

**«ҚАЗАҚСТАН НЕЙРОХИРУРГИЯСЫ
ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯСЫ» ЖУРНАЛЫ**

**ЖУРНАЛ «НЕЙРОХИРУРГИЯ
И НЕВРОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА»**

**JOURNAL «NEUROSURGERY AND
NEUROLOGY OF KAZAKHSTAN»**

№2 (59), 2020
Научно-практический журнал
выходит 4 раза в год
www.neurojournal.kz

Журнал издается с 2004 года

Адрес редакции:

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

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

Учредитель журнала:

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

Зак. №10322. Тираж 300 экз.

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

**Журнал «Нейрохирургия
и Неврология Казахстана»
входит в перечень изданий
рекомендуемых Комитетом по
контролю в сфере образования и
науки Министерства
образования и науки РК.**



Редакционная коллегия:

Главный редактор	С.К. Акшулаков
Зам. главного редактора	А.Ж. Доскалиев
Ответственный секретарь	Е.Т. Махамбетов
Технический редактор	Р.М. Казтаева
Члены редколлегии	А.З. Бралов Е.К. Дюсембеков Н.Т. Алдиярова С.Д. Карибай Т.Т. Керимбаев А.З. Нурпеисов Г.И. Оленбай Т.Т. Пазылбеков А.Б. Калиев Н.А. Рыскельдиев А.М. Садыков Ж.Т. Такенов Н.Г. Кисамеденов З.Б. Ахметжанова А.С. Мустафаева Г.С. Ибатова Р.Ж. Ауэзова Б.Д. Джамантаева

Редакционный совет:

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.А. Atchabarov

MECHANISM OF AN ACUTE INCREASE OF INTRACRANIAL PRESSURE AND ITS HARMFUL INFLUENCE ON BRAIN TISSUE.....	3
---	----------

А.В. Дубовой

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СТРОЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ ВИСОЧНОЙ АРТЕРИИ ЧЕЛОВЕКА.....	19
--	-----------

Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова, Е.К. Дюсембеков

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОТРОПИНОМАМИ	24
---	-----------

Н.С. Игисинов, С.К. Акишулаков, Д.М. Кульмирзаева, А.С. Бримжанова

ТРЕНДЫ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В КАЗАХСТАНЕ	33
---	-----------

М.Ю. Бирючков, В.Е. Кенжебаев, З.К. Сулейменов, А.С. Адилова, Р.А. Кундубаев

АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СПОНТАННЫМ ВНУТРИМОЗГОВЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ В СТАЦИОНАРЕ ТРЕТЬЕГО УРОВНЯ ЗА ГОД.....	40
---	-----------

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.Т. Серикканов, Д. Нуртуган, Р.Е. Минуаров, А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА НА ФОНЕ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИХ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ.....	49
---	-----------

Д.З. Садыкова, Б.Б. Адильбекова, А.М. Мейрамова, Е.А. Риб, Ж.Б. Смагулов, Е.Б. Адильбеков

ВЛИЯНИЕ ЛИПИДОВ КРОВИ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ВТОРИЧНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ ИНСУЛЬТОВ	65
---	-----------

Б. Адильбекова, Д. Садыкова, Ж. Мырзабай, А. Омиркул, А. Адирахан, Ж. Мамиров, Е.Б. Адильбеков

АУТОИММУННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	73
--	-----------

ИНФОРМАЦИЯ

ПОЗДРАВЛЕНИЕ.....	81
--------------------------	-----------

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.831-008.918

B.A. Atchabarov (1919-2010)

MECHANISM OF AN ACUTE INCREASE OF INTRACRANIAL PRESSURE AND ITS HARMFUL INFLUENCE ON BRAIN TISSUE

This article is a reprint of a previously published chapter of a monograph by Atchabarov Bahiya "Synopsis of Physiology and Pathophysiology of cerebrospinal fluid dynamics and Intracranial Pressure", Gylym, 1996, pp. 201-226 (in Russian).

