметить наличия в подслое III³ коры поля 10 мозга И.П. Павлова большого количества нейронов крупного размера, особенно в правом полушарии мозга. Так, в левом полушарии мозга их содержится в изученной структуре мозга $10,5\%$, в правом — $36,9\%$, что значительно больше, чем у мужчин контрольной группы, — $2,0\%$ слева и $3,0\%$ справа.

Кора поля 10 мозга И.П. Павлова густоклеточная. Плотность расположения нейронов в слое III поля 10 у него в левом полушарии равна $25,5 \pm 1,2$ в поле зрения микроскопа, в правом — $23,7 \pm 1,2$, что значимо ($p = 0,000$) больше, чем

у каждого из мужчин контрольной группы, где в среднем она составляет в левом полушарии $18,7 \pm 0,7$, в правом — $19,3 \pm 0,8$.

В слое III поля 10 коры мозга учёного выявлена большая численность сателлитной глии. В левом полушарии мозга она была равна $16,7 \pm 1,5$ в поле зрения микроскопа, в правом — $17,0 \pm 1,7$, в контрольной группе: $13,6 \pm 0,8$ слева ($p = 0,050$) и $12,9 \pm 0,7$ справа ($p = 0,039$).

У И.П. Павлова в ассоциативном слое III поля 10 по сравнению с контрольной группой наблюдалось увеличение нейронов с перинеурональной (сателлитной) глией. Так, у Павлова в данной структуре мозга таких нейронов в поле зрения микроскопа содержалось слева $12,6 \pm 0,8$, справа $12,3 \pm 1,2$, что больше, чем у мужчин контрольной группы: $10,3 \pm 0,6$ слева ($p = 0,028$) $10,0 \pm 0,5$ справа ($p = 0,082$).

Таким образом, префронтальная кора мозга И.П. Павлова, расположенная на базальной поверхности полушарий мозга, характеризуется правосторонним профилем макроскопического и цитоархитектонического строения и, по сравнению с обычными мужчинами контрольной группы, имеет большую величину толщины коры поля 10, площади профильного поля нейронов ассоциативного слоя III, доли в нем крупных нейронов, их плотности расположения, численной плотности сателлитной глии и нейронов, окружающих её.

Обсуждение

В результате исследования выявлено, что степень одарённости человека не имеет прямой зависимости от массы мозга. Масса изучаемого мозга И.П. Павлова равняется 1457 г. Наши данные совпадают с исследованиями других авторов, которые также не выявили прямой связи между массой мозга и талантом [1, 18]. Мозг известного русского писателя И.С. Тургенева весит 2012 г и является одним из самых крупных мозгов выдающихся людей, а самая маленькая масса мозга (1017 г) среди выдающихся людей описана у французского писателя А. Франца. Масса мозга выдающегося физика А. Эйнштейна равняется 1230 г [25].

Наши исследования выявили ряд отличий цитоархитектонической организации префронтальной коры мозга И.П. Павлова от таковой у 4 мужчин старческого возраста. Прежде всего, это проявляется в локализации крупных пирамидных нейронов, размеры которых значительно превышают размеры аналогичных пирамидных нейронов в префронтальной коре мозга мужчин контрольной группы. Крупным пирамидным нейронам уделяется большое вни-

мание ученых, т.к. «эти нейроны обеспечивают преимущественно передачу импульсов эффекторным системам подкорковых образований и другим областям коры полушарий» [26]. Крупные нейроны характеризуются высокой активностью синтеза белка и РНК [27, 28].

Выявленное в нашей работе значительно большее процентное содержание крупных пирамидных нейронов в поле 10 префронтальной коры мозга, по-видимому, обеспечивает в корковых структурах мозга И.П. Павлова более быструю конвергенцию и обработку поступающих в них стимулов. Наличие большего содержания крупных пирамидных нейронов в префронтальной коре связано также, по-видимому, с более значительным развитием волокнистых структур, т.к. крупные нейроны играют важную роль в образовании длинных ассоциативных внутриполушарных и межполушарных связей [29]. Одним из важных признаков, характеризующих структурную организацию префронтальной коры мозга И.П. Павлова, является высокая численность сателлитной глии и высокое нейроглиальное соотношение в коре поля 10. Глия играет важную роль в снабжении нейронов питательными веществами [30], развитии и формировании миелина, что ускоряет проведение нервных импульсов [31]. Глиальные клетки оказывают структурную поддержку нейронов, их электрическую изоляцию [32]. Глиальные клетки имеют многочисленные рецепторы к медиаторам, глиальные клетки секретируют такие вещества, как фактор роста, что способствует росту нейроцитов, и активно реагируют на нейрональные повреждения [33]. В связи с вышесказанным значительное увеличение глии в мозге человека определяет индивидуальную вариабельность мозга и способствует, по-видимому, большой активности нейронов [34]. Увеличение количества глии в коре мозга было также отмечено при изучении мозга других выдающихся учёных, например, физика А. Эйнштейна [35].

При изучении цитоархитектоники мозга И.П. Павлова нами также выявлена определённая межполушарная асимметрия цитоархитектонической организации префронтальной коры мозга, что является важной характеристикой строения мозга человека [36–38]. Наши данные согласуются с данными К. Amunts [23], которая также описала ярко выраженную асимметрию речевых полей 44 и 45 в мозге знаменитого переводчика.

Сегодня рано говорить о том, что творческий потенциал, талант и одарённость выдающегося учёного-физиолога И.П. Павлова связана только с этими принципами организации полей префронтальной коры мозга. Проблема поиска нейробиологических основ таланта требует дальнейших исследований.

Список литературы

1. Wagner R. Zur Erinnerung an Karl Friedrich Gauss. *Hannoversche Zeitung*. 1855: 374–375.
2. Зернов Д.Н. Индивидуальные типы мозговых извилин у человека. М., 1877. 81 с.
3. Зернов Д.Н. К вопросу об анатомических особенностях мозга интеллигентных людей. *Съезд Русских врачей, 2-й: Труды*. М., 1887.
4. Retzius G. Das Gehirn des Mathematikers Sonja Kowalewski. *Biologische Untersuchungen neue Folge*. 1900; 9: 1–16.
5. Spitzka A. A study of the brains of six eminent scientists and scholars belonging to the American Anthropometric Society, together with a description of the skull of professor E.D. Cope. *Transactions of the American Philosophical Society, New Series*. 1907; 21(4): 175–308.
6. Бехтерев В.М., Вейнберг Р.Л. Мозг Д.И. Менделеева. *Обозрение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии*. 1908; (10): 637–639.

References

1. Wagner R. Zur Erinnerung an Karl Friedrich Gauss. *Hannoversche Zeitung*. 1855: 374–375.
2. Zernov D.N. [Individual types of brain gyrations in humans]. Moscow, 1877. 81 p. (In Russ.)
3. Zernov D.N. [On the question of anatomical features of the brain of intelligent people]. *Congress of Russian doctors, 2nd: Proceedings*. Moscow, 1887. (In Russ.)
4. Retzius G. Das Gehirn des Mathematikers Sonja Kowalewski. *Biologische Untersuchungen neue Folge*. 1900; 9: 1–16.
5. Spitzka A. A study of the brains of six eminent scientists and scholars belonging to the American Anthropometric Society, together with a description of the skull of professor E.D. Cope. *Transactions of the American Philosophical Society, New Series*. 1907; 21(4): 175–308.
6. Bekhterev V.M., Weinberg R.L. [The brain of D.I. Mendeleev]. *Obzrenie psichiatrii, nevrologii i eksperimental'noj psihologii*. 1908; (10): 637–639. (In Russ.)

7. Капустин А.А. Об архитектуре мозга ученых. *Сборник проф. Г.И. Россоломо (1884–1924)*. М., 1925; XVIII(2). 981 с.
8. Капустин А.А. О мозге ученых в связи с проблемой взаимоотношения между величиной мозга и одаренностью. *Клинический архив гениальности и одаренности (эвропатологии)*. 1926; (2): 107–114.
9. Morgan A.J. *Evolving brains*. N.Y., 1999. 240 p.
10. Адрианов О.С., Боголепова И.Н., Блинков С.М., Кукуев Л.А. Исследование мозга В.И. Ленина. *Успехи физиологических наук*. 1993; 24(3): 40.
11. Боголепова И.Н., Боголепов Н.Н. Мозг Маяковского. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1997; 97(5): 47–50.
12. Вейн А.А. История посмертного исследования мозга А.Я. Кожевникова С.С. Корсакова. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 108(7): 68–71.
13. Van Essen D.C. Cerebral cortical folding patterns in primates: Why the vary and what they signify. In: J.H. Klass, T.M. Pruess (eds.). *Evolution of the nervous system*. 2012; 4: 267–289.
14. Buckner R.L., Krienen F.M. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends Cogn Sci*. 2013; 17: 648–665. DOI: 10.1016/j.tics.2013.09.017. PMID: 24210963.
15. Боголепова И.Н. Некоторые сведения о массе мозга человека. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1993; 93(5): 106–108.
16. Ho K.C., Roessmann U., Straumfjord J.V., Monroe G. Analysis of brain weight. I. Adult brain weight in relation to sex, race, and age. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104(12): 635–639. PMID: 6893659.
17. Ivanovic D.M., Leiva B.P., Pérez H.T., et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. *Neuropsychologia*. 2004; 42(8): 1118–1131. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.11.022. PMID: 15093150.
18. Witelson S.F., Beresh H., Kigar D.L. Intelligence and brain size in 100 post-mortem brains: sex, lateralization and age factors. *Brain*. 2006; 129: 386–398. DOI: 10.1093/brain/awh696. PMID: 16339797.
19. Brouwer R.M., Hedman A.M., van Haren N.E. et al. Heritability of brain volume change and its relation to intelligence. *Neuroimage*. 2014; 100: 676–683. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.072. PMID: 24816534.
20. Andreasen N.C., Flaum M., Swayze V. et al. Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(1): 130–134. DOI: 10.1176/ajp.150.1.130. PMID: 8417555.
21. Sternberg R.J., O'hara L.A. "Intelligence and creativity". In: R.J. Sternberg (ed.) *Handbook of Intelligence*. N.Y., 2000: 252–272.
22. Lefebvre L., Reader S.M., Sol D. Innovating innovation rate and its relationship with brains, ecology and general intelligence. *Brain Behav Evol*. 2013; 81: 143–145. DOI: 10.1159/000348485. PMID: 23548677.
23. Amunts K., Schleicher A., Zilles K. Outstanding language competence and cytoarchitecture in Broca's speech region. *Brain Lang*. 2004; 89(2): 346–353. DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00360-2. PMID: 15068917.
24. Кононова Е.П. Методы исследования архитектонического строения коры большого мозга. В кн.: С.А. Саркисов, И.Н. Филимонов и Н.С. Преображенская (ред.) *Цитоархитектоника коры большого мозга человека*. М., 1949. С. 221–239.
25. Falk D., Lepore F.E., Noe A. The cerebral cortex of Albert Einstein: a description and preliminary analysis of unpublished photographs. *Brain*. 2013; 136(Pt 4): 1304–1327. DOI: 10.1093/brain/awt295. PMID: 23161163.
26. Саркисов С.А. Функциональная интерпретация некоторых морфологических образований коры больших полушарий в аспекте эволюции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1960; 60(6): 645–652.
27. Бродский В.Я. Трофика клетки. М., 1966. 355 с.
28. Певзнер Л.З. Функциональная биохимия нейроглии. М., 1972. 200 с.
29. Поляков Г.И. Основы систематики нейронов новой коры большого мозга человека. М., 1973. 309 с.
30. Kuffler S.W., Nicholls J.G. The physiology of neuroglial cells. *Ergeb Physiol*. 1966; 57: 1–90. PMID: 5330861.
31. Sunders N.R., Habgood M.D., Dziegielewska K.M. Barrie mechanisms in the brain. *Adult Brain Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26: 11–19.
32. Ranson B.R., Sontheimer H. The neurophysiology of glial cells. *J. Clin. Neurophysiol*. 1992; 9: 224–251. DOI: 10.1097/00004691-199204010-00005. PMID: 1375603.
33. Николлс Дж.Г. От нейрона к мозгу. М., 2003. 671 с.
34. Боголепова И.Н. Нейроглиальные взаимоотношения как один из показателей индивидуальной вариабельности мозга человека. *Морфология*. 1993; 105 (7–8): 21–22.
35. Diamond M.C., Scheibel A.B., Murphy G.M. Jr., Harvey T. On the brain of a scientist: Albert Einstein. *Exp Neurol*. 1985; 88(1): 198–204. DOI: 10.1016/0014-4886(85)90123-2. PMID: 3979509.
36. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Цитоархитектонические критерии структурной асимметрии корковых формаций мозга человека. В сб.: *Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии*. М., 2003: 41–45.
37. Улинс Х.Б., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Некоторые особенности строения правого и левого полушарий мозга человека. В сб.: Е.Д. Хомская, Т.В. Ахуткина (ред.) *I международная конференция памяти А.Р. Лурия*. М., 1998: 82–87.
38. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М., 2003. 288 с.
7. Kapustin A.A. [About the architecture of the brain of scientists]. *The collection of Professor G.I. Rossolimo (1884–1924)*. Moscow, 1925; XVIII(2). 981 p. (In Russ.)
8. Kapustin A.A. [About the brain of scientists in connection with the problem of the relationship between the size of the brain and giftedness]. *Klinicheskij arhiv genial'nosti i odaryonnosti (evropatologii)*. 1926; (2): 107–114. (In Russ.)
9. Morgan A.J. *Evolving brains*. N.Y., 1999. 240 p.
10. Adrianov O.S., Bogolepova I.N., Blinkov S.M., Kukuev L.A. [Study of the brain of V.I. Lenin]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1993; 24(3): 40. (In Russ.)
11. Bogolepova I.N., Bogolepov N.N. [Mayakovsky's brain]. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1997; 97(5): 47–50. (In Russ.)
12. Vane A.A. [History of postmortem brain research of A.Y. Kozhevnikov and S.S. Korsakov]. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 108(7): 68–71. (In Russ.)
13. Van Essen D.C. Cerebral cortical folding patterns in primates: Why the vary and what they signify. In: J.H. Klass, T.M. Pruess (eds.). *Evolution of the nervous system*. 2012; 4: 267–289.
14. Buckner R.L., Krienen F.M. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends Cogn Sci*. 2013; 17: 648–665. DOI: 10.1016/j.tics.2013.09.017. PMID: 24210963.
15. Bogolepova I.N. [Some information about the mass of the human brain]. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1993; 93(5): 106–108. (In Russ.)
16. Ho K.C., Roessmann U., Straumfjord J.V., Monroe G. Analysis of brain weight. I. Adult brain weight in relation to sex, race, and age. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104(12): 635–639. PMID: 6893659.
17. Ivanovic D.M., Leiva B.P., Pérez H.T., et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. *Neuropsychologia*. 2004; 42(8): 1118–1131. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.11.022. PMID: 15093150.
18. Witelson S.F., Beresh H., Kigar D.L. Intelligence and brain size in 100 post-mortem brains: sex, lateralization and age factors. *Brain*. 2006; 129: 386–398. DOI: 10.1093/brain/awh696. PMID: 16339797.
19. Brouwer R.M., Hedman A.M., van Haren N.E. et al. Heritability of brain volume change and its relation to intelligence. *Neuroimage*. 2014; 100: 676–683. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.072. PMID: 24816534.
20. Andreasen N.C., Flaum M., Swayze V. et al. Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(1): 130–134. DOI: 10.1176/ajp.150.1.130. PMID: 8417555.
21. Sternberg R.J., O'hara L.A. "Intelligence and creativity". In: R.J. Sternberg (ed.) *Handbook of Intelligence*. N.Y., 2000: 252–272.
22. Lefebvre L., Reader S.M., Sol D. Innovating innovation rate and its relationship with brains, ecology and general intelligence. *Brain Behav Evol*. 2013; 81: 143–145. DOI: 10.1159/000348485. PMID: 23548677.
23. Amunts K., Schleicher A., Zilles K. Outstanding language competence and cytoarchitecture in Broca's speech region. *Brain Lang*. 2004; 89(2): 346–353. DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00360-2. PMID: 15068917.
24. Kononova E.P. [Methods for studying the architectonic structure of the cerebral cortex]. In: S.A. Sarkisov, I.N. Filimonov, N.S. Preobrazhenskaya (eds.) *Cytoarchitectonics of the human cerebral cortex*. Moscow, 1949: 221–239. (In Russ.)
25. Falk D., Lepore F.E., Noe A. The cerebral cortex of Albert Einstein: a description and preliminary analysis of unpublished photographs. *Brain*. 2013; 136(Pt 4): 1304–1327. DOI: 10.1093/brain/awt295. PMID: 23161163.
26. Sarkisov S.A. [Functional interpretation of some morphological formations of the cerebral cortex in the aspect of evolution]. *Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1960; 60(6): 645–652. (In Russ.)
27. Brodsky V.Y. [Trophic of the cell]. Moscow, 1966. 355 p. (In Russ.)
28. Pevsner L.Z. [Functional biochemistry of neuroglia]. Moscow, 1972. 200 p. (In Russ.)
29. Polyakov G.I. [Fundamentals of systematics of neurons in the new cortex of the human brain]. Moscow, 1973. 309 p. (In Russ.)
30. Kuffler S.W., Nicholls J.G. The physiology of neuroglial cells. *Ergeb Physiol*. 1966; 57: 1–90. PMID: 5330861.
31. Sunders N.R., Habgood M.D., Dziegielewska K.M. Barrie mechanisms in the brain. *Adult Brain Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26: 11–19.
32. Ranson B.R., Sontheimer H. The neurophysiology of glial cells. *J. Clin. Neurophysiol*. 1992; 9: 224–251. DOI: 10.1097/00004691-199204010-00005. PMID: 1375603.
33. Nicholls J.G. From neuron to brain. Sunderland, 2012. 765 p.
34. Bogolepova I.N. [Neuroglial relationships as one of the indicators of individual variability of the human brain]. *Morfologiya*. 1993; 105 (7–8): 21–22. (In Russ.)
35. Diamond M.C., Scheibel A.B., Murphy G.M. Jr., Harvey T. On the brain of a scientist: Albert Einstein. *Exp Neurol*. 1985; 88(1): 198–204. DOI: 10.1016/0014-4886(85)90123-2. PMID: 3979509.
36. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. [Cytoarchitectonic criteria for structural asymmetry of cortical formations of the human brain]. In: *Current issues of functional interhemispheric asymmetry*. Moscow, 2003: 41–45. (In Russ.)
37. Ulings H.B., Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. [Some features of the structure of the right and left hemispheres of the human brain]. In: E.D. Chomsky, T.V. Akhutina (eds.) *I International conference in memory of A.R. Luria*. Moscow, 1998: 82–87. (In Russ.)
38. Fokin V.F., Ponomareva N.V. [Energy physiology of the brain]. Moscow, 2003. 288 p. (In Russ.)

Информация об авторах

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Боголепова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., академик РАН, зав. лаб. анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Малофеева Лидия Ивановна — канд. биол. наук, в.н.с. лаб. анатомии и архитектоники мозга отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Агапов Павел Алексеевич — к.б.н., с.н.с. лаб. анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Малофеева Ирина Григорьевна — м.н.с. лаб. анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the authors

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Sergey N. Illarionov — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Irina N. Bogolepova — D. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of brain anatomy and architectonics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Lydia I. Malofeeva — PhD (Biol.), leading researcher, Laboratory of brain anatomy and architectonics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Pavel A. Agapov — PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of brain anatomy and architectonics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Irina G. Malofeeva — junior researcher, Laboratory of brain anatomy and architectonics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ингибирование активности ABCB1-белка при нарушении мозгового кровообращения может повысить эффективность фармакотерапии

И.В. Черных, А.В. Шулькин, С.К. Правкин, М.В. Гацанога, Е.Н. Якушева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Рязань, Россия

Введение. Несмотря на создание большого количества лекарственных средств с нейропротекторной активностью, эффективность их использования при нарушениях мозгового кровообращения остается невысокой, что отчасти может являться следствием эффлюксной функции ABCB1-белка и недостаточного проникновения данных препаратов через гематоэнцефалический барьер.

Цель — оценка перспективности ингибирования функциональной активности ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере для повышения эффективности нейропротекторной терапии ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 60 половозрелых крысах-самцах Вистар, которые составили 5 групп: 1-я — ложнооперированные животные; 2-я — крысы, которым моделировали ишемию головного мозга путем билатеральной перевязки общих сонных артерий с предварительным внутривенным введением физиологического раствора (контроль ишемии); 3-я — животные, которым за 30 мин до перевязки артерий внутривенно вводили нейропротектор — субстрат ABCB1-белка (нимодипин); 4-я — крысы, которым за 30 мин до моделирования патологии внутривенно вводили ингибитор ABCB1-белка (омепразол); 5-я — животные с ишемией, которым до операции внутривенно вводили нимодипин в комбинации с омепразолом. Эффективность тестируемых веществ оценивали по уменьшению процента гибели животных и выраженности неврологического дефицита через 4, 12, 24, 48 и 72 ч после моделирования патологии.