A monograph published in 1996 is a summary of the author and his colleagues' previously published studies on the intracranial pressure in normal and pathological conditions. The monograph describes various causative factors for intracranial hypertension such as cerebrospinal fluid disturbances, brain swelling, changes in blood supply in the craniospinal cavity, and the consequences of changes in blood pressure. The physiology and pathophysiology of cerebrospinal fluid dynamics (cerebrospinal fluid production, circulation and resorption) have also been studied. The monograph analyzes and explores previously known and obtained in many years of research own scientific data.

Keywords: intracranial pressure, acute brain herniation, cerebrospinal fluid dynamics.

Bahiya Atchabarov (1919-2010)

Honored Doctor of Kazakhstan (1961), Professor (1969), and Academician of the National Academy of Sciences of Kazakhstan (2004).

In 1952-1984, Director of the Institute of Regional Pathology of the Academy of Sciences of Kazakhstan. He conducted such researches in the areas as epidemiology and clinic of Q fever, leptospirosis, brucellosis, allergology, occupational health in the industry and agriculture, cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure. Atchabarov has supervised a comprehensive program to study the harmful effects of nuclear weapons tests at the Semipalatinsk testing ground.

Abbreviations

ABH – acute brain herniation
 ABT – acute brain trauma
 AP – systemic arterial pressure
 CFP – cerebrospinal fluid pressure
 CrE – indicator of the blood supply of the brain, determined by the method of injection of the labeled (Cr-51) erythrocytes
 CSC – craniospinal cavity
 CSF – cerebrospinal fluid
 CSS – craniospinal system
 DR – dry residue of the brain
 FP – filtrating pressure
 G – standard deviation of the M
 ICP – intracranial pressure
 IOP – intraocular pressure
 IR – integral rheogram
 IRH – integral rheogram of the head
 IVP – intracranial venous pressure
 M – mean value
 M±m – mean value of an indicator with its error

PB – ICP or CSF pressure at baseline, i.e. ICP (true, i.e. actual) prior to measuring PR or PP (ICP or CSF pressure)
 PC – penetrance coefficient
 PP – new maximum CSF pressure (ICP) level after additional volume (ΔV) is introduced into the subarachnoid cavity, mmH₂O
 PR – CSF pressure (ICP) level measured by an L-shaped glass pressure gauge; residual CSF pressure after extracting part ("excess" volume - ΔV) of the cerebrospinal fluid from the subarachnoid cavity, mmH₂O
 $q = \Delta P / \Delta V$ – coefficient of the rigidity of the craniospinal cavity
 ΔP – difference between PB and PR, or PP and PB
 ΔV – additional volume of fluid introduced (ΔV_1) into the subarachnoid cavity or "excess" volume (ΔV_2), which is extracted from the subarachnoid cavity, causes ΔP
 qp – changes in the rigidity of the craniospinal cavity

Ra – sensor indicator, installed on the cerebral cranium for detecting
RW – relative weight

SS – superior sagittal sinus
SSP – sagittal sinus pressure
SW – specific weight
VP – systemic venous pressure

On the pathogenesis of various forms of an acute increase in intracranial pressure (ICP)

The sharp rise of ICP is a cause of unfavorable course of the acute closed brain trauma, acute brain herniation, intracerebral hematoma of different origin, and acute reversible vascular processes (certain forms of the hypertensive crisis, migraine-like syndrome).

The pathogenesis of acute increase of ICP has been discussed based on the analysis of clinical observations of the acute closed brain trauma [1-3], acute cerebral hypertensive crisis [4], and based on the experience of our scholars on inducing an acute brain herniation [5-8].

Acute brain trauma (ABT)

A pattern of the changes in mechanical conditions of the craniospinal system (CSS) during the ABT was investigated by using the previously described methodologies [1, 9-11].

A change in the cerebrospinal fluid (CSF) pressure is persistent during the ABT, as shown in Table 1. The prevailing kind of pathology is hypertension, which reaches 800-900 mm H₂O in severe injuries. Hypertension is observed in all cases in acute brain compression, most of which are in an intense form. This is due to joining the primary pathological process caused by brain trauma and brain hemorrhage. The brain hemorrhage makes changes in CSF pressure more complicated. Polarization of alterations in CSF pressure occurs with severe brain trauma – the frequency and severity of CSF hypotension increase along with a higher rate and severity of CSF hypertension. A counterintuitive phenomenon occurs: a negative pressure that reaches minus (negative) 150 mm H₂O has arisen. One is under the impression that polarization is a consequence of the phase transition of hypertension to hypotension since the increased frequency of hypotension occurs with the decreased frequency of CSF pressure, such as in the group with a severe brain contusion.

Table 1

CHANGES IN THE CSF PRESSURE IN ACUTE CLOSED BRAIN TRAUMA, FREQUENCY IS GIVEN IN % (RANGE OF $M \pm 1,5$ G IN A CONTROL GROUP (HEALTHY PEOPLE) IS A REFERENCE CATEGORY)

The severity and nature of an injury		No. of investigated	Change pattern of ICP (CSF pressure)					
			Normal (%)	Hypertension		Hypotension		
				Total (%)	including within (mm H2O) %		Total (%)	minimum pressure (mm H2O)
Control group		81	88,9	9,8	-	-	1,3	160,0
Brain concussion		142	32,6	61,3	370-400	2,8	6,1	54,0
Brain contusion	mild	49	21,3	72,6	370-550	46,9	5,9	150,0
	moderate	50	21,5	72,6	370-650	39,2	5,9	-70,0*
	severe	48	8,3	64,6	370-900	45,8	27,1	-150,0*
Acute brain compression (hematoma)		46	-	100,0	370-800	93,4	-	300,0

*-negative pressure level.

We consider that the phase transition is a critical element in understanding the pathogenesis of an increase of intracranial pressure in ABT. Decrease of CSF pressure, therefore, without any doubt, caused by the reduction of the craniospinal cavity content. This excludes the probability of brain volume reduction and its blood filling. The probable cause is a reduction of the cerebrospinal fluid volume. Meanwhile, there is no reason to consider that reduction in CSF volume is a consequence of the CSF resorption increase. Conversely, low-pressure resorption must be decreased. Consequently, a decrease in CSF volume in ABT that leads to a reduction of ICP can be explained by the depression of the glandular system of the choroid plexuses, which produce CSF. If the CSF hypotension caused by depression of the choroid plexuses is the final phase of the pathological process, then following the parabiosis and paranecrosis dynamics, which precede the hypotension of pathology, the function of producing CSF is supposed to be initiated, which

in turn leads to CSF hypertension. It should also be noted that a malfunction of producing CSF in ABT is in all likelihood related to the nerve centers' damage where the phase of the pathological process occurs, which is ultimately cause the changes of intracranial pressure.

Therefore, various modifications of ICP (i.e. CSF pressure) occur depending on the severity of the injury of nerve centers in ABT: for mild and moderate injuries – different levels of CSF hypertension, and for severe injuries of the nervous system such as extremely high ICP and a polar form of changes – intracranial hypotension.

Brain swelling and an increase in its blood volume, as well as the changes in cerebrospinal fluid volume, can result in the changes of ICP during the ABT.

Physicochemical characteristics of the brain can be described through the changes in the rigidity of the craniospinal system (CSS) (Table 2).