Результаты. Комбинация нимодипина и омепразола приводила к увеличению выживаемости крыс после моделирования ишемии, а также к снижению степени неврологического дефицита по сравнению с крысами как серии контроля ишемии головного мозга, так и серии введения нейропротектора.

Заключение. Комбинирование нейропротектора — субстрата ABCB1-белка и ингибитора транспортера является актуальным подходом к повышению эффективности нейропротекторной фармакотерапии при церебральной ишемии.

Ключевые слова: ABCB1-белок; нарушение мозгового кровообращения; ингибирование; нейропротекторная терапия; нимодипин; омепразол

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. ФГБОУ ВО РязГМУ. E-mail: ivchernykh88@mail.ru. Черных И.В.

Для цитирования: Черных И.В., Шулькин А.В., Правкин С.К., Гацанога М.В., Якушева Е.Н. Ингибирование активности ABCB1-белка при нарушении мозгового кровообращения может повысить эффективность фармакотерапии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(1): 65–70.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.8

Поступила 23.09.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Inhibition of ABCB1 activity in cerebrovascular disease may increase pharmacotherapy effectiveness

Ivan V. Chernykh, Aleksey V. Shchulkin, Sergei K. Pravkin, Maria V. Gatsanoga, Elena N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Introduction. Despite the development of numerous drugs with neuroprotective activity, their efficacy in cerebrovascular disease remains low, which may partly be due to the efflux function of protein ABCB1 and insufficient penetration of the blood-brain barrier by these drugs.

Aim — to evaluate the potential to inhibit ABCB1 functional activity in the blood-brain barrier to improve the efficacy of neuroprotective therapy against brain ischemia.

Materials and methods. An experimental study was performed on 60 adult male Wistar rats split up into 5 groups: group 1 with falsely operated animals; group 2 with rats with modeled cerebral ischemia using bilateral ligation of the common carotid arteries and preliminary intravenous injection of saline (control ischemia);

group 3 with animals that were intravenously administered a neuroprotective agent, an ABCB1 substrate (nimodipine), 30 min before arterial ligation; group 4 with rats that were intravenously administered an ABCB1 inhibitor (omeprazole) 30 minutes before disease modeling; and group 5 with animals with ischemia that were intravenously administered nimodipine together with omeprazole before the operation. The efficacy of the tested substances was based on a reduction in animal deaths and the severity of neurological deficits 4, 12, 24, 48, and 72 hours after pathology modeling.

Results. The combination of nimodipine and omeprazole increased rat survival after ischemia modeling and decreased neurological deficits compared with the control rats with cerebral ischemia and the rats administered a neuroprotective agent.

Conclusion. The combination of a neuroprotective agent (ABCB1 substrate) and a transporter inhibitor provides an effective approach to improve the efficacy of neuroprotective pharmacotherapy in cerebral ischemia.

Keywords: protein ABCB1; cerebrovascular accident; inhibition; neuroprotective therapy; nimodipine; omeprazole.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 390026, Russia, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9. Ryazan State Medical University. E-mail: ivchernykh88@mail.ru. Chernykh I.V.

For citation: Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Pravkin S.K., Gatsanoga M.V., Yakusheva E.N. [Inhibition of ABCB1 activity in cerebrovascular disease may increase pharmacotherapy effectiveness]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 65–70. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.8

Received 23.09.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Нейропротекция является одним из подходов к терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Несмотря на создание многих лекарственных средств с нейропротекторной активностью, эффективность фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения остается невысокой, что отчасти является следствием недостаточного проникновения указанных препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [1].

ГЭБ характеризуется наличием нескольких механизмов и структурных особенностей (плотные контакты эндотелиальных клеток и перicyтов, глиальные клетки, отсутствие пор и наличие эффлюксных белков-транспортёров), обеспечивающих избирательное проникновение в ткани мозга лишь ряда низкомолекулярных веществ [2]. Среди транспортёров наиболее изученным является продукт гена *MDR1* — ABCB1-белок, или гликопротеин P. По приблизительным расчетам, спектр субстратов ABCB1-белка включает 35–55% современных лекарственных препаратов [3], в том числе нейропротекторов (например, нимодипин) [4].

Индукция функциональной активности и экспрессии как самого ABCB1-белка, так и его иРНК на фоне гипоксии различных типов продемонстрирована в многочисленных исследованиях *in vitro* и в ряде работ *in vivo* [5–7], что свидетельствует о возможной роли данного белка-транспортёра в препятствовании проникновению нейропротекторов через ГЭБ и позволяет предположить целесообразность его ингибирования для повышения эффективности лечения ишемических патологий мозга.

Целью настоящего исследования явилась оценка перспективности ингибирования функциональной активности ABCB1-белка в ГЭБ для повышения эффективности нейропротекторной фармакотерапии ишемии головного мозга.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 60 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 210–250 г в соот-

ветствии с правилами лабораторной практики¹. Протокол эксперимента был утверждён на заседании комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ.

В качестве экспериментальной модели использовалась билатеральная окклюзия общих сонных артерий (ОСА), которая является скрининговой для поиска эффективных подходов к нейропротекторной терапии ишемических повреждений головного мозга [8].

Животные были разделены на 5 групп:

1-я ($n = 6$) — ложнооперированные животные, которым накладывали лигатуры под ОСА без их дальнейшего затягивания (контрольная группа);

2-я ($n = 14$) — крысы, которым моделировали ишемию головного мозга путём билатеральной перевязки ОСА с внутривенным введением физиологического раствора (1 мл/кг) за 30 мин до развития патологии (контроль патологии);

3-я ($n = 13$) — животные, которым за 30 мин до перевязки ОСА внутривенно вводили субстрат ABCB1-белка нейропротектор нимодипин («Нимотоп», Россия) в дозе 0,4 мг/кг массы (раствор 0,4 мг/мл–1,0 мл/кг) [9];

4-я ($n = 11$) — крысы, которым за 30 мин до моделирования патологии внутривенно вводили ингибитор ABCB1-белка омепразол («Омез», Россия) после растворения в воде для инъекций в дозе 17,6 мг/кг (раствор 1,76 мг/мл–1,00 мл/кг) [10];

5-я ($n = 16$) — животные с ишемией мозга, которым внутривенно вводили нимодипин (0,4 мг/кг массы) в комбинации с омепразолом (17,6 мг/кг массы) за 30 мин до моделирования патологии.

Внутривенное введение препаратов осуществляли в хвостовую вену крыс.

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Таблица 1. Шкала оценки неврологического дефицита по McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной

Table 1. McGraw Neurological Deficit Scale modified by I.V. Gannushkina

Симптомы Symptoms	Показатель, баллы Parameter, points
Вялость Apathy	0,5
Тремор Tremor	1,0
Односторонний полуптоз Unilateral hemiptosis	1,0
Двусторонний полуптоз Bilateral hemiptosis	1,5
Слабость конечности Limb weakness	1,5
Односторонний птоз Unilateral ptosis	1,5
Двусторонний птоз Bilateral ptosis	1,5
Манежные движения Circling behavior	2,0
Парез 1–4 конечностей Paresis of 1–4 limbs	2,0–5,0
Паралич 1–4 конечностей Paralysis of 1–4 limbs	3,0–6,0
Кома Coma	7,0
Летальный исход Fatality	10,0

Оперативные вмешательства выполняли после внутримышечного введения крысам общего анестетика золетила 50 («Virbas») в дозе 10 мг/кг [11]. Для стандартизации животных перед моделированием патологии измеряли уровень артериального давления непрямым методом на хвосте [12]. Ректальную температуру во время операции поддерживали на уровне $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ при помощи теплового вентилатора. Животные восстанавливались после анестезии при 37°C в течение 2 ч.

Эффективность тестируемых веществ оценивали по уменьшению процента гибели животных и выраженности неврологического дефицита через 4, 12, 24, 48 и 72 ч после моделирования патологии [13].

Неврологический статус крыс после окклюзии ОСА оценивали по шкале stroke-index McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной (2000) [14] (табл. 1). При наличии у животного нескольких признаков неврологического дефицита баллы суммировали.

В каждой серии анализировали количество крыс с признаками неврологического дефицита легкой (0,5–2,5 балла), средней (2,5–5,5 балла) и тяжелой (5,5–10 баллов) степени.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программ «Statistica 13.0» («StatSoft») и Microsoft Excel. Сравнение уровней неврологического дефицита животных экспериментальных серий выполняли с помощью критерия

Крускала–Уоллиса, попарные сравнения — с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Выживаемость животных в послеоперационном периоде оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Майера. Сравнение выживаемости оценивали по F-тесту Кокса. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Ни одно из ложнооперированных животных не погибло в течение всего срока наблюдения (рис. 1). У крыс во 2-й группе первая гибель отмечалась уже через 4 ч после операции, к окончанию 1-х суток погибло около 50% животных, что согласуется с данными литературы [15].

Профилактическое введение нимодипина до моделирования ишемии приводило к сокращению числа погибших животных в 3-й группе по сравнению со 2-й группой на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$). Введение омепразола до перевязки ОСА не вызывало достоверных изменений уровня летальности животных по сравнению с контролем ишемии. Профилактическое применение комбинации нимодипина и омепразола привело к тому, что летальность животных стала ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$), а также меньше, чем в 3-й группе ($p < 0,05$).

Для оценки тяжести клинических проявлений ишемии выполнен анализ неврологических отклонений по шкале McGrow в модификации И.В. Ганнушкиной (табл. 2). В 1-е сутки крысы 1-й группы не проявили признаков неврологического дефицита за исключением незначительных изменений через 4 ч, связанных, вероятно, с выходом из наркоза. У выживших после моделирования ишемии животных отмечены вялость, односторонний и двусторонний блефароптоз, общий тремор, манежные движения, парезы одной или нескольких конечностей. При этом балл неврологического дефицита в группе контроля патологии возрастал вплоть до конца 1-х суток наблюдения после опера-

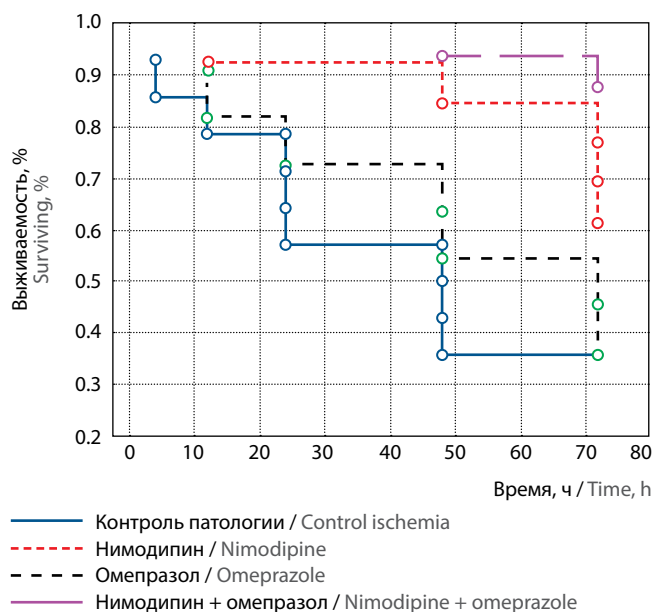


График кумулятивной доли выживших животных по Каплану–Майеру.

A graph of the cumulative proportion of surviving animals according to the Kaplan–Meier method.

Таблица 2. Степень неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной после окклюзии ОСА

Table 2. Degree of neurological deficit according to McGraw, modified by I.V. Gannushkina, after CCA occlusion

Группа Group	Степень неврологического дефицита, баллы Degree of neurological deficit, points				
	4 ч / h	12 ч / h	24 ч / h	48 ч / h	72 ч / h
1	0,5 ± 0,11	0	0	0	0
2	4,5 (2,0; 5,5)	5,0 (2,0; 10,0)	8,5 (1, 5; 10,0)	7,5 (1,5; 10,0)	7,0 (2,0; 10,0)
3	2,5 (2,5; 2,5)	3,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,5)*#	3,0 (2,0; 3,0)#	1,5 (1,0; 2,0)*#
4	2,5 (2,5; 3,5)	3,5 (2,0; 5,0)	3,5 (3,0; 10,0)*	10,0 (3,5; 10,0)*	10,0 (4,5; 10,0)*
5	1,0 (0,0; 1,0)**#	2,0 (1,0; 5,0)*	1,0 (1,0; 3,0)**#	1,0 (0,0; 3,0)**#	1,0 (1,0; 3,0)**#

Примечание. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. $p < 0,05$ по сравнению с: *2-й, *3-й, #4-й группами.
Note. The data is presented as the median, lower and upper quartiles. $p < 0.05$ compared with: *group 2, *group 3, #group 4.

тивного вмешательства, затем плавно снижался, но во все сроки, кроме 4 ч, относился к тяжелой степени.

Таким образом, необратимая окклюзия ОСА сопровождалась высокой смертностью животных с развитием у них тяжелого психоневрологического дефицита, что согласуется с данными литературы [16].

Введение омепразола за 30 мин до моделирования патологии не привело к уменьшению неврологического дефицита по сравнению с контролем патологии ни в один из сроков наблюдения. У животных 3-й группы балл неврологического дефицита после операции был ниже, чем у животных 2-й группы: через 24 ч — на 88,2% ($p < 0,05$); через 4 и 72 ч — на 44,4 и 16% соответственно на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$). Введение нимодипина привело также к снижению уровня неврологического дефицита по сравнению с группой омепразола: через 24 ч — на 71,4% ($p < 0,05$), через 48 ч — на 70,0% ($p < 0,05$) и через 72 ч — на 85% ($p < 0,05$).

Комбинированное введение животным нимодипина и омепразола в 5-й группе приводило к снижению суммарного балла неврологического дефицита по сравнению со всеми остальными группами. Так, по сравнению со 2-й группой уровень неврологического дефицита был ниже через 4, 12, 24, 48 и 72 ч на 87,5% ($p < 0,05$), 80,0% (на уровне выраженной тенденции, $p = 0,05$), 88,2% ($p < 0,05$), 86,7% ($p < 0,05$) и 85,7% ($p < 0,05$) соответственно; по сравнению с 4-й группой — через 4, 24, 48 и 72 ч ниже на 60,0% ($p < 0,05$), 71,4% ($p < 0,05$), 90,0% ($p < 0,05$) и 90,5% ($p < 0,05$) соответственно; по сравнению с 3-й группой через 4 ч он был ниже на 60,0% ($p < 0,05$), через 48 ч — на 66,7% ($p < 0,05$).

Обсуждение

В ходе настоящего исследования проверялась гипотеза возможности повышения эффективности нейропротекторной терапии при ишемии головного мозга за счет ингибирования ABCB1-белка в ГЭБ, что позволяет увеличить проникновение фармакологического агента-субстрата данного белка [17]. ABCB1-белок — эффлюксный белок-транспортер, экспрессирующийся в ГЭБ и препятствующий проникновению его субстратов в головной мозг за счёт их выведения обратно в кровь.

В ряде исследований показано более интенсивное функционирование ABCB1-белка на фоне дефицита кислорода, что авторы связывают с активацией транскрипционных факторов — прежде всего HIF1 и Sp1 [18] и ряда других [19]. Так, культура эпителиальных и эндотелиальных клеток человека при pO_2 20 мм рт. ст., pCO_2 35 мм рт. ст. характеризовалась увеличением содержания иРНК гена *MDR1* в 2,2 и 7,1 раза по сравнению с контролем после 6 и 18 ч соответственно, повышением количества самого транспортера с максимальным уровнем после 48 ч гипоксического воздействия, а также возрастанием его активности [20]. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий крыс приводила к возрастанию количества ABCB1-белка в ГЭБ к 4-му часу патологии [21]. Гипобарическая гипоксическая гипоксия (6000 м над уровнем моря) в течение 4 ч вызывала увеличение функциональной активности белка-транспортера в печени и тонком кишечнике кроликов, что подтверждалось характерными изменениями фармакокинетики маркерного субстрата ABCB1-белка — фексофенадина [7].

Таким образом, направленное ингибирование ABCB1-белка при ишемии головного мозга, основным звеном патогенеза которой является кислородное голодание нейронов, представляется перспективным [4].

Стратегия ингибирования ABCB1-белка в ГЭБ в экспериментах для повышения доставки в мозг лекарственных средств в настоящий момент активно развивается [21, 22]. Предпринимались попытки снижения системной активности транспортера для интенсификации доставки цитотоксичных агентов в опухолевые клетки. Однако они не увенчались успехом в связи с повышенным риском непредсказуемого изменения фармакокинетики лекарственных веществ-субстратов ABCB1-белка [23].

В данной работе установлено, что комбинация нимодипина — субстрата ABCB1-белка с доказанной нейропротекторной активностью [24] и омепразола — ингибитора функциональной активности транспортера привела к увеличению выживаемости животных после моделирования ишемии, а также к снижению степени неврологического дефицита как по сравнению с серией контроля патологии (ишемии головного мозга), так и по сравнению с серией введения нимодипина. Наиболее вероятной причиной

данного факта является увеличение проницаемости ГЭБ для нимодипина за счет угнетения эффлюксной активности ABCB1-белка, который обеспечивает транспорт нейропротектора-субстрата.

Список литературы

- Черных И.В., Шулькин А.В., Гашаго М.В. и др. Функциональная активность гликопротеина-P на фоне ишемии головного мозга. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(1): 46–52. DOI: 10.23888/hmj20197146-52.
- Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport*. 2003; 14(16): 2041–2046. DOI: 10.1097/00001756-200311140-00007. PMID: 14600494.
- Якушева Е.Н., Титов Д.С. Структура и функционирование белка множественной лекарственной устойчивости 1. *Биохимия*. 2018; 83(8): 1148–1172.
- Spudich A., Kilic E., Xing H. et al. Inhibition of multidrug resistance transporter-1 facilitates neuroprotective therapies after focal cerebral ischemia. *Nat Neurosci*. 2006; 9: 487–488. DOI: 10.1038/nn1676. PMID: 16565717.
- Ding Z.J., Li D., Chen X. et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136(11): 1697–1707. DOI: 10.1007/s00432-010-0828-5. PMID: 20217131.
- Tallis S., Caltana L.R., Souto P.A. et al. Changes in CNS cells in hyperammonemic portal hypertensive rats. *J Neurochem*. 2014; 128(3): 431–444. DOI: 10.1111/jnc.12458. PMID: 24382264.
- Якушева Е.Н., Черных И.В. Влияние экспериментальной подострой гипобарической гипоксической гипоксии на функциональную активность гликопротеина-P. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; 21(1): 60–64.
- Туренков И.Н., Вологова Е.В., Куркин Д.В. и др. Нейропротективное и антиоксидантное действие нейроглутама при церебральной ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159(3): 344–347.
- Wang X., Wang C., Yang Y., Bosn J. Ni. New monocyte locomotion inhibitory factor analogs protect against cerebral ischemia–reperfusion injury in rats. *J Basic Med Sci*. 2017; 17(3): 221–227. DOI: 10.17305/bjms.2017.1622. PMID: 28273031.
- Shan Y., Iqbal Z., Ahmad L. et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy male volunteers. *Am J Therapeutics*. 2016; 23(6): 1514–1523. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000221. PMID: 25719441.
- Ивашев М.Н., Арл'т А.В., Савенко И.А. и др. Особенности кардиогемодинамики при применении золотила у лабораторных животных. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2012; 123(4): 168–171.
- Куркин Д.В., Вологова Е.В., Бакулин Д.А., и др. Влияние наркотизации хлоралгидратом на выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (1). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26056>.
- Yamamoto M., Shina T., Vozumi T. et al. A possible role of a lipid peroxidation in cellular damage, caused by cerebral ischemia and the protective effect of α -tocopherol administration. *Stroke*. 1983; (14): 977–982. DOI: 10.1161/01.str.14.6.977. PMID: 6659003.
- Ганнушкина И.В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2000; (9): 22–27.
- Farkas E., Luiten P.G.M., Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*. 2007; 54(1): 162–180. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003. PMID: 17296232.
- Mazina H.B., Вологова Е.В., Куркин Д.В. Нейропротекторное действие нового производного ГАМК-РГПУ-195 при ишемии головного мозга. *Фундаментальные исследования*. 2013; (6): 1473–1476.
- Barar J., Rafi M.A., Pourseif M.M., Omid Y. Blood-brain barrier transport machineries and targeted therapy of brain diseases. *Bioimpacts*. 2016; 6(4): 225–248. DOI: 10.15171/bi.2016.30. PMID: 28265539.
- Comerford K.M., Wallace T.J., Karhausen J. et al. Hypoxia-inducible Factor-1-dependent Regulation of the Multidrug Resistance (MDR1) Gene. *Cancer Res*. 2002; 62: 3387. PMID: 12067980.
- Wang F., Ji S., Wang M. et al. HMGB1 promoted P-glycoprotein at the blood-brain barrier in MCAO rats via TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2020; 880: 173189. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173189. PMID: 32417325.
- Черных И.В., Якушева Е.Н., Шулькин А.В. и др. Экспрессия гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2015; 29(4): 91–95.
- Tournier N., Goutal S., Auvity S. et al. Strategies to inhibit ABCB1- and ABCG2-mediated efflux transport of erlotinib at the blood-brain barrier: a PET study on nonhuman primates. *J Nucl Med*. 2017; 58(1): 117–122. DOI: 10.2967/jnumed.116.178665. PMID: 27493269.
- Cannon R.E., Peart J.C., Hawkins B.T. et al. Targeting blood–brain barrier sphingolipid signaling reduces basal P-glycoprotein activity and improves drug

Таким образом, комбинирование нейропротектора — субстрата ABCB1-белка и ингибитора транспортера является актуальным подходом к повышению эффективности фармакотерапии при церебральной ишемии.