Table 2

CHANGES IN THE RIGIDITY OF THE CRANIOSPINAL CAVITY – QP (AN INDICATOR OF THE CSF PRESSURE IS LEVELED) IN ACUTE CLOSED BRAIN TRAUMA, FREQUENCY IS GIVEN IN % (RIGIDITY COEFFICIENT QP OF $0,146 \pm 0,03$ IN A CONTROL GROUP IS A REFERENCE CATEGORY)

The severity and nature of an injury		No. of investigated	Change pattern of the rigidity of CSS			
			Normal	Increase	Decrease	Total
Control group		81	86,4	12,3	1,2	100,0
Brain concussion		142	17,6	65,3	7,7	100,0
Brain contusion	mild	49	20,4	65,3	14,3	100,0
	moderate	51	17,7	72,5	9,8	100,0
	severe	48	16,6	61,3	22,9	100,0
Acute brain compression (hematoma)		46	6,5	87,0	6,5	100,0

In particular, the increase of the rigidity in ABT should reveal the brain swelling. There were frequent changes (of 79,6 to 93,5 cases) of the rigidity of CSS in all ABT forms. The prevailing form of change was an increase in the rigidity of the content of the craniospinal cavity (CSC). As the injury severity increases, so does a frequency of the rigidity of the content of CSC (q), as well as the level of severity of increase in rigidity. Thus, the coefficient of rigidity may show a 2- to 3-fold increase compared to standard

indicators in severe ABT. This occurs because the ICP (PB) increases progressively with the growth of the severity of injuries. A residual pressure (PR) decreases at the same rate, the indicator of which approaches zero occasionally. As a result, the meaning of PB:PR rises dramatically.

As in changes in CSF pressure, the polarization of the changes in rigidity of the CSC was also observed during the ABT. Cases of rigidity decrease in CSS rises as the severity of injury increases. In severe

brain contusion compared to the less severe ABT, the increased frequency of rigidity decrease in CSS is taking place in conditions of reducing in the frequency of rigidity increase, which may be explained by phase pattern of changes of elastic deformation of the CSC content.

A phase of decreases of rigidity in CSS in a severe patient with a severe brain injury is explained by the non-reactive condition of a human organism, and it thus is a sign of lack of standard, i.e., physiological response to trauma leading to a brain swelling. Furthermore, the mechanism of rigidity decrease in CSS appears to be relevant to the non-reactive vascular system, which appears with a vasorelaxation with venous congestion. The data on a combination

of changes in CSF pressure and rigidity of CSS are given in Table 3. It shows that abnormalities of the mechanical properties of CCS occur in a 100 percent of the cases of moderate and severe brain contusions and acute brain compression, in 93,9 percent of a mild brain contusions cases, and 89,5 percent of cases of brain concussion. Changes in the rigidity of CSS appear earlier than changes in CSF pressure. This is confirmed by the following: rigidity of CSS increases in 57,1 percent of cases of brain concussion while the CSF pressure decreases or has no changes. The most pathognomic is a simultaneous increase of CSF pressure, and rigidity coefficient of CSS, the frequency of which rises depending on the severity of an injury.

Table 3

THE CHARACTER OF A COMBINATION OF CHANGES IN ICP-PB AND RIGIDITY OF CSC CONTENT - QP (THE IMPACT OF ICP ON RIGIDITY (Q) IS LEVELED) IN ACUTE CLOSED BRAIN TRAUMA, FREQUENCY IS GIVEN IN % (N IS NORMAL; PB OR QP>N IS ABOVE NORMAL; PB OR QP<N IS BELOW NORMAL)

The severity and nature of an injury		PB>N and qP>N	PB=N and qP>N	PB>N and qP=N	PB<N and qP<N	PB=N and qP=N	PB=N and qP<N	Total
Brain concussion		17,6	57,1	9,3	1,4	10,5	4,2	100,0
Brain contusion	mild	38,8	26,5	22,5	-	6,1	6,1	100,0
	moderate	52,9	19,6	19,7	5,9	-	1,9	100,0
	severe	48,8	12,4	18,0	20,8	-	-	100,0
Acute brain compression (hematoma)		87,0	-	13,0	-	-	-	100,0

The high ICP, being a symptom of a disease, may also cause the nervous system irritation and alteration. The severe elevated ICP is considered to be the cause of death in traumatic, epi- and subdural hematomas [12-14]. An increase in ICP contributes to compression of brain vessels. It has been reported that high CSF pressure declines a venous blood outflow and complicates an arterial blood supply of nervous centers [14, 15]. Hypoxia due to compression of the brain vessels by edema causes tissular necrosis in acute brain trauma [12]. A classical form of the influence of increased ICP on brain nervous centers is the so-called Cushing's phenomenon [14].