References

- Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Gatsanoga M.V. et al. [Functional activity of P-glycoprotein with underlying brain ischemia]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(1): 46–52. DOI: 10.23888/hmj20197146-52. (In Russ.)
- Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport*. 2003; 14(16): 2041–2046. DOI: 10.1097/00001756-200311140-00007. PMID: 14600494.
- Yakusheva E.N., Titov D.S. Structure and function of multidrug resistance protein 1. *Biochemistry (Moscow)*. 2018; 83(8): 907–929. DOI: 10.1134/S0006297918080047. PMID: 30208829.
- Spudich A., Kilic E., Xing H. et al. Inhibition of multidrug resistance transporter-1 facilitates neuroprotective therapies after focal cerebral ischemia. *Nat Neurosci*. 2006; 9: 487–488. DOI: 10.1038/nn1676. PMID: 16565717.
- Ding Z.J., Li D., Chen X. et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136(11): 1697–1707. DOI: 10.1007/s00432-010-0828-5. PMID: 20217131.
- Tallis S., Caltana L.R., Souto P.A. et al. Changes in CNS cells in hyperammonemic portal hypertensive rats. *J Neurochem*. 2014; 128(3): 431–444. DOI: 10.1111/jnc.12458. PMID: 24382264.
- Yakusheva E.N., Chernykh I.V. [The influence of experimental subacute hypobaric hypoxia on P-glycoprotein functional activity]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 21(1): 60–64. (In Russ.)
- Tyurenkov I.N., Volotova E.V., Kurkin D.V. et al. [Neuroprotective and antioxidant effects of neuroglutamine in cerebral ischemia]. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 159(3): 365–367. DOI: 10.1007/s10517-015-2964-z. PMID: 26212811.
- Wang X., Wang C., Yang Y., Bosn J. Ni. New monocyte locomotion inhibitory factor analogs protect against cerebral ischemia–reperfusion injury in rats. *J Basic Med Sci*. 2017; 17(3): 221–227. DOI: 10.17305/bjms.2017.1622. PMID: 28273031.
- Shan Y., Iqbal Z., Ahmad L. et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy male volunteers. *Am J Therapeutics*. 2016; 23(6): 1514–1523. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000221. PMID: 25719441.
- Ivashev M.N., Arl't A.V., Savenko I.A. et al. [Features of cardiohemodynamics after usage of zoletil at laboratory animals]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 123(4): 168–171. (In Russ.)
- Kurkin D.V., Volotova E.V., Bakulin D.A. et al. [Influence of chloral hydrate anesthesia on the survival of experimental rats with bilateral common carotid artery occlusion]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (1). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26056>. (In Russ.)
- Yamamoto M., Shina T., Vozumi T. et al. A possible role of a lipid peroxidation in cellular damage, caused by cerebral ischemia and the protective effect of α -tocopherol administration. *Stroke*. 1983; (14): 977–982. DOI: 10.1161/01.str.14.6.977. PMID: 6659003.
- Gannushkina I.V. [Cerebral circulation in different types of circulatory hypoxia of the brain]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk*. 2000; (9): 22–27. (In Russ.)
- Farkas E., Luiten P.G.M., Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*. 2007; 54(1): 162–180. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003. PMID: 17296232.
- Mazina H.B., Volotova E.V., Kurkin D.V. [Neuroprotective effect of the new derivative GABA-RGPU-195 in cerebral ischemia]. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013; (6): 1473–1476. (In Russ.)
- Barar J., Rafi M.A., Pourseif M.M., Omid Y. Blood-brain barrier transport machineries and targeted therapy of brain diseases. *Bioimpacts*. 2016; 6(4): 225–248. DOI: 10.15171/bi.2016.30. PMID: 28265539.
- Comerford K.M., Wallace T.J., Karhausen J. et al. Hypoxia-inducible Factor-1-dependent Regulation of the Multidrug Resistance (MDR1) Gene. *Cancer Res*. 2002; 62: 3387. PMID: 12067980.
- Wang F., Ji S., Wang M. et al. HMGB1 promoted P-glycoprotein at the blood-brain barrier in MCAO rats via TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2020; 880: 173189. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173189. PMID: 32417325.
- Chernykh I.V., Yakusheva E.N., Shchulkin A.V. et al. [P-glycoprotein expression in blood-brain barrier in bilateral occlusion of the common carotid artery]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 29(4): 91–95. (In Russ.)
- Tournier N., Goutal S., Auvity S. et al. Strategies to inhibit ABCB1- and ABCG2-mediated efflux transport of erlotinib at the blood-brain barrier: a PET study on nonhuman primates. *J Nucl Med*. 2017; 58(1): 117–122. DOI: 10.2967/jnumed.116.178665. PMID: 27493269.
- Cannon R.E., Peart J.C., Hawkins B.T. et al. Targeting blood–brain barrier sphingolipid signaling reduces basal P-glycoprotein activity and improves drug

delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(39): 15930–15935. DOI: 10.1073/pnas.1203534109. PMID: 22949658.
23. O'Brien F.E., Dinan T.G., Griffin B.T. et al. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood–brain barrier: clinical significance of *in vitro* and *in vivo* findings. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2): 289–312. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x. PMID: 21718296.
24. Hu M., Liu Z., Lv P. et al. Autophagy and Akt/CREB signalling play an important role in the neuroprotective effect of nimodipine in a rat model of vascular dementia. *Behav Brain Res*. 2017; 325(A): 79–86. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.053. PMID: 27923588.

Информация об авторах

Черных Иван Владимирович — к.б.н., зав. каф. фармацевтической химии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия
Шулькин Алексей Владимирович — к.м.н., доц., доц. каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия
Правкин Сергей Константинович — к.м.н., доц. каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия
Гацанова Мария Валериевна — к.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия
Якушева Елена Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(39): 15930–15935. DOI: 10.1073/pnas.1203534109. PMID: 22949658.
23. O'Brien F.E., Dinan T.G., Griffin B.T. et al. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood–brain barrier: clinical significance of *in vitro* and *in vivo* findings. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2): 289–312. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x. PMID: 21718296.
24. Hu M., Liu Z., Lv P. et al. Autophagy and Akt/CREB signalling play an important role in the neuroprotective effect of nimodipine in a rat model of vascular dementia. *Behav Brain Res*. 2017; 325(A): 79–86. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.053. PMID: 27923588.

Information about the authors

Ivan V. Chernykh — PhD (Biol.), Head, Department of pharmaceutical chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia
Aleksey V. Shchulkin — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia
Sergei K. Pravkin — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia
Maria V. Gatsanoga — PhD (Med.), assistant, Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia
Elena N. Yakusheva — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of pharmacology with the course of pharmacy, Faculty of postgraduate education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Сравнение результатов хирургического и консервативного лечения больных с супратенториальными гипертензивными внутримозговыми гематомами. Новый взгляд на известные ранее рандомизированные исследования

И.М. Годков¹, В.Г. Дашьян^{1,2}

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Геморрагический инсульт является медицинской и социальной проблемой — частота случаев составляет 15–35 на 100 тыс. населения в год. Он характеризуется высокой летальностью (до 53% в течение первого года) и инвалидизацией больных: большинство выживших пациентов имеют стойкие неврологические расстройства, а около 20% из них нуждаются в постоянной посторонней помощи.

Преимущества хирургического или консервативного лечения больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами (ВМГ) супратенториальной локализации являются предметом дискуссии. Данный обзор литературы выполнен на основании 12 доступных в открытых источниках работ проспективных рандомизированных исследований, посвящённых сравнению результатов консервативного и хирургического лечения больных с супратенториальными ВМГ, которые продемонстрировали противоречивые результаты.

По результатам анализа всех работ можно сделать выводы о том, что хирургическое лечение имеет преимущество при выполнении операции в ранние сроки (в течение 12–72 ч) у больных с уровнем бодрствования 9–12 баллов по шкале комы Глазго. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз эффективны при ВМГ базальных ядер, открытая хирургия и эндоскопическая аспирация — при ВМГ субкортикальной локализации. При субкортикальных ВМГ объемом 20–80 см³ хирургическое лечение позволяло улучшить функциональные исходы, при ВМГ более 50 см³ — способствовало уменьшению летальности.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; супратенториальные внутримозговые гематомы; проспективные исследования; рандомизированные исследования; хирургическое лечение; консервативное лечение.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского».
E-mail: v485@bk.ru. Дашьян В.Г.

Для цитирования: Годков И.М., Дашьян В.Г. Сравнение результатов хирургического и консервативного лечения больных с супратенториальными гипертензивными внутримозговыми гематомами. Новый взгляд на известные ранее рандомизированные исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(1): 71–79.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.9

Поступила 29.05.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Comparing the results of surgical and conservative treatment of patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage. A new look at previously known randomized studies

Ivan M. Godkov¹, Vladimir G. Dashyan^{1,2}

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Hemorrhagic stroke is a medical and social problem, with an incidence of 15–35 per 100 000 people per year. It is characterized by high patient mortality (up to 53% in the first year) and disability, with most of the surviving patients having persistent neurological deficits and about 20% of them requiring continuous assistance.

The advantages of surgical or conservative treatment of patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage (ICH) are still under discussion. This literature review is based on 12 open-source articles on prospective randomized trials comparing conservative and surgical treatment results in patients with supratentorial ICH, which demonstrate contradictory results.

Based on an analysis of all the works, we can conclude that surgical treatment has an advantage when performed early (within 12–72 hours) in patients whose level of consciousness is 9–12 points on the Glasgow Coma Scale. Needle aspiration and local fibrinolysis are effective for basal ganglia ICH, while open surgery and endoscopic aspiration are effective in subcortical ICH. For subcortical ICHs that are 20–80 cm³ in size, surgical treatment improved functional outcomes, while in ICHs larger than 50 cm³, it helped to reduce mortality.

Keywords: hemorrhagic stroke; supratentorial intracerebral hemorrhage prospective studies; randomized studies; surgical treatment; conservative treatment.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 129010, Russia, Moscow, Bol'shaya Sukharevskaya str., 3. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. E-mail: v485@bk.ru. Dashyan V.G.

For citation: Godkov I.M., Dashyan V.G. [Comparing the results of surgical and conservative treatment of patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage. A new look at previously known randomized studies]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 71–79. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.9

Received 29.05.2020 / Accepted 15.12.2020

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения, в том числе лиц трудоспособного возраста. На долю геморрагического инсульта (ГИ) приходится около 10–20% ОНМК, частота ГИ составляет 15–35 случаев на 100 тыс. населения в год. Одной из ведущих причин этого является увеличение продолжительности жизни и числа лиц пожилого возраста [1, 2]. ГИ характеризуется высокой летальностью. За первые 48 ч от момента ГИ умирает 24% больных, в течение 30 дней — 43%, в течение первого года после кровоизлияния — 53% [3]. Большинство выживших пациентов (около 75%) имеют стойкие неврологические расстройства, не могут вернуться к прежней работе, а около 20% из них нуждаются в постоянной посторонней помощи [1].

Преимущество хирургического или консервативного лечения больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами (ВМГ) супратенториальной локализации является предметом обсуждения. Проведённые ранее фундаментальные исследования раскрыли механизмы и сроки развития перифокального отека, токсический эффект ВМГ, морфологические изменения в окружающем веществе мозга и возможность предотвращения развития отека при раннем удалении внутримозговых кровоизлияний [1, 4–8].

Относительно объемов ВМГ известно, что ВМГ супратенториальной локализации объемом более 20 см³ приводит к угнетению уровня бодрствования, ВМГ объемом более 50 см³ угрожает развитием значительного отека, дислокации, вклинения мозга и летального исхода [9]. В ряде одноцентровых исследований показано, что есть возможность достижения большого количества благоприятных функциональных исходов и уменьшения летальности до 0–13% при выборе активной хирургической тактики [8, 10–12]. Несмотря на это, предметом дискуссии остается целесообразность хирургического лечения больных с супратенториальными гипертензивными ВМГ.

Проведено 15 проспективных рандомизированных исследований, посвящённых сравнению результатов консервативного и хирургического лечения больных с супратенториальными ВМГ. Они показали противоречивые результаты: в одних было обнаружено преимущество консервативного лечения [13, 14], в других — хирургического [15–20], в остальных — отсутствие различий в исходах при том и другом подходе [21–24]. Цель данной работы — провести анализ 12 из этих 15 работ, опубликованных в открытых источниках [13–24].

Первое рандомизированное исследование, посвященное сравнению результатов хирургии и консервативной те-

рапии, было проведено английскими исследователями W. McKissock и соавт. в 1961 г. [13]. Исследование включало 180 больных с ГИ (89 оперированы, 91 проведено медикаментозное лечение) и продемонстрировало разочарывающую статистику: после медикаментозной терапии, по сравнению с хирургическим лечением, благоприятные исходы встречались на 14% чаще, а летальность была на 14% ниже. Точные данные были следующими. После медикаментозной терапии хорошие исходы отмечали у 34% больных, 15% больных остались тяжелыми инвалидами, умер 51% больных. После хирургического лечения благоприятные исходы были у 20% пациентов, тяжелая инвалидизация — у 15%, летальные исходы — у 65%. При глубоких ВМГ с поражением внутренней капсулы летальность достигала 93%. Таким образом, терапевтический подход на том этапе развития методов диагностики и хирургии был более оправданным. Действительно, выбор хирургической тактики основывался на клинической картине заболевания и косвенных признаках ВМГ по данным церебральной ангиографии, техническое обеспечение операции заключалось в использовании налобного осветителя и лупы. Полученные результаты понятны, и в настоящее время указанная статья представляет, скорее, исторический интерес.

Вторым в хронологическом порядке и одним из лучших по дизайну стало одноцентровое проспективное рандомизированное исследование L.M. Auer и соавт. [16], целью которого было сравнение результатов консервативной терапии и эндоскопической хирургии ГИ. В исследование были включены 100 больных, по 50 пациентов распределено в группы консервативного и хирургического лечения методом случайной выборки. Критериями включения больных послужили возраст 30–80 лет, субкортикальная, путаменальная или таламическая локализация ВМГ объемом более 10 см³, вызывающая значимый очаговый неврологический дефицит или угнетение бодрствования. Операции выполняли в течение первых 48 ч после кровоизлияния.

При сравнении исходов через 6 мес было обнаружено, что хирургия позволяет снизить количество летальных исходов: в хирургической группе умерло 42% пациентов, в терапевтической — 70%. Лучшие исходы после хирургического лечения были достигнуты преимущественно за счет уменьшения летальности у больных с ВМГ субкортикальной локализации: после удаления ВМГ летальность составила 30%, после терапии — 70%. Исходы не зависели от метода лечения при ВМГ базальных ядер. При объеме ВМГ до 50 см³ хирургия позволяла улучшить функциональные исходы, при объеме ВМГ более 50 см³ способствовала уменьшению летальности. Помимо этого, было установлено, что улучшение исходов после удаления ВМГ получают пациенты с угнетением бодрствования до оглушения или сопора, а в коме пациенты имеют одинаковые результаты при обоих видах лечения.

S. Juvela и соавт. (1989) провели одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, включающее 52 больных с супратенториальными ВМГ [14]. Пациенты были разделены на 2 группы по 26 больных. Средний объем ВМГ в группе, получавшей консервативное лечение, составил $56,2 \pm 24,9$ см³, в группе, получавшей хирургическое лечение, — $66,7 \pm 35,6$ см³. Открытые операции проводили в первые 48 ч. При исходной рандомизации обращает на себя внимание то, что средний балл по шкале комы Глазго (ШКГ) [25] в группе консервативной терапии составил 12 (5–14) баллов, в группе с хирургическим лечением —

9 (4–14) баллов. Двенадцать (46%) из 26 оперированных пациентов перед операцией находились в коме.

Исходы оценивали через 6 мес. Общая летальность составила 42%, в группе, получавшей хирургическое лечение, — 46%, в группе, получавшей консервативное лечение, — 38%. Функциональные исходы были значительно лучше в группе терапии: функционально независимыми были 31% пациентов (в группе хирургии — только 7%). Проведя статистический анализ, авторы пришли к выводу, что хирургия не имеет преимуществ перед консервативным лечением больных с супратенториальными ВМГ.

Очевидно, на результаты хирургии не могло не повлиять то, что практически половина из оперированных пациентов перед операцией находилась в коме в среднем 18 ± 17 ч. На наш взгляд, в исследовании была выявлена важная тенденция, не нашедшая места в заключении статьи, но ставшая важной в последующих работах: больные с уровнем бодрствования 7–10 баллов чаще выживали после хирургического лечения: после операций выжили все 4 пациента, после медикаментозного — лишь 1 (20%) из 5 пациентов.

H.N. Batjer и соавт. (1990) в одноцентровом рандомизированном исследовании сравнивали результаты лечения больных с путаменальными ВМГ [21]. Путем рандомизации 21 пациента распределили на 3 группы: консервативного лечения ($n = 9$), консервативного лечения с инвазивным измерением внутричерепного давления ($n = 4$) и хирургического лечения ($n = 8$). В группе хирургического лечения больным выполняли открытые операции с использованием микрохирургической техники и трансильвиева доступа к гематоме. Критериями включения больных в исследование были линейный размер путаменальной ВМГ > 3 см и срок госпитализации в течение 24 ч от момента кровоизлияния. Срок проведения операций и объем ВМГ авторами не уточняется. Исходы оценивали через 6 мес. Набор больных в группы проходил медленно, исследование длилось 6 лет.

По результатам анализа ни один пациент не вернулся к функциональной независимости, которую имел до кровоизлияния. Из 9 больных, леченных консервативно, умерло или находилось в вегетативном состоянии 7 (78%) пациентов. Из 8 оперированных больных 4 (50%) умерли, 2 (25%) остались инвалидами с грубыми неврологическими дисфункциями, 2 (25%) имели умеренные неврологические расстройства и были функционально независимы.

Авторы посчитали дальнейшее исследование нецелесообразным и прекратили его досрочно ввиду отсутствия, с их точки зрения, разницы в исходах, независимо от метода лечения. Вместе с тем, на наш взгляд, полученные данные, напротив, свидетельствуют о преимуществах активной хирургической тактики: хирургия позволила и уменьшить летальность, и улучшить функциональные исходы. Возможно, при продолжении работы на большей выборке удалось бы обнаружить статистически значимые различия в исходах.

Одноцентровое рандомизированное исследование L.V. Morgenstern и соавт., направленное на сравнение исходов после ранних открытых операций (в течение первых 12 ч от момента кровоизлияния) и консервативного лечения, опубликовано в 1998 г. [15]. Пациентов разделили на 2 равные группы по 17 человек. Критерии включения в исследование: супратенториальная ВМГ 10 см³ и более, выражен-

ные неврологические нарушения (парез конечностей ниже 3 баллов), уровень бодрствования по ШКГ — 5–15 баллов.

Медиана уровня бодрствования по ШКГ в консервативной группе была 10 баллов, в хирургической — 11 баллов. Средний объем ВМГ в хирургической группе составил 49 см³, в консервативной — 44 см³.

Результаты показали следующую разницу в частоте летальных исходов: через 1 мес летальность в консервативной группе составила 23,5%, в хирургической — 5,9%; через 6 мес в консервативной группе — 23,5%, в хирургической — 18,9% (статистической разницы в исходах через 3 мес уже не обнаружено). Функциональные исходы в группах статистически не различались, но найдена тенденция лучших функциональных исходов в хирургической группе. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в исходах, оцененных через 3 мес, на наш взгляд, разница в исходах очевидна и при большей выборке была бы подтверждена методами доказательной статистики. Принципиально авторами было показано, что ранняя операция позволяет оказать значительное влияние на течение острого периода после кровоизлияния и на ранние исходы. К сожалению, небольшие группы больных не позволили выявить тенденции относительно исходов в зависимости от локализации ВМГ и их объема.

M. Zuccarello и соавт. (1999) представили рандомизированное исследование, проведенное одним университетом на базе двух нейрохирургических клиник [23]. Пациентов рандомизировали на группы медикаментозного и хирургического лечения. Условия включения пациентов: возраст >18 лет, супратенториальные ВМГ объемом >10 см³, очаговые симптомы и угнетение бодрствования, рандомизация в течение 24 ч от момента кровоизлияния, операция в течение 3 ч после рандомизации. Исключали из исследования больных с уровнем бодрствования по ШКГ <5 баллов.

В хирургическую группу вошли 9 больных, в консервативную — 11. Медианы объемов ВМГ составили 35 см³ в хирургической группе и 30 см³ — в консервативной. У 10 пациентов ВМГ были лобарной локализации, у 11 они располагались в базальных ядрах, гематомы разной локализации были практически поровну разделены между двумя группами больных. Хирургическая операция состояла в краниотомии и открытом удалении ВМГ у 5 больных с лобарными ВМГ, в пункционной аспирации у 4 больных с ВМГ базальных ядер. В послеоперационном периоде больным после пункционной аспирации ВМГ проводили локальный фибринолиз ступков до того, как удавалось уменьшить объем ВМГ на 80% от исходного. Важно отметить, что из 11 больных группы консервативного лечения у 3 (27%) ставили вентрикулярные дренажи, а 1 больного, у которого развивалась отрицательная динамика, на 4-е сутки оперировали (выполнили краниотомию, удаление ВМГ). После операции больного оставили в группе консервативного лечения. Таким образом, дизайн в ходе исследования претерпел небольшие изменения.

Операции больным были проведены в ранние сроки: пациенты были госпитализированы в среднем в течение 3 ч, а оперированы — в течение 8,5 ч от момента кровоизлияния. По результатам КТ, выполненной через 24 ч, у больных после открытой операции остаточный объем ВМГ составил 24%, у больных после пункционной аспирации — 66%, у пациентов из группы консервативного лечения объем увеличился (медиана объема ВМГ 43 см³).

Исходы оценивали через 3 мес по шкале исходов Глазго (ШИГ) [26]. Благоприятные исходы (ШИГ > 3) были в 56% случаях в группе хирургического лечения (летальность 22%) и в 36% — в группе консервативного лечения (летальность 27%). Хотя статистически значимой разницы в исходах не получено, очевидно, что летальность между группами различается на 20% и вопрос о статистической значимости — это, скорее, вопрос малого количества больных для доказательной базы, но не отсутствие разницы в результатах. Таким образом, в исследовании удалось отметить лишь тенденцию достижения лучших исходов у больных, которых оперировали. Примечательно, что в группе оперированных путём пункционной аспирации ВМГ (4 больных) все пациенты выжили.

O.P.M. Teernstra и соавт. (2003) провели проспективное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 13 нейрохирургических центров [24]. В исследование был включен 71 пациент, пациенты были рандомизированы на получающих консервативную терапию ($n = 35$) и пункционную аспирацию с последующим локальным фибринолизом ступков крови ($n = 36$). Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 45 лет, уровень бодрствования по ШКГ 4 балла и более, объем ВМГ > 10 см³, ранняя операция (в пределах 72 ч от момента инсульта). Пациенты были равномерно распределены по тяжести состояния, объёму и локализации ВМГ в обеих группах. Однако критерии включения пациентов в исследование были таковы, что в последующем пришлось сравнивать группы пациентов с уровнем бодрствования 4–15 баллов и с ВМГ объемом 11–132 см³. Локализация ВМГ также не учитывалась — могли быть оперированы пациенты с путамеальными, таламическими и субкортикальными ВМГ. Уровень бодрствования больных в консервативной группе соответствовал 6–14 баллам по ШКГ (средний балл 10), в хирургической — 4–15 баллам (средний балл 9,5). Объемы ВМГ значительно варьировали в обеих группах: 11–132 см³ в консервативной (в среднем 52 см³) и 11–128 см³ в хирургической (в среднем 66 см³).

В работе сравнивали объём ВМГ через 1 нед после начала лечения. Было обнаружено, что в группе оперированных пациентов объём ВМГ в среднем уменьшился на 18 см³ (в среднем на 34%), в группе консервативной терапии — на 7 см³ (в процентах результат не представлен).

Разницы в уровне летальности и функциональных исходов через 6 мес не обнаружено. На наш взгляд, проблема отсутствия эффекта от удаления ВМГ могла заключаться в малой радикальности удаления ВМГ (возможно, при сравнении объема ВМГ после хирургии и терапии разница также не была бы обнаружена) и включении в исследование очень широкой группы больных как по локализации ВМГ, так и по показателям уровня бодрствования и объема ВМГ. Практически очевидно, что пациентам с уровнем бодрствования 4–6 баллов по ШКГ с объемом ВМГ 10 см³ или >80 см³ операция редко приносит пользу, и включение больных с такими показателями лишь уменьшает точность исследования.

N. Hattori и соавт. (2004) провели проспективное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 5 нейрохирургических центров [18]. Пациенты с путамеальными ВМГ с уровнем бодрствования оглушенно-сопор были рандомизированы на группы консервативного и хирургического лечения. Тип операции — пункционная аспирация ВМГ. Условия включения пациентов в исследо-

вание: возраст 35–85 лет, начало лечения — через 24 ч после инсульта во избежание рецидива ВМГ.

В исследовании приняли участие 242 пациента, по 121 больному распределили в каждую группу. Средний возраст больных в группе консервативного и хирургического лечения составил 61 и 60 лет, средние объемы ВМГ — 40 и 48 см³ соответственно.

Пациентов в зависимости от тяжести состояния разделили на две группы: 2 и 3 степени тяжести по Канава (1980). Данные степени соответствуют уровню бодрствования по ШКГ следующим образом: 2 степень по Канава — 13 баллов, 3 степень по Канава — 10–12 баллов [27].

У оперированных больных результаты были лучше в обеих группах (2 и 3 степени тяжести по Канава) как по количеству благоприятных (функционально независимых) исходов, так и по уровню летальности. У пациентов с тяжестью состояния 2 степени благоприятных исходов было 53% после хирургии и 40% — после терапии, летальность после хирургии составила 4,3%, после терапии — 11,4%. У пациентов с тяжестью состояния 3 степени было 47% благоприятных исходов после хирургии, 22% после терапии, летальных исходов после хирургии было 12%, после терапии — 24%. Таким образом, установлено различие в количестве и благоприятных, и летальных исходов в 2 раза в пользу хирургии у более тяжелых больных.

Самым крупным стало мультицентровое проспективное рандомизированное исследование A.D. Mendelow и соавт. (2005) — STICH I [22]. Целью исследования STICH I было оценить преимущества ранней открытой хирургии перед терапией больных с супратенториальными ВМГ. В исследовании, длившемся 8 лет, приняли участие 83 нейрохирургических центра из 27 стран. В исследование включили 1033 пациента, которых методом рандомизации распределили на две группы: 503 пациентам проведены ранние операции, 530 пациентов включены в группу консервативного лечения.

Согласно критериям включения больных в исследование, диагноз и рандомизация должны были быть определены в течение 24 ч после кровоизлияния, у больных должна была быть ВМГ супратенториальной локализации, а клиническая ситуация позволяла считать возможным проведение как терапии, так и хирургического лечения. Помимо этого уровень бодрствования по ШКГ должен был превышать 4 балла, а размер ВМГ — 2 см в диаметре. Гематомы разделили на три вида: лобарные, базальных ядер и смешанные (базальных ядер и белого вещества). Гематомы таламуса и скорлупы не разделяли между собой, а относили к ВМГ базальных ядер. Таким образом, это стало еще одним исследованием, в которое для сравнения были включены абсолютно разные по тяжести состояния больные, с переменными по локализации и объему ВМГ, при отсутствии единой концепции по хирургической технике.

В результате в исследование были включены больные с объемами ВМГ от 4 до 210 см³. По локализации ВМГ были лобарными в 39% случаев в основной группе (в 40% в контрольной), базальных ядер — в 42% случаев в обеих группах, смешанные ВМГ — в 19 и 17% случаев соответственно. Уровень бодрствования на момент рандомизации соответствовал ясному сознанию и умеренному оглушению у 40% пациентов, глубокому оглушению и сопору — у 40%,

в коме было 20% больных. После рандомизации среди пациентов, отнесенных в хирургическую группу, в коме было 24% больных.

Методы хирургии в основной группе: открытое удаление ВМГ (75% случаев), эндоскопическая аспирация (7%), пункционная аспирация и локальный фибринолиз (7%), пункционная аспирация через фрезевое отверстие (8%), другие методы (3%). Применение той или иной методики не зависело от локализации ВМГ, а определялось предпочтением хирурга.

Результаты исследования показали, что исходы через 6 мес одинаковы в обеих группах: благоприятные исходы были у 26% больных из группы хирургического лечения и у 24% больных из группы консервативного лечения, летальные исходы были в 36% наблюдений в группе хирургии и в 37% — в группе терапии. При более детальном сравнении обнаружено улучшение исходов после хирургического вмешательства у больных с лобарными ВМГ на глубине не более 1 см. Закономерно, что в заключении статьи был сделан вывод об отсутствии преимуществ хирургического удаления ВМГ перед консервативным лечением.

Данное исследование получилось самым масштабным, но, на наш взгляд, самым безрезультативным. В попытке наиболее беспристрастно подойти к оценке исходов после терапии и хирургии авторы предложили дизайн исследования, который не позволил сформировать более-менее однородные группы больных. Полученные результаты могли быть обусловлены следующими факторами:

- 1) возраст больных варьировал от 19 до 93 лет;
- 2) исследование не ограничивало хирурга в выборе метода удаления ВМГ в зависимости от ее локализации и, фактически, объема (оперировали ВМГ объемом от 4 до 210 см³). Как уточняют сами авторы, при ВМГ таламуса больных иногда оперировали микрохирургическим методом, что не могло не сопровождаться определенной травматичностью операции. Вызывает сомнение целесообразность операции при ВМГ объемом до 10 см³ и более 100 см³ вне зависимости от локализации;
- 3) в исследовании не учитывали контрольные компьютерные томограммы после операции. В результате, отмечали лишь факт проведения операции, без оценки ее радикальности и хирургических осложнений;
- 4) исследование допускало, что после рандомизации, при ухудшении состояния, больных из группы терапии будут оперировать. И действительно, 140 пациентам из 530 больных группы терапевтического лечения выполнили операции по удалению ВМГ. Вероятно, хирургическое удаление гематомы повлияло на исходы у этой подгруппы больных. Также возникает вопрос, корректно ли сравнивать группы хирургически и консервативно леченных больных, если из терапевтической группы все же были оперированы 26% больных?
- 5) статистический анализ в представленном виде не позволяет сделать объективные выводы об эффективности хирургии в зависимости от тяжести состояния больных до операции, объема и локализации ВМГ. Авторы провели лишь грубое сравнение между больными с ВМГ до 50 см³ и более 50 см³, лобарной локализации и ВМГ базальных ганглиев, объединив в одну группу и путанемальные, и таламические ВМГ. Более детального сравнения в зависимости от объема и локализации ВМГ проведено не было.

Вместе с тем из статистических данных, которые не попали в резюме и мало обсуждаются в тексте самой статьи, видны важные тенденции: хирургия позволяет улучшить исходы у пациентов с уровнем бодрствования до операции 9–12 баллов по ШКГ, при умеренном очаговом неврологическом дефиците, при лобарных ВМГ и при объёме ВМГ до 50 см³. Таким образом, выводы данной работы оставляют вопросы и широкое поле для дальнейших исследований.

G. Pantazis и соавт. (2006) провели одно из лучших по дизайну проспективных рандомизированных исследований [17]. Целью работы стало сравнение ранней открытой хирургии (в течение 8 ч) и терапии латеральных (только субкортикальных и путаменальных) ВМГ объемом более 30 см³. В исследование включили 108 больных: по 54 пациента в группы консервативного и хирургического лечения. Средний возраст больных составил 61 год. С путаменальными ВМГ было 64% больных, с лобарными — 36%. Уровень бодрствования не был ограничением при включении в исследование, варьировал от 3 до 14 баллов по ШКГ и в среднем составил в обеих группах 9 баллов. В обеих группах объёмы ВМГ были распределены практически поровну: ВМГ 30–80 см³ в группе терапии были у 20 больных, в группе хирургии — у 19, ВМГ более 80 см³ в группе консервативного лечения были у 34 пациентов, в группе хирургического лечения — у 35.

Операция состояла в краниотомии и микрохирургическом удалении ВМГ. Всем больным с ШКГ 8 и менее устанавливали датчик внутричерепного давления. Исходы оценивали по ШИГ через 1 год.

После хирургического лечения летальность составила 48%, после консервативного — 57%. При этом благоприятных функциональных исходов (ШИГ > 3) было в 3,5 раза больше в группе хирургии (33%), чем в группе терапии (9%).

На следующей стадии анализа оценивали исходы у больных с 3–7 и 8–14 баллами по ШКГ. Установлено, что у пациентов с уровнем бодрствования по ШКГ < 8 баллов перед операцией хирургическое лечение не влияло на уровень летальности и исходы в целом. У пациентов с уровнем бодрствования по ШКГ > 7 баллов летальность значимо не различалась у пациентов групп хирургического и консервативного лечения, но благоприятных исходов (ШИГ > 3) было 72% в группе хирургии и только 21% — в группе терапии.

Хирургическое лечение при ВМГ объемом 30–80 см³ позволяло улучшить функциональные исходы, но не влияло на количество летальных исходов. При объеме ВМГ > 80 см³ исходы не зависели от метода лечения.

W. Wang и соавт. (2009) представили мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование: сравнение результатов пункционной аспирации и консервативной терапии ВМГ базальных ядер объемом 25–40 см³ [19]. В исследовании приняли участие 42 госпитала Китая, в него было включено 377 больных (195 оперированы, 182 получали консервативное лечение).

Критерии включения пациентов: возможность проведения ранней операции (в течение 72 ч), возраст 40–75 лет, уровень бодрствования по ШКГ > 8 баллов, сила мышц парализованных конечностей 0–3 балла. Хирургическое лечение подразумевало пункционную аспирацию ВМГ с последующим проведением локального фибринолиза в те-

чение 3–5 дней. Нейрохирурги, проводившие операции, обладали опытом проведения не менее 30 подобных хирургических вмешательств за последние 2 года. Исходы оценивали дважды: через 2 нед и 3 мес.

В результате операции были выполнены больным в сроки 4–72 ч от момента инсульта. Через 2 нед и через 3 мес результаты хирургического лечения превосходили результаты консервативного лечения, прежде всего по количеству благоприятных функциональных исходов: отличных исходов в группе хирургии было 12%, в группе терапии — 6%, разница была статистически значимой. Летальность была несколько ниже в группе хирургии, но статистически это было незначимо: через 2 нед после операции умерло 5,6% пациентов, после терапии — 7,7%, через 3 мес летальность составила 6,7 и 8,8% соответственно.

Полученные хорошие результаты хирургического лечения можно объяснить выбором миниинвазивного метода для удаления глубоких ВМГ и ранним сроком операции. Действительно, ВМГ объемом < 40 см³ не вызывают значительного подъёма внутричерепного давления, выраженного отёка и дислокации мозга. При этом сроки до наступления 4-х суток позволяют удалить ВМГ до момента наступления необратимых изменений вещества мозга в перифокальной зоне. По всей видимости, в данном исследовании был достигнут хороший баланс между ранним сроком операции, отбором пациентов в соответствии с современными взглядами на показания к операции, небольшим объёмом ВМГ и выбранной хирургической методикой.

Результаты, полученные в исследованиях G. Pantazis и соавт. (2006) и W. Wang соавт. (2009) [17, 19], имеют большое практическое значение, т.к. не только демонстрируют возможность получения лучших результатов хирургического лечения, но более конкретно определяют объёмы и локализацию ВМГ, при которых возможно ожидать перспектив от хирургического вмешательства.

Исследование STICH II [20], результаты которого были опубликованы в 2013 г., стало продолжением исследования STICH I, в котором была обнаружена тенденция к лучшим исходам после удаления субкортикальных ВМГ, расположенных на глубине до 1 см. В STICH II изучали исходы после консервативного и хирургического лечения больных с субкортикальными ВМГ, расположенными на глубине не более 1 см от поверхности мозга. В нём приняли участие 78 нейрохирургических центров из 27 стран, в исследование был включен 601 пациент, из которых 307 оперировали, 294 лечили консервативно. Критерии включения пациентов в исследование: объём ВМГ 10–100 см³, лобарная (субкортикальная) локализация ВМГ, глубина залегания ВМГ не более 1 см от коры мозга, рандомизация проведена в течение 48 ч, а операция — в течение 12 ч от момента рандомизации.

Средний объём ВМГ составил 36 см³. В 99% случаев операции включали краниотомию и микрохирургическое удаление ВМГ. Миниинвазивная хирургия была проведена в 1% случаев. Из 294 больных, рандомизированных на консервативное лечение, у 62 (21%) больных после рандомизации отмечалась отрицательная динамика, и в итоге они были прооперированы. У этих больных, которым всё же потребовалась операция, объём ВМГ был больше, чем у больных, леченных консервативно до конца (54 против 32 см³), а уровень бодрствования в среднем составлял 13 баллов по ШКГ (у леченных консервативно до конца — 14 баллов).

Результаты исследования показали, что через 2 нед после операции или начала терапии исходы были лучше у оперированных больных: летальность составила 5% (в контрольной группе — 10%), к этому моменту было выписано 40% больных (в контрольной группе — 34%). Через 6 мес в группе оперированных летальность составила 18% (в контрольной группе — 24%), благоприятные исходы наступили в 41% случаев (в контрольной группе — в 38%). При анализе обнаружено, что наибольший эффект от хирургии получают пациенты с менее благоприятным прогнозом на момент принятия решения о лечебной тактике. В то же время пациентам с благоприятным прогнозом хирургическое лечение не позволяет улучшить исходы. В целом, авторы сделали заключение о безопасности ранней хирургии в лечении больных с ГИ и эффективности хирургического метода при субкортикальной локализации ВМГ.

На тот момент, когда проводилось исследование STICH II, оно решало важную задачу по оценке влияния хирургии на исходы у больных с субкортикальными ВМГ в целом. STICH II стало 15-м рандомизированным исследованием, после которого общее количество анализированных случаев составило 3366. При анализе всех клинических наблюдений, несмотря на отсутствие единства в сроках операций, в показаниях к операциям, дизайне исследований и оценке исходов, хирургический метод показал лучшие результаты по сравнению с консервативным лечением [28].

Заключение

До настоящего времени проведено 15 проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты консервативного и хирургического лечения больных с гипертензивными ВМГ. В большинстве исследований хирургическое лечение подразумевало только открытую операцию [13–15, 17, 20, 21], реже — пункционную аспирацию ВМГ и локальный фибринолиз [18, 19, 24] либо разные методы [22, 23]. Результаты эндоскопической хирургии подробно анализировали лишь в одной работе [16]. Большая часть исследований показала статистически значимое преимущество [15–17, 19] или тенденцию улучшения исходов после хирургического удаления ВМГ [20, 23]. Ряд исследований продемонстрировал отсутствие различий в исходах [22, 24] или даже преимущество консервативного лечения [13, 14], однако дизайн данных работ оставляет много вопросов. В работах, не показавших разницы в зависимости от метода лечения или продемонстрировавших лучшие результаты при консерватив-

ном лечении, обычно не брали в расчет локализацию ВМГ относительно внутренней капсулы, объём ВМГ варьировали в широких пределах (от 10 до 130–210 см³), наличие и объём вентрикулярного кровоизлияния не учитывали, пациенты имели уровень бодрствования от глубокой комы до ясного сознания, а методы хирургического вмешательства порой определялись в зависимости от предпочтений хирурга и не всегда могли соответствовать локализации ВМГ [13, 14, 22, 24].

На наш взгляд, большего доверия заслуживают результаты тех исследований, в которых были строгие критерии отбора для рандомизации больных: умеренный объём ВМГ, определённая локализация ВМГ, тяжесть состояния больных, свидетельствующая о потенциальной возможности восстановления пациента, и применён один из возможных хирургических методов [16–20].

По результатам анализа всех работ можно сделать выводы о том, что хирургическое лечение имеет преимущество при выполнении операции в ранние сроки (в течение 12–72 ч) [15, 18, 19] у больных с уровнем бодрствования 9–12 баллов по ШКГ [14, 16–18, 22]. У больных в коме исходы не зависят от метода лечения [16–18, 22]. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз эффективны при ВМГ базальных ядер [18, 19], открытая хирургия и эндоскопическая аспирация — при ВМГ субкортикальной локализации [16, 20]. Эффективность открытой хирургии путаменальных ВМГ в рандомизированных исследованиях не доказана ввиду небольшого количества наблюдений, однако прослеживается чёткая тенденция улучшения функциональных исходов после хирургических вмешательств [17, 21]. При субкортикальных ВМГ объёмом 20–80 см³ хирургическое лечение позволяло улучшить функциональные исходы [16, 17, 20], при ВМГ более 50 см³ удаление гематомы также уменьшало летальность [16].