In summary, it should be noted that an ongoing phase-pathological process in the nerve centers underlies the changes in the physicommechanical

properties of CSC content in acute closed brain trauma. The first phase is manifested by the increased CSF production and brain swelling, so that increase in ICP and the rigidity of CSS occurs. It is more often an initial reaction to the rise in ICP. A very severe ABT is characterized by a non-reactive condition of an organism, in which an organism has no normal physiological response to the mechanical brain alteration. Intracranial hypotension and a decrease in the coefficient level of the rigidity of CSS replace intracranial hypertension and an increase in the rigidity of CSS during the mechanical brain alteration. In reality, however, the transition from one form of pathological process to another might does not occur outwardly. The change might be fleeting in severe injuries, and in very severe injuries, it might

start with a second phase with a poor prognosis. The reason for CSF hypotension in ABT is a combination of the cerebrospinal fluid and the lack of reactive brain swelling, which was caused by trauma due to paralysis of the brain centers. Decrease of the rigidity in CSS might be explained by decreasing of vessel tone or atony, venous congestion, and absence of edema in the brain matter.

Acute Brain Herniation

The enlargement of the brain with its prolapse into the trephine hole of the skull could be a complication during neurosurgical procedures in basal area of the brain. An extremely high intracranial pressure with a risk of suppression of the activities of vital centers is a grave complication of brain injuries affecting a basal area of the brain. This phenomenon was called "Acute brain swelling" initially [16]; however, later studies used the term of "Acute Brain Herniation" (ABH) [17-19]. Most investigators have concluded that the pathogenesis of ABH is based on neuroreflectory vascular response [6, 8, 17, 20-22]. The pathogenesis of brain herniation has also been explained by its acute swelling [16, 19, 23]. According to the results of our recent study, an increase in CSF production is involved in the pathogenesis of brain herniation substantively [6, 24].

There are three formable volumes in the craniospinal cavity with a rigid bundle bone: a brain tissue with shell, bloodstream, and cerebrospinal fluid. Under normal conditions, these volumes are balanced; once one of them increases, the others change.

Changes in all these three volumes probably contribute to an increase in the volume of CSC content in acute brain herniation. The question then becomes, what is the primary, and what is the secondary? Meanwhile, the current scientific conflicting viewpoints are mutually exclusive and preclude the study of the pathogenesis of brain herniation. Therefore, the problem remains unresolved.

We studied the pathogenesis of the acute brain herniation for several years. The results are summarized in this paper.

Research Methodology

According to the method described in the literature [25], acute brain herniation (ABH) was induced by stimulation of the hypothalamic region in adult dogs by injection of 40% formalin solution (0.1-0.2 ml). The injection was via a burr hole, which was immediately closing tightly. Several observations revealed that after the formalin injection, some dogs had developed impairment of respiratory function. In

such cases, the dogs were transferred to mechanical ventilation.

Different parameters of vital signs were recorded: in an initial state and on 2 (two) and 6 (six) minutes after the formalin injection. For anatomical examination of the brain, dogs were investigated in 10 (ten) minutes after stimulation of the nerve center, and several indicators of the craniospinal cavity content have been studied in the late brain alteration. There was a control healthy adult dog group, and the trial was conducted under hexenalum anesthesia (30 mg/kg).

Multichannel Polyphysiograph was used to record the physiologic metrics. The pressure was measured using the pressure gauge with a high linear response and a constant chamber (0.001 ml/ 100 mmH₂O).