По всей видимости, в ближайшее время станут актуальными проспективные рандомизированные исследования, посвящённые сравнению результатов консервативной терапии и минимально инвазивной хирургии гипертензивных ВМГ: эндоскопической аспирации, локального фибринолиза и их комбинированного применения при отборе в исследование больных с учётом факторов риска и строгих показаний к операции. Это позволит увидеть новые перспективы хирургии ГИ и, в том числе, глубинно расположенных ВМГ.

Список литературы

1. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Буров С.А., Петриков С.С. Хирургия геморрагического инсульта. М., 2012. 336 с.
2. Schmidek H.H., Roberts D.W. (eds.) Schmidek&Sweet Neurosurgical Techniques: indications, methods, and results. Philadelphia, 2005.
3. Franke C.L., van Swieten J.C., Algra A., van Gjin J. Prognostic factors in patients with intracerebral hematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 653–657. DOI: 10.1136/jnnp.55.8.653. PMID: 1527534.
4. Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М., 1975. 256 с.
5. Lee K.R., Colon G.P., Betz A.L. et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg*. 1996; 84: 91–96. DOI: 10.3171/jns.1996.84.1.0091. PMID: 8613842.
6. Lee K.R., Kawai N., Kim S. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg*. 1997; 86: 272–278. DOI: 10.3171/jns.1997.86.2.0272. PMID: 9010429.
7. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from

References

1. Krylov V.V., Dashyan V.G., Burov S.A., Petrikov S.S. Surgery of hemorrhagic stroke. Moscow, 2012. 336 p. (In Russ.)
2. Schmidek H.H., Roberts D.W. (eds.) Schmidek&Sweet Neurosurgical Techniques: indications, methods, and results. Philadelphia, 2005.
3. Franke C.L., van Swieten J.C., Algra A., van Gjin J. Prognostic factors in patients with intracerebral hematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 653–657. DOI: 10.1136/jnnp.55.8.653. PMID: 1527534.
4. Koltover A.N., Vereschagin N.V., Lyudkovskaya I.G., Morgunov V.A. Pathologic anatomy of cerebrovascular diseases. Moscow, 1975. 256 p. (in Russ.)
5. Lee K.R., Colon G.P., Betz A.L. et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg*. 1996; 84: 91–96. DOI: 10.3171/jns.1996.84.1.0091. PMID: 8613842.
6. Lee K.R., Kawai N., Kim S. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg*. 1997; 86: 272–278. DOI: 10.3171/jns.1997.86.2.0272. PMID: 9010429.
7. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from

- the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116(16): e391–e413. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.183689. PMID: 17938297.
8. Kaneko M., Tanaka K., Shimada T. et al. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J. Neurosurg.* 1983; 58: 838–842. DOI: 10.3171/jns.1983.58.6.0838. PMID: 6854376.
9. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy to use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993; 24(7): 987–993. DOI: 10.1161/01.str.24.7.987. PMID: 8322400.
10. Дашьян В.Г. Хирургическое лечение геморрагического инсульта: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 49 с.
11. Cho D.Y., Chen C.C., Chang C.S. et al. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol.* 2006; 65: 547–555. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.09.032. PMID: 16720167.
12. Nishihara T., Morita A., Teraoka A., Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23(6): 677–683. DOI: 10.1007/s00381-007-0325-6. PMID: 17468874.
13. McKissock W., Richardson A., Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet*. 1961; 2: 221–226.
14. Juvela S., Heiskanen O., Poranen A. et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomised trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg.* 1989; 70(5): 755–758. DOI: 10.3171/jns.1989.70.5.0755. PMID: 2651586.
15. Morgenstern L.B., Frankowski R.F., Shedden P. et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51: 1359–1363. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1359. PMID: 9818860.
16. Auer L.M., Deinsberger W., Neiderkorn K. et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J. Neurosurg.* 1989; 70: 530–535. DOI: 10.3171/jns.1989.70.4.0530. PMID: 2926492.
17. Pantazis G., Tsitsopoulos P., Mihas C. et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol.* 2006; 66: 492–501. DOI: 10.1016/j.surneu.2006.05.054. PMID: 17084196.
18. Hattori N., Katayama Y., Maya Y., Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg.* 2004; 101: 417–420. DOI: 10.3171/jns.2004.101.3.0417. PMID: 15352598.
19. Wang W.Z., Jiang B., Liu H.M. et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke.* 2009; 4: 11–16. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00239.x. PMID: 19236490.
20. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9890): 397–408. Erratum in: *Lancet*. 2013; 382(9890): 396. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1. PMID: 23726393.
21. Batjer H., Reisch J., Allen B. et al. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomised trial. *Arch Neurol.* 1990; 47(10): 1103–6. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530100071015. PMID: 2222242.
22. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9457): 387–397. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X. PMID: 15680453.
23. Zuccarello M., Brott T., Derex L. et al. Early surgical treatment for intracerebral hemorrhage. A randomized feasibility study. *Stroke*. 1999; 30: 1833–1839. DOI: 10.1161/01.str.30.9.1833. PMID: 10471432.
24. Teemstra O.P.M., Evers S.M.A.A., Lodder J. et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke*. 2003; 34: 968–974. DOI: 10.1161/01.STR.0000063367.52044.40. PMID: 12649510.
25. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*. 1974; 2: 81–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
26. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975; 1(7905): 480–484. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.
27. Kanaya H., Yukawa H., Ito Z. et al. Grading and indications for treatment of ICH of basal ganglia (cooperative study in Japan). In: H.W. Pia, C. Langmaid, J. Ziarski (eds.) *Spontaneous Intracerebral Hematomas: Advances in Diagnosis and Therapy*. Berlin, 1980: 268–274.
28. Starke R.M., Komotar R.J., Connolly E.S. A randomized clinical trial and meta-analysis of early surgery vs. initial conservative treatment in patients with spontaneous lobar intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2014; 74(2): N11–N12. DOI: 10.1227/01.neu.0000442974.53712.26. PMID: 24435143.
- the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116(16): e391–e413. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.183689. PMID: 17938297.
8. Kaneko M., Tanaka K., Shimada T. et al. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J. Neurosurg.* 1983; 58: 838–842. DOI: 10.3171/jns.1983.58.6.0838. PMID: 6854376.
9. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy to use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993; 24(7): 987–993. DOI: 10.1161/01.str.24.7.987. PMID: 8322400.
10. Dashyan V.G. [Surgery of hemorrhagic stroke. Abstract med. sci. diss.]. Moscow, 2009. 49 p. (In Russ.)
11. Cho D.Y., Chen C.C., Chang C.S. et al. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol.* 2006; 65: 547–555. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.09.032. PMID: 16720167.
12. Nishihara T., Morita A., Teraoka A., Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23(6): 677–683. DOI: 10.1007/s00381-007-0325-6. PMID: 17468874.
13. McKissock W., Richardson A., Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet*. 1961; 2: 221–226.
14. Juvela S., Heiskanen O., Poranen A. et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomised trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg.* 1989; 70(5): 755–758. DOI: 10.3171/jns.1989.70.5.0755. PMID: 2651586.
15. Morgenstern L.B., Frankowski R.F., Shedden P. et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology*. 1998; 51: 1359–1363. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1359. PMID: 9818860.
16. Auer L.M., Deinsberger W., Neiderkorn K. et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J. Neurosurg.* 1989; 70: 530–535. DOI: 10.3171/jns.1989.70.4.0530. PMID: 2926492.
17. Pantazis G., Tsitsopoulos P., Mihas C. et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol.* 2006; 66: 492–501. DOI: 10.1016/j.surneu.2006.05.054. PMID: 17084196.
18. Hattori N., Katayama Y., Maya Y., Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg.* 2004; 101: 417–420. DOI: 10.3171/jns.2004.101.3.0417. PMID: 15352598.
19. Wang W.Z., Jiang B., Liu H.M. et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke.* 2009; 4: 11–16. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00239.x. PMID: 19236490.
20. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9890): 397–408. Erratum in: *Lancet*. 2013; 382(9890): 396. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1. PMID: 23726393.
21. Batjer H., Reisch J., Allen B. et al. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomised trial. *Arch Neurol.* 1990; 47(10): 1103–6. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530100071015. PMID: 2222242.
22. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9457): 387–397. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X. PMID: 15680453.
23. Zuccarello M., Brott T., Derex L. et al. Early surgical treatment for intracerebral hemorrhage. A randomized feasibility study. *Stroke*. 1999; 30: 1833–1839. DOI: 10.1161/01.str.30.9.1833. PMID: 10471432.
24. Teemstra O.P.M., Evers S.M.A.A., Lodder J. et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke*. 2003; 34: 968–974. DOI: 10.1161/01.STR.0000063367.52044.40. PMID: 12649510.
25. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*. 1974; 2: 81–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
26. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975; 1(7905): 480–484. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.
27. Kanaya H., Yukawa H., Ito Z. et al. Grading and indications for treatment of ICH of basal ganglia (cooperative study in Japan). In: H.W. Pia, C. Langmaid, J. Ziarski (eds.) *Spontaneous Intracerebral Hematomas: Advances in Diagnosis and Therapy*. Berlin, 1980: 268–274.
28. Starke R.M., Komotar R.J., Connolly E.S. A randomized clinical trial and meta-analysis of early surgery vs. initial conservative treatment in patients with spontaneous lobar intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2014; 74(2): N11–N12. DOI: 10.1227/01.neu.0000442974.53712.26. PMID: 24435143.

Информация об авторах

Годков Иван Михайлович — к.м.н., с.н.с. отд. нейрохирургии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8651-9986

Дашьян Владимир Григорьевич — д.м.н., проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; врач-нейрохирург ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5847-9435

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the authors

Ivan M. Godkov — PhD (Med.), senior researcher, Neurosurgical department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8651-9986

Vladimir G. Dashyan — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurosurgery and neuroresuscitation, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia; neurosurgeon, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5847-9435

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Первый опыт использования отечественного стент-ретривера при проведении тромбэкстракции пациентам с ишемическим инсультом в реальной клинической практике

Н.И. Грачев¹, Д.У. Малаев², М.Н. Андреев³, Д.В. Требушат³, Г.И. Сыровнев³, М.А. Лоскутников⁴, Т.М. Вакин⁴,
В.И. Константинов⁴, М.А. Домашенко⁴

¹ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Россия;

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

³ГК «Ангиолайн», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

⁴АНО «Центральная клиническая медико-санитарная часть», Магнитогорск, Россия

Введение. Методика эндоваскулярной тромбэкстракции с помощью стентов-ретриверов (СР) эффективно используется в лечении пациентов с ишемическим инсультом на фоне тромботической окклюзии крупных интрацеребральных артерий.

Целью исследования была оценка способности захвата тромбов широко используемыми зарубежными СР в условиях *in vitro* по сравнению с первым отечественным СР «Grasper» («Ангиолайн»), а также анализ первого опыта использования отечественного СР в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведена сравнительная оценка способности СР «Trevo ProVue» («Stryker»), «Penumbra» («Penumbra Inc.»), «Solitaire» («Medtronic») и «Grasper» («Ангиолайн») к захвату тромба в условиях *in vitro*. Осуществлена клиническая оценка эффективности и безопасности отечественного СР «Grasper» у пациентов с ишемическим инсультом.

Результаты. Разницы в способности к прохождению извитых участков между исследуемыми образцами не установлено, все устройства успешно достигли целевой зоны имплантации без затруднений. Во всех случаях удалось удалить тромб полностью, без признаков его фрагментации во время удаления. Клиническая часть исследования СР «Grasper» продемонстрировала его сопоставимые с СР «Solitaire» показатели восстановления кровотока по интрацеребральным артериям.

Заключение. Полученные результаты исследования *in vitro* демонстрируют сопоставимую эффективность отечественного СР по сравнению с мировыми аналогами. Результаты клинического исследования показывают возможность СР «Grasper» эффективно и безопасно удалять тромбы в реальной клинической практике, однако требуется его дальнейшее изучение на большем количестве наблюдений.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромбэкстракция; стент-ретривер.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: экспериментальная часть: 630559, р.п. Кольцово, ул. Технопарковая, д. 6. ГК «Ангиолайн».

E-mail: m.andreev@angioline.ru. Андреев М.Н.; клиническая часть: 455023, Магнитогорск, ул. Набережная, д. 18. АНО ЦКМСЧ.

E-mail: mdomashenko@gmail.com. Домашенко М.А.

Для цитирования: Грачев Н.И., Малаев Д.У., Андреев М.Н., Требушат Д.В., Сыровнев Г.И., Лоскутников М.А., Вакин Т.М., Константинов В.И., Домашенко М.А. Первый опыт использования отечественного стент-ретривера при проведении тромбэкстракции пациентам с ишемическим инсультом в реальной клинической практике. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(1): 80–88.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.10

Поступила 13.11.2020 / Принята в печать 15.12.2020

The first clinical use of a Russian stent retriever during thrombectomy in patients with ischaemic stroke

Nikita I. Grachev¹, Dastan U. Malaev², Mark N. Andreev³, Dmitry V. Trebushat³, Grigory I. Syrovnev³, Mark A. Loskutnikov⁴, Timofey M. Vakin⁴, Viktor I. Konstantinov⁴, Maksim A. Domashenko⁴

¹Primorsk Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia;

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

³Angioline Group, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia;

⁴Central Clinical Health Unit, Magnitogorsk, Russia

Introduction. Endovascular thrombectomy with stent retrievers (SR) is effectively used to treat patients with ischaemic stroke due to thrombotic occlusion of large intracerebral arteries.

The aim of the study was to evaluate the ability of popular SR made overseas to grab the blood clot in vitro compared with the first Russian SR (Grasper, Angioline), as well as to analyze the first use of this SR in clinical practice.

Materials and methods. A comparative assessment of different SR: Trevo ProVue (Stryker), Penumbra (Penumbra Inc.), Solitaire (Medtronic), and Grasper (Angioline) and their ability to capture a blood clot in vitro was performed. A clinical evaluation of the safety and efficacy of the Grasper SR in patients with ischaemic stroke was conducted.

Results. No difference was found in the ability of the test devices to pass through torturous areas, and all devices successfully reached the target implantation zone without difficulty. The clot could be removed entirely in all cases, with no evidence of fragmentation during removal. Clinical testing of the Grasper SR demonstrated that its performance was comparable to the Solitaire SR in restoring intracerebral blood flow.

Conclusion. The obtained results from the in vitro study demonstrate comparable effectiveness of the Russian SR to its counterparts. The clinical study results show that the Grasper SR can effectively and safely remove blood clots in clinical settings but requires further study on a larger number of subjects.

Keywords: ischaemic stroke; thrombectomy; stent retriever.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: pre-clinical part: 630559, Russia, Koltsovo, Technoparkovaya str. 6. Angioline Group. E-mail: m.andreev@angioline.ru. Andreev M.N.; clinical part: 455023, Russia, Magnitogorsk, Naberezhnaya str., 18/9. Central Clinical Health Unit. E-mail: mdomashenko@gmail.com. Domashenko M.A.

For citation: Grachev N.I., Malaev D.U., Andreev M.N., Trebushat D.V., Syrovnev G.I., Loskutnikov M.A., Vakin T.M., Konstantinov V.I., Domashenko M.A. [The first clinical use of a Russian stent retriever during thrombectomy in patients with ischaemic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 80–88. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.10

Received 13.11.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Инсульт является одной из основных причин инвалидизации и смертности населения во всем мире [1]. Ишемический инсульт (ИИ) составляет почти 80% всех инсультов. Быстрое восстановление кровотока при ИИ спасает зону пенумбры и уменьшает конечную площадь инфаркта. В 2015 г. сразу несколько знаковых рандомизированных исследований продемонстрировали, что механическая тромбэктомия с использованием стент-ретриверов (СР) существенно улучшает функциональные результаты у пациентов с окклюзией крупных церебральных артерий [2–5]. На основе результатов данных исследований были обновлены рекомендации по ведению пациентов с острым ИИ, в которых отдаётся предпочтение механической тромбэкстракции на основе стент-ретриверной технологии у подходящих пациентов [6, 7]. Методика стент-ретриверной тромбэкстракции позволяет в кратчайшие сроки достичь полной ревакуляризации вплоть до полного восстановления неврологических функций [8].

СР состоит из металлической сетки из сплава с памятью формы (никелид титана, Nitinol) в виде незамкнутого цилиндра и связанного с ней толкателя (рис. 1). СР выпуска-

ются в двух номинальных диаметрах: 4 и 6 мм. СР с номинальным диаметром 4 мм совместимы с микрокатетерами с внутренним диаметром не менее 0,53 мм (0,021 дюйма), а СР диаметром 6 мм — с микрокатетерами с внутренним диаметром не менее 0,69 мм (0,027 дюйма).

Основной принцип работы СР заключается в раскрытии его сетки в теле тромба с последующим его извлечением [5]. Хотя основные принципы работы многих типов СР не имеют особых отличий, на сегодняшний день сравнительная ха-

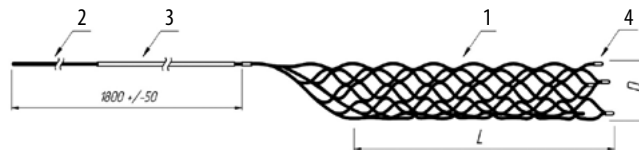


Рис. 1. Общий вид стент-ретривера.

1 — сетка; 2 — толкатель; 3 — проксимальная рентгеноконтрастная метка; 4 — дистальные рентгеноконтрастные метки; D — диаметр сетки, мм; L — длина сетки, мм.

Fig. 1. Overview of the stent retriever.

1 — mesh; 2 — pusher; 3 — proximal radiopaque mark; 4 — distal radiopaque marks; D — mesh diameter, mm; L — mesh length, mm.

рактика их способности захватывать тромбы остаётся неполной. Была проведена серия доклинических исследований отечественного СР с хорошими результатами [8], однако данных клинических исследований нами не обнаружено.

Целью данного исследования была оценка способности захвата тромба зарубежными СР (широко используемыми в клинической практике) в условиях *in vitro* по сравнению с отечественным СР «Grasper» («Ангиолайн»), а также анализ первого опыта использования отечественного СР в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Научно-исследовательская работа включала два этапа. На *первом* этапе проведена сравнительная оценка способности СР к захвату тромба в условиях *in vitro*. Для этого нами были выбраны наиболее часто используемые в России СР разных производителей и разных номинальных диаметров и длины:

- «Trepo ProVue» («Stryker») — 4 × 20 мм;
- «Penumbra» («Penumbra Inc.») — 4,5 × 25 мм;
- «Solitaire» («Medtronic») — 6 × 30 мм;
- первый отечественный СР «Grasper» («Ангиолайн») — 4 × 25 и 6 × 30 мм.

В качестве модели сосуда использовали трубку из поливинилхлорида с внутренним диаметром 4 мм и длиной 30 см.



Рис. 2. Общий вид модели.
Fig. 2. Overview of the model.

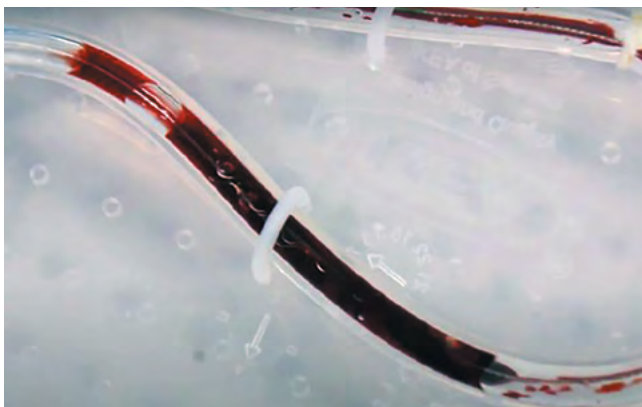


Рис. 3. СР «Grasper» раскрыт в тромбе.
Fig. 3. Grasper SR open in the clot.

Тромб изготавливался из крови животного и представлял собой сгусток 4 мм в диаметре и длиной 15 мм. Формирование тромба выполнялось в пробирке путем выдержки крови в термостате. Время от момента забора крови до формирования тромба составило 4 ч. После введения тромба трубку помещали в контейнер с теплой водой (37°C), температуру измеряли термометром. С помощью специальных креплений на дне контейнера трубку фиксировали в форме буквы S с целью имитации сосудистой извитости (рис. 2).

Проводник заводили через тромб, после заведения микрокатетера проводник удаляли. СР раскрывался в теле тромба путем стягивания микрокатетера при фиксированном положении толкателя СР (рис. 3). Через 2 мин после раскрытия СР всю систему удаляли.

На *втором* этапе проведена клиническая оценка эффективности и безопасности использования отечественного СР «Grasper» у 2 пациентов с острым ИИ (ниже приведены 2 клинических примера).

Результаты

Все устройства успешно прошли извитые участки и достигли целевой зоны имплантации. Во всех случаях удалось удалить тромб полностью без признаков его фрагментации во время удаления (рис. 4).

Клинический пример 1

Пациентка Р., 79 лет поступила в Региональный сосудистый центр АНО «ЦКМСЧ» с жалобами на остро развившуюся слабость в левых руке и ноге.

Из анамнеза: более 20 лет наблюдалась терапевтом по поводу артериальной гипертонии. Постоянная форма фибрилля-

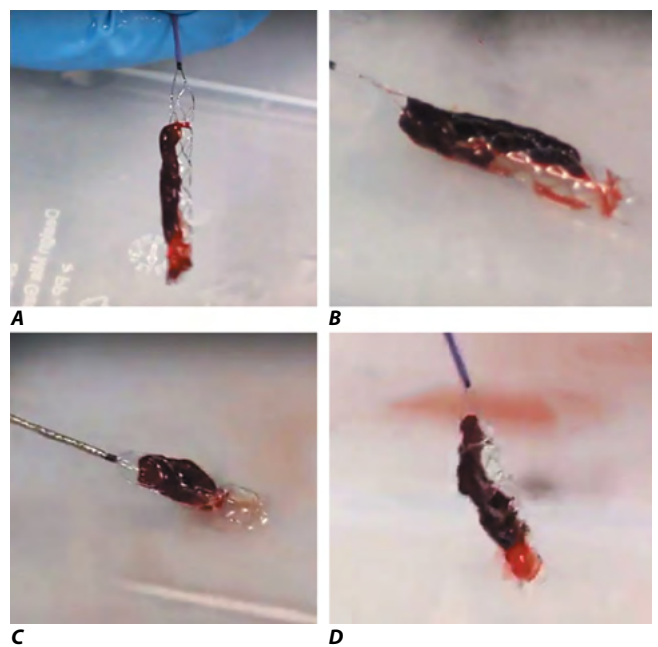


Рис. 4. СР с извлеченными тромбами.
A — «Grasper»; B — «Solitaire»; C — «Penumbra»; D — «Trepo ProVue».
Fig. 4. SR with retrieved clots.
A — Grasper; B — Solitaire; C — Penumbra; D — Trepo ProVue.

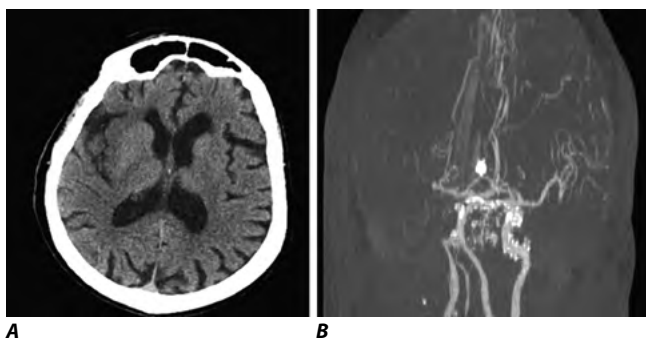


Рис. 5. Результаты нейровизуализации при обследовании пациентки Р.
 А — нативная КТ головного мозга. Умеренные атрофические изменения. Убедительных данных за острое ишемическое поражение вещества головного мозга не выявлено. Данных за внутрисерепное кровоизлияние нет. В — КТ-ангиография. КТ признаки окклюзии М2-сегмента правой СМА.

Fig. 5. Neuroimaging studies of patient R.

А — native brain CT. Moderate atrophy. No convincing evidence of acute ischaemic brain damage. No evidence of intracranial hemorrhage. В — CT angiography. CT signs of occlusion of the M2 segment of the right MCA.

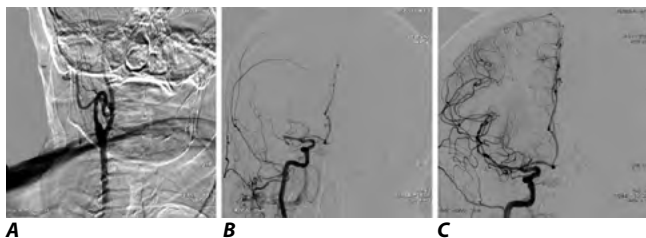


Рис. 6. Дигитальная субтракционная ангиография.

А — кинкинг правой ВСА; В — окклюзия правой СМА (до реканализации); С — восстановление кровотока до уровня реканализации TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction perfusion scale) 2b.

Fig. 6. Digital subtraction angiography.

А — kinking of the right ICA; В — occlusion of the right MCA (before reperfusion); С — restoration of blood flow up to the reperfusion level (TICI 2b).

ции предсердий выявлена 5 лет назад. Принимала гипотензивную терапию, препараты ацетилсалициловой кислоты. Пациентка вела активный образ жизни, полностью обслуживала себя в быту; оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) до развития инсульта 1 балл. Заболела остро, в дневные часы: внезапно развилась слабость в левых конечностях, пациентка упала. Время от дебюта симптомов до госпитализации в стационар составило 285 мин.

При поступлении: состояние тяжелое. Кожные покровы чистые. Дыхание самостоятельное, ритмичное, везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в минуту. Артериальное давление 200/90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 120 в минуту, пульс аритмичный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Мочиспускание не контролирует.

В неврологическом статусе — оглушение; оценка по шкале комы Глазго (ШКГ) 13 баллов. Менингеальные симптомы отрицательные. Со стороны черепных нервов: парез зрения влево, сглаженность левой носогубной складки, дизартрия, снижение глоточного рефлекса. Левосторонняя гемиплегия, рефлекс Бабинского слева, снижение мышечного тонуса слева. Левосторонняя гемигипестезия. Игнорирование левой половины тела. Оценка по шкале инсульта NIHSS 15 баллов, mRS 5 баллов.

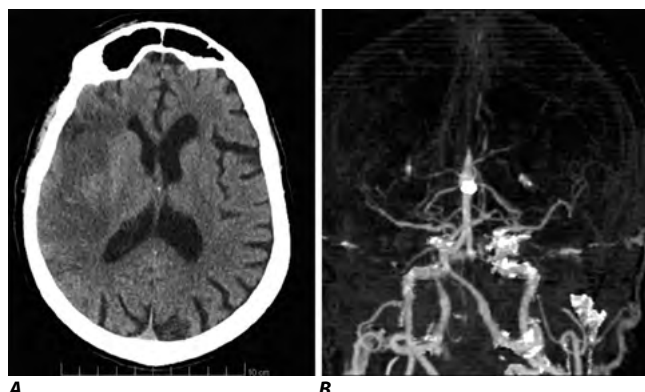


Рис. 7. Контрольная нейровизуализация пациентки Р.

А — нативная КТ головного мозга на 2-е сутки заболевания. Появление зоны ишемии в тенно-височной области правого полушария большого мозга. В — КТ-ангиография на 10-е сутки заболевания. КТ-признаки восстановления кровотока в М2-сегменте правой СМА.

Fig. 7. Follow-up neuroimaging of patient R.

А — native brain CT on day 2 of the disease. The appearance of an ischaemic zone in the temporoparietal region of the right cerebral hemisphere.

В — CT angiography on day 10 of the disease. CT signs of blood flow restoration in the M2 segment of the right MCA.

Пациентке проведен общепринятый для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) комплекс обследований и консультаций¹. По данным нативной компьютерной томографии (КТ) рентгенологических признаков острого ишемического повреждения, а также внутрисерепного кровоизлияния не обнаружено. Оценка по шкале ASPECTS 9 баллов (рис. 5, А). По данным КТ-ангиографии выявлены признаки окклюзии М2-сегмента правой средней мозговой артерии (СМА) (рис. 5, В).

Клинический диагноз: ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА (предварительно — кардиоэмболический подтип по классификации TOAST). Окклюзия М2-сегмента правой СМА. Артериальная гипертония 3 степени. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, постоянная форма мерцательной аритмии. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, функциональный класс 2.

Лечение. Учитывая клиническую картину ОНМК, отсутствие данных за внутрисерепное кровоизлияние по данным КТ головного мозга, КТ-признаки окклюзии правой СМА по данным КТ-ангиографии, время от дебюта очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, отсутствие противопоказаний к выполнению эндоваскулярной реваскуляризации, пациентка доставлена в ангиохирургическую операционную для проведения эндоваскулярного вмешательства (через 330 мин от дебюта симптоматики).

На ангиографии имеется кинкинг (kink-kink) С1-сегмента правой внутренней сонной артерии (ВСА), окклюзия М2-сегмента правой СМА, коллатерализация АСГ 1–2 (рис. 6).

Проводниковый баллонный окклюзионный катетер установлен на уровне kink-kink правой ВСА. Комплекс микрокатетер–микропроводник заведен за зону окклюзии М2-

¹ В соответствии с приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 № 928-Н «О порядке оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК».

сегмента правой СМА. СА «Grasper» 6 × 30 мм установлен push-технологией на уровне окклюзии правой СМА. Произведены 2 тракции, удален темно-красный тромб 5 мм и элемент эмбола. Пройдимость по СМА восстановлена до уровня реканализации ТICI 2b. Сложностей доставки СР при выраженной извитости ВСА не возникло.

При контрольной нейровизуализации (через 24 ч после ИИ) отмечалось появление зоны ишемии в височной области правого полушария головного мозга (рис. 7).

В последующем пациентке проводилась стандартная терапия ИИ, в том числе антитромботическая, гипотензивная, противоаритмическая терапия, комплекс реабилитационных мероприятий. В неврологическом статусе отмечался регресс очаговых неврологических нарушений.

На 10-е сутки состояние оценивалось как удовлетворительное. В неврологическом статусе — в сознании (оценка по ШКГ 15 баллов). Менингеальные симптомы отрицательные. Со стороны черепных нервов: сглаженность левой носогубной складки, дизартрия. Легкий парез левой руки, рефлекс Бабинского слева, легкое повышение мышечного тонуса слева. Левосторонняя гемипарестезия. Анозогнозия. Оценка по NIHSS 5 баллов, mRS 2 балла. Пациентка способна самостоятельно передвигаться в пределах отделения.

На КТ-ангиографии через 10 сут регистрируется стойкое восстановление кровотока в М2-сегменте правой СМА (рис. 7, В), что свидетельствует об эффективной реканализации правой СМА и правильно выбранной тактике антитромботической терапии в послеоперационном периоде.

Клинический пример 2

Пациентка В., 80, лет поступила в Региональный сосудистый центр АНО «ЦКМСЧ» с жалобами на остро развившуюся слабость в левых руке и ноге, нарушение походки.

Из анамнеза: длительное время наблюдалась терапевтом по поводу артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, постоянной формы фибрилляции предсердий. Постоянно принимала гипотензивную терапию, препараты ацетилсалициловой кислоты. Пациентка обслуживала себя в быту, выходила из дома в сопровождении родственников (оценка по mRS до развития инсульта 1 балл). Заболела остро, днем, развилась слабость в левых конечностях и падение. Время от дебюта симптомов до госпитализации в стационар составило 80 мин.

При поступлении: состояние тяжелое. Кожные покровы чистые. Пастозность голеней и стоп. Дыхание самостоятельное, ритмичное, везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в минуту. Артериальное давление 200/100 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 118 в минуту, пульс аритмичный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Мочеиспускание не контролирует.

В неврологическом статусе — оглушение (оценка по ШКГ 12 баллов). На вопросы отвечает односложно. Менингеальные симптомы отрицательные. Со стороны черепных нервов: парез взора влево, сглаженность левой носогубной складки, дизартрия, снижение глоточного рефлекса.

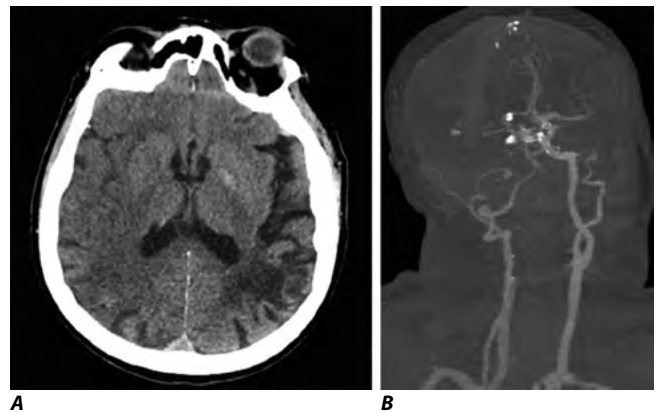


Рис. 8. Результаты нейровизуализации при обследовании пациентки В.
А — нативная КТ головного мозга. Ранние признаки ишемического поражения в правом полушарии большого мозга (сглаженность извилин островка), постинфарктные изменения в левой лобно-височной области. Данных за внутричерепное кровоизлияние нет.
В — КТ-ангиография. КТ-признаки окклюзии правой ВСА и СМА.

Fig. 8. Neuroimaging studies of patient B.
A — native brain CT. Early signs of ischaemic damage in the right cerebral hemisphere (flattening of the insular sulci), post-infarction changes in the left frontotemporal region. No evidence of intracranial hemorrhage.
B — CT angiography. CT signs of right ICA and MCA occlusion.

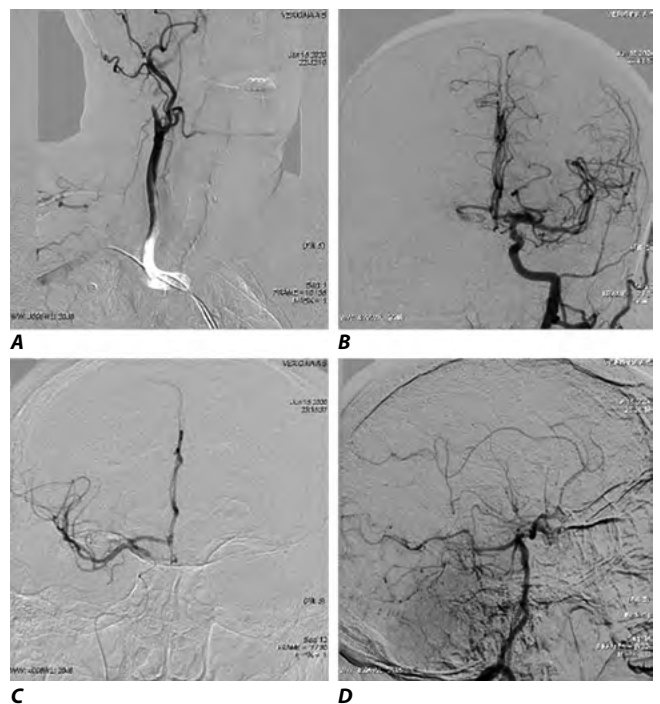


Рис. 9. Дигитальная субтракционная ангиография пациентки В.
А — хроническая окклюзия правой ВСА;
В — L-тромбоз супраклиноидного сегмента правой ВСА (до реканализации);
С — восстановление кровотока по правой СМА до уровня реканализации ТICI 3;
D — адекватный коллатеральный кровоток из вертебрально-базиллярного бассейна с заполнением каротидного бассейна.

Fig. 9. Digital subtraction angiography of patient B.
A — chronic occlusion of the right ICA;
B — L-thrombolysis of the supraclinoid segment of the right ICA (before reperfusion);
C — blood flow restoration along the right MCA to the level of reperfusion (TICI 3);
D — adequate collateral blood flow from the vertebrobasilar territory with filling of the carotid territory.



Рис. 10. Результаты контрольной нейровизуализации пациентки В. Нативная КТ головного мозга на 2-е сутки заболевания. Появление зоны ишемии в лобной, теменной и височной областях правого полушария большого мозга.

Fig. 10. Follow-up neuroimaging of patient B. Native brain CT on day 2 of the disease. Appearance of an ischaemic zone in the frontal, temporal and parietal regions of the right cerebral hemisphere.

Левосторонняя гемиплегия, рефлекс Бабинского слева, снижение мышечного тонуса слева. Левосторонняя гемигипестезия. Игнорирование левой половины тела. Оценка по NIHSS 16 баллов, mRS 5 баллов.

Пациентке проведен общепринятый для пациентов с ОНМК комплекс обследований и консультаций. По данным нативной КТ выявлены ранние признаки ОНМК в правом полушарии большого мозга (сглаженность извилин островка), постинфарктные изменения в левой лобно-височной области. КТ-признаков внутричерепного кровоизлияния не обнаружено (рис. 8, А). Оценка по шкале ASPECTS 7 баллов. По данным КТ-ангиографии выявлены признаки окклюзии правой ВСА и СМА (рис. 8, В).

Клинический диагноз: повторное ОНМК по ишемическому типу в системе правой ВСА (предварительно — кардиоэмболический подтип по классификации TOAST). Окклюзия правой ВСА и СМА. Артериальная гипертензия 3 степени. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, постоянная форма мерцательной аритмии. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, функциональный класс 2.

Учитывая клиническую картину ОНМК, отсутствие данных за внутричерепное кровоизлияние по данным КТ головного мозга, КТ-признаки окклюзии правой ВСА и СМА по данным КТ-ангиографии, время от дебюта очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, отсутствие противопоказаний к выполнению эндоваскулярной реваскуляризации, пациентка доставлена в ангиохирургическую операционную для проведения эндоваскулярного вмешательства (через 120 мин от дебюта симптоматики). От предварительной тромболитической терапии решено отказаться, учитывая возраст пациентки и КТ-признаки повторного ОНМК.

На ангиографии имеется хроническая окклюзия С1-сегмента правой ВСА с L-тромбозом супраклиноидного сегмента правой ВСА, коллатерализация АСГ 1–2 (рис. 9, А, В).

Проводниковый баллонный окклюзионный катетер установлен в зону окклюзии правой ВСА. Дополнительно через правый трансрадиальный доступ в левую общую сонную артерию установлен диагностический катетер для контрольной контролатеральной ангиографии. Комплекс микрокатетер–микропроводник заведен за зону окклюзии в М1-сегмент правой СМА. По микрокатетеру заведен стент-ретривер «Grasper» 6 × 30 мм, установлен push-техникой на уровне окклюзии в течение 5 мин. Произведена одна тракция, получено множество фрагментированных темно-красных тромбов. На контрольной ангиографии проходимость по правой СМА восстановлена до уровня реканализации ТІСІ 3 (рис. 9, С), также выявлен адекватный коллатеральный кровоток из вертебрально-базиллярного бассейна с заполнением каротидного бассейна (рис. 9, D).

При контрольной нейровизуализации (через 24 ч после ИИ) отмечалось появление обширной зоны ишемии в лобно-височно-теменной области правого полушария головного мозга (рис. 10).

В последующем пациентке проводилось стандартное лечение ИИ, в том числе антитромботическая, гипотензивная, противоаритмическая терапия, комплекс реабилитационных мероприятий. Состояние пациентки было стабилизировано по гемодинамическим показателям, выраженного регресса очаговых неврологических нарушений не отмечено.

На 10-е сутки состояние оценивалось как удовлетворительное. В неврологическом статусе — в сознании (оценка по ШКГ 15 баллов), грубые когнитивные нарушения. Менингеальные симптомы отрицательные. Со стороны черепных нервов: слабость левой носогубной складки, дизартрия. Левосторонняя гемиплегия с низким мышечным тонусом, рефлекс Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Анозогнозия. Оценка по шкале инсульта NIHSS 13 баллов, mRS 4 балла. Пациентка способна самостоятельно сидеть в кровати с опорой на спину.

Как демонстрирует второй пример, технический успех эндоваскулярного вмешательства не всегда соответствует клинически значимому регрессу. Данный результат, имеющий место не только в наших наблюдениях, также требует дальнейшего анализа.

Обсуждение

На момент написания статьи в АНО «ЦКМСЧ» выполнено 11 механических тромбоекстракций с использованием СР «Grasper» (табл. 1). Следует подчеркнуть, что комбинация внутривенной тромболитической терапии и эндоваскулярного лечения была выполнена у 6 из 11 пациентов. Три пациента были госпитализированы более чем через 4,5 ч от развития симптоматики. Причиной невыполнения тромболитики у 2 пациентов, доставленных в «окне терапевтических возможностей» 0–270 мин, были прием прямых оральных антикоагулянтов (1 пациент), возраст старше 80 лет и повторный инсульт (1 пациент).

Средний возраст пациентов составил 73 [67; 80] года, выраженность неврологических нарушений при поступлении — 16 [15; 16,5] баллов по шкале NIHSS, среднее время от развития симптоматики ОНМК до пункции бедренной артерии — 280 [220; 305] мин. Реканализация ТІСІ 2b–3 была достигнута в 81,8% случаев. Летальные исходы за-

Таблица 1. Данные реальной клинической практики использования CP «Grasper» в эндоваскулярном лечении пациентов в острейшем периоде ИИ
Table 1. Clinical practice findings of using Grasper SR in the endovascular treatment of patients with acute ischaemic stroke

Пациент Patient	Возраст Age	Пол Gender	TTR, мин TTR, min	NIHSS при поступлении NIHSS on admission	TICI	NIHSS на 10–14-е сутки NIHSS on day 10–14	mRS на 10–14-е сутки mRS on day 10–14
1	79	Ж / F	330	15	2b	5	2
2	80	Ж / F	120	16	3	13	4
3	80	Ж / F	220	15	3	–	Умерла / Died
4	66	М / M	280	17	2a	12	4
5	83	Ж / F	200	13	3	2	0
6	61	Ж / F	370	13	3	14	4
7	73	М / M	220	16	1	–	Умер / Died
8	68	М / M	280	15	2b	3	2
9	82	М / M	280	17	2b	5	3
10	66	М / M	220	16	3	1	0
11	69	М / M	350	18	2b	15	4

Примечание. TTR (time to reperfusion) — время от момента развития неврологической симптоматики до начала выполнения тромбэкстракции. Прочерк — нет данных.
Note. TTR (time to reperfusion) — time from onset of neurological symptoms to start of clot extraction. Dash — no data available.