A 'T' shape catheter was inserted into the carotid artery and jugular vein to measure the systemic arterial (AP) and systemic venous (VP) blood pressures. Intracranial venous pressure (IVP) in the dural sinuses was measured with the puncture of the sinus using a specific puncture needle via the cranial trepanation of the superior sagittal sinus (SS). Defects on the skull bone were covered with plastic corks. Intracranial pressure (ICP) has been observed via cisterna magna puncture (21 gauge needle). Intraocular pressure (IOP) observed via anterior chamber. Sensors for measuring AP, VP, SSP, ICP, and IOP were fixed at the spinous process of a vertebra in a side-lying position. The specialized sensor in a chest measured a respiration rate. The body temperature was controlled and maintained at 37.5±0.5°C by an electro thermometer.

Various methods have conducted a study on the blood supply of the brain:

1. The labeled (Cr-51) erythrocytes were injected into the bloodstream, and the amount of blood (ml) per 100 g of the brain tissue is subsequently determined (CrE).
2. The labeled (with iodine-131) serralbumin was injected into the blood:
 - a) Detecting the radioactivity was carried out using a sensor in one trial, which installed on the cranial part of the skull (Ra);
 - b) In another trial, the brain tissue penetrance coefficient (PC) was detected.
3. Rheoencephalography – IR – Integral rheogram.

The fluid in the brain matter was investigated by identifying the dry residue of the brain (DR, %). The sample was cooled in a desiccator to a constant weight at a temperature of 90-100 degrees centigrade and a relative weight in a mixture of bromobenzene and kerosene with a proportion of 1,024 to 1,044 (RW).

The rate of CSF production and CSF resorption was assessed by methods that have been developed at our laboratory.

Changes in AP, VP, SSP, ICP, and IOP, and rigidity of CSC content (q) in acute brain herniation

As Table 4 shows, an increase in intracranial pressure (ICP) is not the only sign of acute brain herniation (ABH). Additionally, an increase in SSP, IOP, VP, AP, and FP arises. Accordingly, ABH is a combined pathology of acute circulatory failure and CSF-dynamic disturbances. An increase in ICP, however, remains the main sign of ABH. The mean value (M) of ICP in ABH increases by 5 to 20, 3 times. An increase in ICP is followed by increases in SSP, FP, VP, IOP, and AP according to its value (from most to least). These indicators, except AP, were towards increasing. AP was polar in some instances. Thus, according to one of the 6-part series trials (part I), AP had increased

reaching the average of $148 \pm 16,5$ mm Hg in about half of cases, and in the other half, it had decreased earning the average of $-99 \pm 6,4$ 5 mm Hg.

The duration of the latent for changes of indicators in ABH was studied in the first part of the trials (Figure 1). Figure 1 shows that the changes in intracranial pressure (ICP) and in venous pressure in the sagittal sinus (SSP) occur alongside with stimulation, rheo-encephalogram has also been changing at the same time (is not illustrated in Figure 1). Some indicators have been revealed to have a latent period: for VP is $61,6 \pm 21,1$ seconds, for IOP is $64,1 \pm 19,6$ seconds, and for AP is $65,2 \pm 21,5$ seconds (are highlighted in bold in Figure 1).

Indicators reached a maximum value after a certain time of the stimulation of nervous centers in the following sequence: ICP – $230,9 \pm 31,8$ seconds; IOP – $237,7 \pm 49,2$ seconds; SSP – $244,3 \pm 24,6$ seconds; AP – $246,3 \pm 32$ seconds; and VP – $255,3 \pm 59,8$ seconds.