Таблица 2. Сравнение ключевых клинических и реперфузионных показателей при использовании CP «Solitaire» в эндоваскулярном лечении пациентов в острейшем периоде ИИ по данным международных исследований и собственного опыта

Table 2. Comparison of key clinical and reperfusion parameters when using the Solitaire SR in the endovascular treatment of patients with acute ischaemic stroke, based on international studies and our own experience

Исследование Study	Число пациентов Patient number	Возраст Age	TTR, мин TTR, min	NIHSS при поступлении NIHSS on admission	TICI 2b–3, %	mRS 0–2, %*	Летальные исходы, % Fatality, %
MR CLEAN [2]	190	65,8 [54,5; 76,0]	260 [210; 313]	17 [14; 21]	58,7	33	21
ESCAPE [9]	130**	71 [60; 81]	185 [116; 315]	16 [13; 20]	72,4	54	10
EXTEND-IA [4]	29	68,6 ± 12,3	210 [166; 251]	17 [13; 20]	86,2	72	9
SWIFT PRIME [10]	98	65 ± 12,5	224 [165; 275]	17 [13; 20]	88,0	60	9
Магнитогорск (ноябрь 2019– октябрь 2020)	46	70 [62,5; 78]	250 [220; 310]	16 [15; 18]	71,7	26	24

Примечание. TTR (time to reperfusion) — время от момента развития неврологической симптоматики до начала выполнения тромбэкстракции.
In the studies MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME оценка по mRS проводилась на 90-е сутки ИИ, в наших наблюдениях — на 10–14-е сутки ИИ.

*В исследовании применяли не только CP «Solitaire», но и CP «Trevo».

**В исследовании CP «Solitaire» применяли у 100 из 130 пациентов.

Note. TTR (time to reperfusion) — time from onset of neurological symptoms to start of clot extraction.

In the studies MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, mRS was measured on day 90 day of ischaemic stroke, but on day 10–14 in our observations.

*The study used not only Solitaire SR but also Trevo SR.

**Solitaire SR was used in 100 of 130 patients in the study.

фиксированы у 2 (18%) пациентов. На 10–14-е сутки (на момент перевода пациентов из отделения для больных ОНМК на 2-й этап реабилитации) удовлетворительный функциональный исход (оценка по mRS 0–2 балла) отмечен у 4 (36%) пациентов.

Следует подчеркнуть отсутствие хирургических осложнений (разрыв артерии, диссекция артерии и др.) во время выполнения эндоваскулярной тромбэкстракции CP «Grasper» в исследуемой выборке пациентов.

Собственный опыт проведения эндоваскулярной тромбэкстракции CP «Solitaire» представлен 46 клиническими

наблюдениями (табл. 2). Средний возраст пациентов — 70 [62,5; 78] лет, средняя выраженность неврологических нарушений больных при поступлении в стационар — 16 [15; 18] баллов по шкале NIHSS была сопоставима с результатами опубликованных рандомизированных исследований MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME [2, 4, 9, 10]. Среднее время от момента развития неврологической симптоматики до начала выполнения эндоваскулярного вмешательства было аналогично таковому в исследовании MR CLEAN [2]. Следует отметить, что в 3 других исследованиях этот показатель был меньшим. Частота развития летальных исходов в нашей выборке пациентов составила 24% (в исследовании MR CLEAN — 21% [2]), дости-

жения хорошего функционального исхода (оценка по mRS 0–2 балла) — 26% (в исследовании MR CLEAN — 33% [2]). В других исследованиях (ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME) данные показатели отличались в лучшую сторону [4, 9, 10], возможно, в силу ряда причин: достаточно продолжительного периода TTR (time to reperfusion) в нашей выборке пациентов, небольшой доли пациентов (8 из 46) с системным тромболизисом перед эндоваскулярным вмешательством, а также в силу того, что нами проводилась оценка по шкале mRS на 10–14-е сутки ИИ (момент перевода из неврологического отделения на 2-й этап реабилитации), а не на 90-е сутки (все вышеперечисленные рандомизированные клинические исследования), что существенно занижает процент пациентов с оценкой по mRS 0–2 балла.

При сравнении результатов эндоваскулярного лечения ИИ с использованием СР «Grasper» с используемыми в клинике АНО «ЦКМСЧ» СР «Solitaire» и данными литературы следует отметить сопоставимый возраст пациентов, исходную тяжесть инсульта (оценку по шкале NIHSS при поступлении). Обращает на себя внимание достаточно высокий процент достижения реканализации ТАСI 2b–3 при использовании СР «Grasper» (81,8%). Приведенные примеры также иллюстрируют, что в различных клинических ситуациях, несмо-

тря на технические сложности выполнения эндоваскулярного вмешательства (извитость ВСА, хроническая окклюзия ВСА, малый диаметр СМА), СР «Grasper» показал возможность реканализации крупных интрацеребральных артерий с достижением уровня реканализации ТАСI 2b–3.

Небольшое количество проведенных операций с использованием СР «Grasper» позволяет лишь предварительно говорить о сопоставимой эффективности и безопасности (по показателям частоты развития летальных исходов и достижения удовлетворительного функционального исхода, отсутствии осложнений во время выполнения вмешательства).

Заключение

Результаты проведенного исследования *in vitro* демонстрируют эффективность отечественного СР, сопоставимую с мировыми аналогами. Клинический опыт выполнения эндоваскулярной тромбэкстракции с использованием СР «Grasper» доказывает его возможность эффективно и безопасно удалять тромбы из интрацеребральных артерий у пациентов в остром периоде ИИ в реальной клинической практике, однако, безусловно, требуется проведение дальнейших исследований на большей выборке пациентов.

Список литературы

1. Kilic I.D., Hakeem A., Marmagkiolis K. et al. Endovascular therapy for acute ischemic stroke: a comprehensive review of current status. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019; 20(5):424–431. DOI: 10.1016/j.carrev.2018.07.010. PMID: 30025660.
2. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
3. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016; 387(10029): 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. PMID: 26898852.
4. Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372(11): 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671797.
5. Kang D.H., Park J. Endovascular stroke therapy focused on stent retriever thrombectomy and direct clot aspiration: Historical review and modern application. *J Korean Neurosurg Soc.* 2017; 60(3): 335–347. DOI: 10.3340/jkns.2016.0809.005. PMID: 28490161.
6. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50(12): e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211. PMID: 31662037.
7. Turc G., Bhogal P., Fischer U. et al. European Stroke Organisation (ESO) — European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J.* 2019; 4(1): 6–12. DOI: 10.1177/2396987319832140. PMID: 31165090.
8. Кретов Е.И., Малаев Д.У., Андреев М.Н. и др. Первый опыт использования прототипа системы для внутрисосудистой тромбэктомии в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019; 23(4): 62–72.
9. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(11): 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
10. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(24): 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.

References

1. Kilic I.D., Hakeem A., Marmagkiolis K. et al. Endovascular therapy for acute ischemic stroke: a comprehensive review of current status. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019; 20(5):424–431. DOI: 10.1016/j.carrev.2018.07.010. PMID: 30025660.
2. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
3. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016; 387(10029): 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. PMID: 26898852.
4. Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015; 372(11): 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671797.
5. Kang D.H., Park J. Endovascular stroke therapy focused on stent retriever thrombectomy and direct clot aspiration: Historical review and modern application. *J Korean Neurosurg Soc.* 2017; 60(3): 335–347. DOI: 10.3340/jkns.2016.0809.005. PMID: 28490161.
6. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50(12): e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211. PMID: 31662037.
7. Turc G., Bhogal P., Fischer U. et al. European Stroke Organisation (ESO) — European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J.* 2019; 4(1): 6–12. DOI: 10.1177/2396987319832140. PMID: 31165090.
8. Kretov E.I., Malaev D.U., Andreev M.N. et al. [Combined transcatheter thrombectomy system for treatment of acute ischaemic stroke]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2019; 23(4): 63–72. DOI: 10.21688/1681-3472-2019-4-63-72. (In Russ.)
9. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(11): 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
10. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372(24): 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.

Информация об авторах

Грачев Никита Игоревич — к.м.н., врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, зав. отд. рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ПККБ № 1, Владивосток, Россия

Малаев Дастан Урматович — врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения отд. рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НСО ГНОКБ, Новосибирск, Россия

Андреев Марк Нюргунович — инженер-технолог ГК «Ангиолайн», р.п. Кольцово, Россия

Требушат Дмитрий Владимирович — ГК «Ангиолайн», р.п. Кольцово, Россия
Сыровнев Григорий Игоревич — инженер-технолог ГК «Ангиолайн», р.п. Кольцово, Россия

Лоскутников Марк Алексеевич — к.м.н., невролог, рук. Регионального сосудистого центра АНО ЦКМСЧ, Магнитогорск, Россия

Вакин Тимофей Михайлович — невролог, рентгенэндоваскулярный хирург АНО ЦКМСЧ, Магнитогорск, Россия

Константинов Виктор Иванович — рентгенэндоваскулярный хирург АНО ЦКМСЧ, Магнитогорск, Россия

Домашенко Максим Алексеевич — к.м.н., невролог, главный врач АНО ЦКМСЧ, Магнитогорск, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the authors

Nikita I. Grachev — PhD (Med.), endovascular surgeon, Head, Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, Primorsk Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

Dastan U. Malaev — endovascular surgeon, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

Mark N. Andreev — process engineer, Angioline Group, Koltsovo, Russia

Dmitry V. Trebushat — process engineer, Angioline Group, Koltsovo, Russia

Grigory I. Syrovnev — process engineer, Angioline Group, Koltsovo, Russia

Mark A. Loskutnikov — PhD (Med.), neurologist, Head, Regional Vascular Center, Central Clinical Health Unit, Magnitogorsk, Russia

Timofey M. Vakin — neurologist, endovascular surgeon, Central Clinical Health Unit, Magnitogorsk, Russia

Viktor I. Konstantinov — endovascular surgeon, Central Clinical Health Unit, Magnitogorsk, Russia

Maksim A. Domashenko — PhD (Med.), neurologist, Chief doctor, Central Clinical Health Unit, Magnitogorsk, Russia

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Результаты чрескожной ризотомии при тригеминальной невралгии у больных с рассеянным склерозом

В.М. Тюрников, Л.Ш. Аскарова, О.В. Трифонова, М.Н. Захарова, А.О. Гуша

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Нейропатическая боль при тригеминальной невралгии (ТН) является одним из частых и изнуряющих симптомов у больных рассеянным склерозом (РС). В основе развития данного синдрома при РС лежит демиелинизация афферентных волокон интрапонтинной части чувствительного корешка тройничного нерва. Очаг демиелинизации обычно расположен в вентролатеральной части моста между зоной выхода корешка тройничного нерва и его ядра, что подтверждается данными МР-томографии. В ряде случаев в развитии повреждения афферентных волокон играет роль и нейро-васкулярная компрессия, что приводит к так называемому двойному удару. Консервативная терапия при ТН у больных РС чаще всего недостаточно эффективна, что делает вопрос хирургического лечения крайне актуальным.

Материалы и методы. В статье рассмотрены современные фармакотерапевтические и хирургические подходы к лечению ТН, приведены литературные и собственные данные оценки эффективности и безопасности чрескожной радиочастотной селективной ризотомии (ЧРСР) при ТН на основе опыта хирургического лечения 52 пациентов с РС в ФГБНУ НЦН.

Результаты. Лечебный эффект ЧРСР достигался за счет разрыва связи периферических рецепторных зон с гиперактивными стволовыми тригеминальными структурами. Все пациенты были выписаны из стационара на 2–3-и сутки после операции с полным регрессом болевого синдрома. В некоторых случаях отмечались ранние и поздние рецидивы, что потребовало повторения процедуры ЧРСР.

Заключение. ЧРСР является безопасным, повторяемым и эффективным методом симптоматического хирургического лечения ТН у больных РС при неэффективности/непереносимости медикаментозной терапии.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва; рассеянный склероз; чрескожная радиочастотная селективная ризотомия.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».

E-mail: lolaaskarova@mail.ru. Аскарова Л.Ш.

Для цитирования: Тюрников В.М., Аскарова Л.Ш., Трифонова О.В., Захарова М.Н., Гуша А.О. Результаты чрескожной ризотомии при тригеминальной невралгии у больных с рассеянным склерозом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(1): 89–94.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.11

Поступила 07.11.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Results of percutaneous rhizotomy for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis

Vladimir M. Tyurnikov, Lola Sh. Askarova, Olga V. Trifonova, Maria N. Zakharova, Artem O. Gushcha

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Neuropathic pain in trigeminal neuralgia (TN) is one of the most common and debilitating symptoms in patients with multiple sclerosis (MS). This condition in MS is due to the demyelination of pontine afferent fibers in the sensory root of the trigeminal nerve. The area of demyelination is usually located in the ventrolateral pons between the exit of the trigeminal nerve root and the trigeminal nucleus, which is confirmed on MRI. In some cases, neurovascular compression also plays a role in afferent fiber injury, leading to the so-called double crush effect. Conservative therapy for TN in patients with MS is often insufficiently effective, thus increasing the pertinence of surgical treatment.

Materials and methods. The article reviews current pharmacological and surgical approaches to treating TN, findings from the literature, and our data on the safety and efficacy of percutaneous radiofrequency rhizotomy (PRR) for TN, based on the surgical treatment of 52 patients with MS at the Research Center of Neurology.

Results. PRR works by interrupting the connection between peripheral receptor zones and the hyperactive trigeminal structures in the brainstem. All patients were discharged from the hospital on day 2–3 after surgery, with complete pain resolution. There were early and late relapses in some instances, which required a repeated PRR.

Conclusion. PRR is a symptomatic surgical method that is safe, repeatable, and effective for treating TN in patients with MS, in whom pharmacological therapy has been ineffective or who could not tolerate it.

Keywords: trigeminal neuralgia; multiple sclerosis; percutaneous radiofrequency rhizotomy.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: lolaaskarova@mail.ru. Askarova L.Sh.

For citation: Tyurnikov V.M., Askarova L.Sh., Trifonova O.V., Zakharova M.N., Gushcha A.O. [Results of percutaneous rhizotomy for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 89–94. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.11

Received 07.11.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Нейропатическая боль является одним из частых и изнуряющих симптомов у больных рассеянным склерозом (РС). Среди различных типов нейропатической боли при РС наиболее характерна тригеминальная невралгия (ТГН). Качество жизни больных РС значительно ухудшается при ее возникновении. ТГН встречается у 1,9–4,9% больных РС, при этом риск развития ТГН при РС в 20 раз выше, чем в общей популяции [1, 2]. Характер нейропатической боли при РС не зависит от типа течения заболевания (ремиттирующего, первично- или вторично-прогрессирующего) [3].

Как и при классической идиопатической ТГН, при РС она встречается чаще у женщин и имеет преимущественно востороннюю локализацию, поражая в 90% случаев II и III ветви [2]. При этом у 18% больных при РС ТГН имеет двустороннюю локализацию.

В основе развития данного синдрома при РС лежит демиелинизация афферентных волокон интрапонтинной части чувствительного корешка тройничного нерва (ТН) [4]. Очаг демиелинизации обычно расположен в зоне входа корешка ТН в вентролатеральную часть моста на стороне поражения, что подтверждается данными МР-томографии. В ряде случаев в развитии повреждения афферентных волокон играет роль и нейроваскулярная компрессия, что приводит к так называемому двойному удару [5].

В отличие от классической идиопатической ТГН, при РС она имеет свои патофизиологические особенности. Так, при электронной микроскопии образцов, полученных при ризотомии у 6 пациентов с ТГН при РС, во всех случаях выявлена демиелинизация в проксимальной части корешка ТН, приводящая к эфпатической передаче сигнала между сохранными и демиелинизированными волокнами с формированием очага патологически усиленного возбуждения. Авторами было сделано заключение, что демиелинизация и соприкосновение (наложение) аксонов могут являться ключевым аспектом патогенеза ТГН [6, 7]. Подобное заключение согласуется с мнением и других авторов, согласно которому демиелинизация первичных афферентных путей приводит к увеличению чувствительности нервных волокон к эктопическому возбуждению и высокочастотным импульсам [4, 8].

Медикаментозное лечение при ТГН при РС чаще всего достаточно эффективно, особенно первое время после приема противосудорожной терапии. Имеется небольшое число открытых исследований по оценке эффективности карбамазепина, габапентина, ламотриджина, топирамата или комбинированного использования этих препаратов [9, 10]. Наиболее эффективным в настоящее время является ламотриджин в средней дозе 170 мг/сут в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами первой линии.

В недавно проведенном пилотном исследовании показана эффективность комбинированной терапии прегабалином с ламотриджином при ТГН при РС [11]. Достаточно хороший эффект был достигнут и при лечении топираматом в дозе 50–300 мг/сут. При рефрактерной ТГН синтетический аналог простагландина E — мизопростол в дозе 300–800 мг/сут является препаратом выбора. Его эффективность была показана в 3 исследованиях. При этом у большинства больных более чем на 50% снижались частота приступов и интенсивность болей уже через 5 дней от начала терапии [12]. Использование препаратов первой линии — блокаторов Na⁺-каналов (карбамазепина и оксикарбамазепина) при РС ограничено в связи с развитием побочных реакций, нарастанием мышечной слабости и двигательных нарушений.

В настоящее время проводится исследование новых избирательных блокаторов Nav1.7 Na⁺-каналов, не обладающих вызванными побочными реакциями со стороны ЦНС [13].

Аблятивные чрескожные методы (баллонная компрессия, радиочастотная ризотомия или химическая деструкция глицеролом) являются методами выбора при рефрактерной ТГН при РС. Они отличаются значительной эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью. По эффективности и скорости купирования болевого синдрома, частоте развития рецидивов и развития постоперационной гипестезии и снижения корнеального рефлекса эти методики сопоставимы. Единственным отличием является баллонная компрессия, вызывающая нередко слабость жевательной мускулатуры (6,3% случаев). Это подтверждает метаанализ 5 исследований, включающих 481 случай хирургического лечения ТГН при РС [14].

Аблятивные чрескожные методы направлены на деструкцию структур гассерова ганглия, которая препятствует передаче сенсорных импульсов и развитию болевых пароксизмов [7]. Широкое распространение получил метод использования гамма-ножа. Точкой цели для абляции при этом методе является зона входа корешка ТН в мостовую часть ствола с использованием радиации 70–90 Гр [4]. Гамма-нож малоинвазивен и хорошо переносится даже ослабленными больными. В отличие от чрескожных деструктивных методов, купирование болевого синдрома развивается постепенно в течение 3–6 мес, и расстройства поверхностной чувствительности на лице встречаются относительно чаще. Микроваскулярная декомпрессия сосудов (артерий или вен), вызывающих сдавление корешка ТН, является эффективным методом купирования болевого синдрома при идиопатической ТГН. Однако при РС данные по эффективности разноречивы [15].

Высокий риск осложнений в виде нарушения слуха, развития инфаркта в стволе головного мозга и мозжечке ограничивает использование этого метода для больных РС [15]. Однако при наличии микроваскулярной компрессии в со-

четании с очагом демиелинизации при неэффективности аблятивных чрескожных методов показана микроваскулярная декомпрессия [16, 17].

В настоящее время общепринятым считается мнение, что именно при РС хирургическое лечение ТГН менее эффективно по сравнению с классической идиопатической формой [13, 15]. Это связано с большой частотой рецидивов (30–50%) при любом хирургическом вмешательстве: радиочастотной селективной деструкции, стереотаксической радиохирургии, микрохирургической декомпрессии. Однако результаты чрескожной радиочастотной селективной ризотомии (ЧРСР) у большинства больных РС в нашем центре позволяют более оптимистично расценивать данный подход при ТГН.

Материалы и методы

В Научном центре неврологии ретроспективно обобщён опыт хирургического лечения методом ЧРСР 52 пациентов с РС (40 женщин, 12 мужчин в возрасте 34–52 лет, средний возраст 52 года).

Средняя продолжительность течения РС составила 17,5 года, ремиттирующий РС наблюдался у 46 пациентов, вторично-прогрессирующий — у 6. Односторонняя локализация ТГН (преимущественно в зоне II–III ветвей ТН) отмечалась у 46 (89%) пациентов, двусторонняя (преимущественно в зоне II–III ветвей ТН) — у 6 (11%); средняя продолжительность медикаментозного лечения до развития так называемой фармакорезистентности составила 5,8 года. Операции были выполнены в 2000–2020 гг.

Вовлечение в патологический процесс ветвей ТН: III ветвь — у 24 пациентов, сочетание II и III — у 22, поражение всех ветвей — у 6. Степень выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале составила у 42 пациентов 8–9 баллов, у 10 — 6–7 баллов.

Диагноз РС у всех больных был подтвержден по критериям McDonald (версии 2001, 2005, 2010 гг.). Всем пациентам до хирургического лечения проводилось медикаментозное лечение, включающее противосудорожные препараты (карбамазепин). Хирургическое лечение предлагалось только при неэффективности консервативного лечения или появлении выраженных побочных явлений, вызванных лечением.

Всем пациентам проводилось дообследование для исключения других причин симптоматической нетригеминальной невралгии, проводилась МРТ для выявления нейроскулярного конфликта.

Лечебный эффект при ЧРСР достигается за счет разрыва связи периферических рецепторных зон с гиперактивными стволовыми тригеминальными структурами, что сопровождается гипалгезией разной степени выраженности в зоне иннервации, соответствующей поражённому корешку.

Чем более выраженная гипалгезия развивается после ЧРСР, тем реже наблюдаются рецидивы боли, однако возрастает риск развития дизестезий в зоне гипалгезии. Наша тактика — предпочтение возникновения рецидива боли развитию выраженной гипалгезии и аналгезии, следствием которых может быть дизестезия и даже такое грозное осложнение, как *anaesthesia dolorosa*. Повторное проведение ЧРСР рассматривается как вполне приемлемый вариант. Операция

заканчивается после прекращения болевых пароксизмов при использовании провоцирующих боль приемов (жевание, разговор, прикосновение к триггерным точкам и пр.). Для определения степени гипалгезии возможно применение повторной стимуляции соответствующих порций нерва на стороне поражения [7].

Чаще всего рецидивы боли после ЧРСР возникают в той же зоне иннервации, что и до операции; в 10% случаев рецидив возникает в области другой ветви ТН или на противоположной стороне лица и может свидетельствовать о прогрессировании РС. Повторные, иногда многократные операции практически всегда оказываются эффективными [7]. В нашей клинике наблюдалась больная с РМ, которой ЧРСР проводилась 4 раза за 7-летний период наблюдения, и всегда удавалось добиться регресса болевого синдрома.

Результаты

После завершения ЧРСР, на фоне полученной гипалгезии, на стороне ТГН боли прекратились у всех 52 больных, в раннем послеоперационном периоде (2–3 дня) у 6 пациентов наблюдался рецидив боли. Этим пациентам была проведена повторная ЧРСР с положительным эффектом. Более поздние рецидивы боли были у 11 (21%) больных. У 3 больных, наблюдавшихся в течение 6 лет, развился рецидив боли на стороне, противоположной оперативному лечению. Им также была проведена повторная операция с хорошим результатом. У 6 пациентов при наблюдении в течение 10 лет рецидив боли развился на стороне оперативного вмешательства, причем у 2 из них боли распространились и на другие ветви ТГН с этой же стороны. У одной больной за период наблюдения в течение 10 лет рецидив боли наблюдался 4 раза с интервалом 1–2 года.

В послеоперационном периоде у 7 больных имели место негрубые осложнения в виде дизестезии разной степени выраженности на стороне операции, требующие дополнительного лечения. Не наблюдалось таких осложнений, как *anesthesia dolorosa*, нейротрофический кератит, нарушение функции жевательных мышц. Развивающееся после ЧРСР онемение лица не вызывало выраженного дискомфорта, особенно по прошествии некоторого времени после операции.

Анализ результатов применения ЧРСР при ТГН у больных РС другими авторами показал значительную эффективность данного метода при длительном наблюдении (5 лет). После первой процедуры полный регресс болевого синдрома наблюдался в 71% случаев, при повторном вмешательстве — в 82% [18, 19]. Преимуществом ЧРСР по сравнению с другими аблятивными методами является более точный контроль локализации и деструкции гассерова узла [4, 18].

Клинический случай 1

Пациентка Н., 42 года, с диагнозом: РС, ремиттирующее течение наблюдается в ФГБНУ НЦН с 2009 г.

Дебют заболевания — в мае 2009 г., когда пациентка отметила боли в левом глазном яблоке при взгляде вверх и вниз, снижение остроты зрения на левый глаз с 1,0 до 0,1. Госпитализирована в ГКБ № 67 с диагнозом «оптикомиелит».

При МРТ головного мозга от 08.06.2009: преимущественно в подкорковых отделах мозга, в том числе паривентрикулярно, выявлены очаги гиперинтенсивного T2 ободка пери-

вентрикулярно у переднего рога левого желудочка. Во время пребывания в ГКБ № 67 состояние ухудшилось: присоединились общая слабость, шаткость при ходьбе, головокружение, тошнота, слабость в ногах. Состояние продолжало ухудшаться, периодически пациентка неадекватно отвечала на вопросы, появились нарушения памяти и внимания.

При МРТ головного мозга от 24.06.2009: во всех отделах больших полушарий мозга, в ножках мозга и мозжечка, в продолговатом мозге определяется множество полиморфных очагов и фокусов до 28 мм, сливных и отдельно расположенных.

Установлен диагноз: острый диссеминированный рассеянный энцефаломиелит.

На фоне лечения (метилпреднизолон в общей дозе 8000 мг с дальнейшим переходом на пероральный прием преднизолона по схеме) состояние улучшилось: когнитивные нарушения значительно регрессировали, выросла сила в ногах. Очередное ухудшение состояния с 17.01.2010 в виде усиления слабости в ногах и пошатывания при ходьбе.

При МРТ головного мозга от 20.01.2010 по сравнению с исследованием от 22.07.2009 отмечается отрицательная динамика в виде появления новых очагов в белом веществе правой затылочной и теменной долей, у заднего рога правого бокового желудочка, на уровне центральных извилин левого полушария большого мозга, в клюве мозолистого тела, в левых верхних отделах варолиева моста, после введения контрастного вещества отмечается его кольцевидное накопление новыми очагами (четырьмя — в семиовальных центрах обоих полушарий большого мозга, очагом в правой затылочной доле, небольшим очагом в правых отделах мозолистого тела, двумя — в субкортикальных отделах белого вещества правой височной доли, очагом в варолиевом мосту, небольшим очагом в передних отделах правого полушария мозжечка).

Установлен диагноз: РС, ремиттирующее течение, обострение.

Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 5 г, состояние улучшилось. С 26.02.2010 по настоящее время проводится лечение препаратом глатирамер ацетатом по 20 мг/сут подкожно. С этого времени обострения повторялись частотой 1 раз в год. С июля 2013 г. стали беспокоить приступообразные боли в левой половине лица, возникающие при чистке зубов, разговоре, жевании. До начала 2015 г. ежедневно принимала карбамазепин, 2–3 таблетки в сутки, болевой синдром полностью не купировался. С начала 2015 г. болевой синдром усилился, не купировался увеличением дозы карбамазепина до 1000 мг/сут. В связи с отсутствием положительной динамики от консервативного лечения, наличием постоянных болей высокой интенсивности в зоне иннервации II–III ветви ТН слева 14.04.2015 проведена ЧРСР II–III ветви ТН слева, после чего отмечен полный регресс болевого синдрома. Несмотря на рекомендацию о смене глатирамер ацетата на более эффективный препарат, пациентка продолжила прежнюю терапию.

С 2017 г. заболевание стало носить прогрессирующий характер. С сентября 2018 г. появились жалобы на приступообразные простреливающие боли в правой половине лица, по ходу II–III ветви ТН, усиливающиеся при разговоре, жевании. Болевой синдром не купировался приемом карбамазепина в суточной дозе 1000–1200 мг.

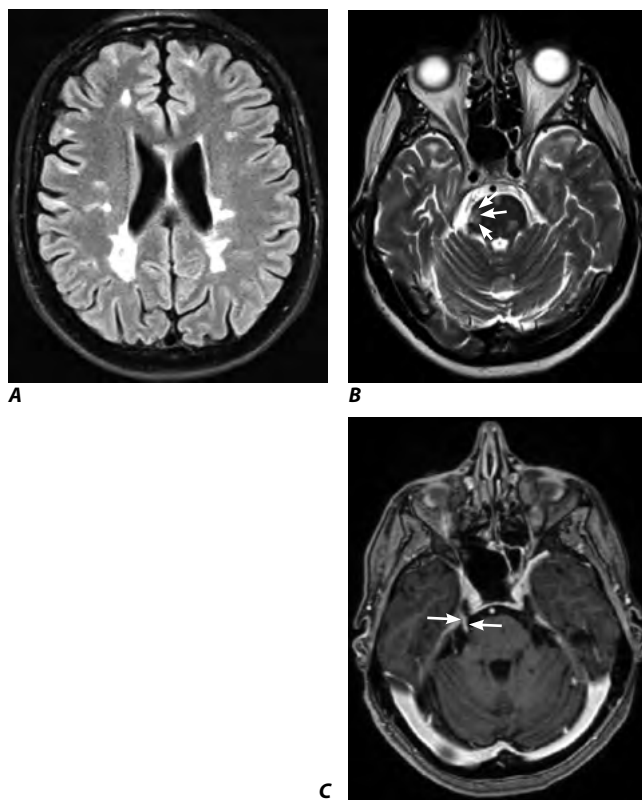


Рис. 1. Многоочаговое поражение вещества головного мозга демиелинизирующего характера.

A — T2 FLAIR в аксиальной плоскости. Наблюдаются множественные очаги демиелинизации.

B — T2-ВИ в аксиальной плоскости. Наблюдаются очаги демиелинизации в варолиевом мосту, один из которых локализуется в проекции ядра правого ТН (стрелки).

C — T1-ВИ после введения контрастного вещества, наблюдается накопление контрастного вещества правым ТН (стрелки).

Fig. 1. Multifocal demyelinating lesions in the brain.

A — T2 FLAIR in the axial plane. Multiple areas of demyelination were observed.

B — T2WI in the axial plane. Areas of demyelination in the pons, one of which is located in the right trigeminal nerve nucleus (arrows).

C — T1WI after contrast administration, with accumulation of the contrast agent in the right trigeminal nerve (arrows).

При МРТ головного мозга от 01.09.2019 выявляется многоочаговое поражение вещества головного мозга демиелинизирующего характера с очагами в варолиевом мосту, продолговатом мозге, мозжечке, мозолистом теле, при введении контрастного вещества отмечено его накопление корешком правого ТН (рис. 1). Для планового хирургического лечения пациентка госпитализирована в нейрохирургическое отделение ФГБНУ НЦН.

При поступлении: жалобы на боли в правой половине лица, онемение лица слева, усиливающиеся при разговоре, приеме пищи, на слабость в левой руке, в ногах, больше правой, пошатывание при ходьбе, нарушение походки, учащённое мочеиспускание.

Неврологический статус: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Объём движений глазных яблок полный, нистагма нет. Болезненность точек выхода ветвей ТН справа. Гипалгезия в зоне иннервации II–III ветви ТН с двух сторон. Сглажена правая носогубная складка. Глотание и фонация не нарушены. девиация языка влево. Спастический

тетрапарез: лёгкий в руках, умеренный в ногах, больше справа. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, выше с ног. Клонусы стоп, рефлекс Бабинского с 2 сторон. Статическая и динамическая атаксия. Мочеиспускание учащённое, периодически недержание мочи. Походка паретико-атактическая с опорой на костыль.

В связи с отсутствием положительной динамики от консервативного лечения, наличием постоянных болей высокой интенсивности в зоне иннервации II–III ветви ТН справа от 04.09.2019 проведено оперативное вмешательство — ЧРСР иннервации II–III ветви тройничного нерва справа. С 05.09.2019 у пациентки прекратились лицевые боли, карбамазепин отменен.

Клинический случай 2

У пациентки Т., 33 года, дебют заболевания в 2005 г. в возрасте 21 год, когда через месяц после родов появилось онемение ног. Симптоматика регрессировала в течение месяца на фоне курса сосудисто-метаболической терапии. В 2006 г. развилось обострение в виде вестибуло-мозжечковых нарушений, снижение зрения на левый глаз. За медицинской помощью не обращалась, симптоматика регрессировала самостоятельно.

Аналогичное обострение повторилось в 2010 г. Впервые было проведено МРТ головного мозга, при которой выявлено многоочаговое поражение вещества головного мозга демиелинизирующего характера. Пациентке проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном в общей дозе 3 г, симптоматика регрессировала. Однако с этого времени обострения стали повторяться с частотой 1–2 раза в год.

При МРТ шейного отдела спинного мозга (декабрь 2012 г.) выявлено многоочаговое поражение вещества спинного мозга демиелинизирующего характера на уровне С1–С7, Th4–Th6 сегментов без признаков активности патологического процесса. В течение 2 лет (2014, 2015 гг.) получала финголимод, обострений на фоне лечения не наблюдалось. Несмотря на эффективность терапии, пациентка самостоятельно прекратила прием препарата.

С января 2016 г. состояние ухудшилось: появились шаткость при ходьбе, снижение зрения, нечеткость речи. При МРТ головного мозга в феврале 2016 г. выявлена отрицательная динамика в виде появления новых очагов по сравнению с предыдущим исследованием.

В июне 2016 г. была госпитализирована в ФГБНУ НЦН с диагнозом: РС, ремиттирующее течение, обострение. Были проведены 3 сеанса высокообъемного плазмафереза (с общим объемом заменённой плазмы 3800 мл), пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 5 г. На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности симптомов. С сентября 2016 г. пациентка возобновила прием финголимода. Состояние оставалось относительно стабильным.

В июле 2019 г. появились стреляющие и колющие боли в правой половине лица, преимущественно в области верхней и нижней челюсти, области подбородка, усиливающиеся при разговоре, приеме пищи, чистке зубов. Проводилась терапия карбамазепином, со временем суточная доза стала превышать 1000 мг, однако существенного эффекта не отмечено. При проведении МРТ головного мозга в июле 2019 г. отмечена отрицательная динамика в виде

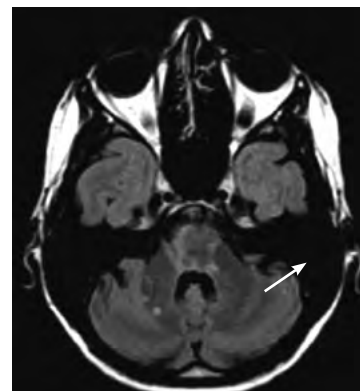


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Т. в режиме T2-FLAIR. Стрелка — очаги демиелинизации в проекции ядра правого ТН.

Fig. 2. Patient's brain MRI in T2-FLAIR mode. Arrow — areas of demyelination in the right trigeminal nerve nucleus.

появления новых очагов в стволе мозга, мозжечке, средних мозжечковых ножках, ядрах ТН, больше справа (рис. 2).

В связи с неэффективностью консервативного лечения пациентка госпитализирована в нейрохирургическое отделение ФГБНУ НЦН с целью проведения оперативного вмешательства. Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Соматический статус без особенностей. Неврологический статус: сознание ясное, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Менингеальных знаков нет. Глазные щели равные. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагм горизонтальный. Конвергенция не нарушена. Реакция зрачков на свет живая. Точки выхода ТН болезненны справа. Гиперестезия и боли в области иннервации III ветви ТН справа. Лицо в покое симметрично. Легкая дизартрия. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Лёгкий тетрапарез. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены с рук и ног, без разницы сторон. Легкое повышение мышечного тонуса по спастическому типу в разгибателях голени с двух сторон. Вызывается рефлекс Бабинского с двух сторон. В пробе Ромберга неустойчива. Координаторные пробы выполняет с лёгкой интенцией. Чётких расстройств чувствительности нет. Учащённое мочеиспускание.

19.09.2019 проведена ЧРСР III ветви ТН справа. На следующий день после операции отмечен регресс болевого синдрома. В дальнейшем в проведении медикаментозной коррекции не нуждается.

Таким образом, у пациентки с многолетним, рецидивирующим течением РС с хорошим ответом на проводимую патогенетическую терапию через 14 лет от начала заболевания появились стойкие тригеминальные боли, не реагирующие на фармакотерапию. Проведённая в данном случае ЧРСР позволила достичь полного регресса болевого синдрома без побочных эффектов от операции и полного отказа от медикаментозной терапии болевого синдрома.

Заключение

ЧРСР является безопасным, повторяемым и эффективным методом симптоматического нейрохирургического лечения невралгии ТН при РС и может быть рекомендована при неэффективности/непереносимости медикаментозной терапии [4].

Список литературы / References

1. Katusic S., Williams D.B., Beard M., et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991; 10(5-6):276-281. DOI: 10.1159/000110284. PMID: 1798430.
2. Di Stefano G., Maarbjerg S., Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 20. DOI: 10.1186/s10194-019-0969-0. PMID: 30782116
3. Hooge J.P., Redekop W. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995; 45(7): 1294-1296. DOI: 10.1212/wnl.45.7.1294. PMID: 7617185.
4. Tyurnikov V.M., Peresedova A.V., Gushcha A.O., Zavalishin I.A. Percutaneous high-frequency selective rhizotomy in the trigeminal neuralgia therapy in multiple sclerosis. *Neuromuscular Diseases*. 2012(1):19-24. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-19-24.
5. Truini A., Prosperini L., Calistri V., et al. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016; 86(22): 2094-2099. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002720. PMID: 27164695.
6. Broggi G., Ferroli P., Franzini A., et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2000; 68(1): 59-64. DOI: 10.1136/jnnp.68.1.59. PMID: 10601403.
7. Tyurnikov V.M., Peresedova A.V., Gushcha A.O., Koval K.V. Experience in the use of high-frequency selective percutaneous rhizotomy in trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2015; 79(5): 34-42. DOI: 10.17116/neiro201579534-42. PMID: 26528611.
8. Berk C., Constantoyannis C., Honey C.R. The treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis using percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30(3): 220-223. DOI: 10.1017/s0317167100002626. PMID: 12945945.
9. Leandri M., Lunardi G., Inglese M., et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2000; 247(7): 556-558. DOI: 10.1007/s004150070157. PMID: 10993501.
10. Solaro C., Boehmker M., Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol*. 2009; 256(10): 1773-1774. DOI: 10.1007/s00415-009-5203-6. PMID: 19579001.
11. Solaro C.M., Ferriero G. Refractory trigeminal neuralgia successfully treated by combination therapy (Pregabalin plus lamotrigine). *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 25: 165-166. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.027. PMID: 30081317.
12. Pfau G., Brinkers M., Treuheit T., et al. Misoprostol as a therapeutic option for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Pain Med*. 2012; 13(10): 1377-1378. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01472.x. PMID: 22925476.
13. Zakrzewska J.M., Palmer J., Morisset V., et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(4): 291-300. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30005-4. PMID: 28216232.
14. Texakalidis P., Xenos D., Karras C.L., Rosenow J.M. Percutaneous surgical approaches in multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2020. S1878-8750(20)32381-0. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.11.006. PMID: 33171325.
15. Krishnan S., Bigder M., Kaufmann A.M. Long-term follow-up of multimodality treatment for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018; 160(1): 135-144. DOI: 10.1007/s00701-017-3383-x. PMID: 29167978.
16. Patwardhan R.V., Minagar A., Kelley R.E., Nanda A. Neurosurgical treatment of multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2006; 28(3): 320-325. DOI: 10.1179/016164106X98224. PMID: 16687060.
17. Sandell T., Eide P.K. The effect of microvascular decompression in patients with multiple sclerosis and trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2010; 67(3): 749-754. DOI: 10.1227/01.NEU.0000375491.81803.5D. PMID: 20651626.
18. Mohammad-Mohammadi A., Recinos P.F., Lee J.H. et al. Surgical outcomes of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery*. 2013; 73(6): 941-950. DOI: 10.1227/NEU.000000000000128. PMID: 23921703.
19. Cruccu G., Biasiotta A., Di Rezze S., et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009; 143(3): 186-191. DOI: 10.1016/j.pain.2008.12.026. PMID: 19171430.

Информация об авторах

Тюрников Владимир Михайлович — к.м.н., с.н.с. нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Аскарова Лола Шавкатовна — к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Трифонов Ольга Васильевна — к.м.н., в.н.с., рук. Научно-консультативно-го отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Захарова Мария Николаевна — д.м.н., г.н.с., рук. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия
Луца Артем Олегович — д.м.н., рук. нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the authors

Vladimir M. Tyurnikov — PhD (Med.), senior researcher, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Lola Sh. Askarova — PhD (Med.), researcher, 6th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Olga V. Trifonova — PhD (Med.), leading researcher, Scientific advisory department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Maria N. Zakharova — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, 6th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Artem O. Gushcha — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.