Table 4

CHANGES IN BLOOD PRESSURE AND CEREBROSPINAL FLUID IN ACUTE BRAIN HERNIATION (M \pm M)

Trial series, number of experimental subjects, and (investigators)	Indicators and conditions of obtaining the data	mm H ₂ O				mm Hg	
		ICP	SSP	IOP	FD	VP	AP
						System blood pressure	
1	2	3	4	5	6	7	8
I; n=13; (T.A. Makhambetov and E.S.Nurguzhayev)	Baseline data, M \pm m	119,0 \pm 9,9	85,0 \pm 5,6	191,7 \pm 22,4	34,0	56,3	108,6
	In 4-6 minutes after alteration, M \pm m	578,2 \pm 57,7	422,9 \pm 73,3	453,1 \pm 4,2	155,3	200,0	96,0
II; n=9; (S.A. Zhanaidarov, S.M. Mausinbayeva, and U.S. Sydykov)	Control data, M \pm m	71,8 \pm 6,0	-	-	-	-	100-110
	In 6 minutes after alteration, M \pm m	472,0 \pm 134,4	-	-	-	-	-
	Maximum value	1340,0	-	-	-	-	200
III; n=20; (S.A. Zhanaidarov, S.M. Mausinbayeva, and U.S. Sydykov)	Control data, M \pm m	109,2 \pm 18,7	-	-	-	-	-
	In 10 minutes after alteration, M \pm m	321,8 \pm 49,8	-	-	-	-	-
	Maximum value	760,0	-	-	-	-	-

IV; n=9; (S.A. Zhanaidarov)	Baseline data, M±m	115,2±12,2	-	-	-	-	110,6±7,3
	In 5 minutes after alteration, M±m	828,9±196,6	-	-	-	-	133,0±28,4
	Maximum value	2350,0	-	-	-	-	220,0
1	2	3	4	5	6	7	8
V; n=9; (B.A. Atchabarov, B.A. Abeyov; and U.S. Sadykov)	Baseline data, M±m	129,4±13,8	111,3±12,8	-	18,1±2,2	53,8±7,2	114,4±2,0
	In 6 minutes after alteration, M±m	670,0±73,2	416,0±46,0	-	254±75,4	140,5±23	171,9±6,7
	Maximum value	1010	600	-	603	250,0	200,0
VI; n=11; (B.A. Atchabarov, B.A. Abeyov; and U.S. Sadykov)	Baseline data, M±m	127,5±7,8	106,7±10,8	-	20,4±3,1	34,0±5,3	116,4±7,6
	In 6 minutes after alteration, M±m	369,6±36,3	205,8±21,6	-	163,8±24,7	113,3±7,8	155,9±6,8
	Maximum value	615	358	-	295,0	140	200
Total	No. of times when "M" (average value) of the intervention group outnumbered the control (or group at baseline)	2,5-2,7	1,9-5,0	2,4	4,5-14,7	2,6-3,5	0,8-15
	No. of times when a maximum value of intervention group outnumbered the control (or group at baseline)	5,0-20,3	3,3-5,4	-	14,5-33,3	4,1-4,6	1,7-2,0

Thus, although in ABH, along with changes in intracranial hemo- and cerebrospinal fluid dynamics, changes and indicators of systemic circulation are also observed, the analyzed data indicate that changes in ICP, SSP, and FD is a leading increase, i.e. act as supreme: it arises immediately after the stimulation with no latent period and reaches the life-threatening critical value quickly. The ICP thus increases and reaches an 828,9 mm H₂O on average, and 2350 mmH₂O in maximum. Meanwhile, according to our data, a damaging impact of a high CSF pressure on the vasomotor center (in a dog experiment) occurs when the pressure is below 700 mm H₂O. A pressure above 900-1000 mm H₂O causes death in animals.

Before the study of the pathogenesis of high ICP in ABH, we should discuss the pathogenesis

of increased SSP in ABH, as the changes in these indicators are similar.

It has been established that both the ICP and the pressure of intracerebral arterial vessels have an integral effect on SSP [26, 27]. The reason is that dural brain sinuses are collectors, which receives CSF from the subarachnoid cavity and blood from brain veins. As a result, the higher the ICP and the pressure of intracerebral veins, the higher the SSP. Additionally, to an increase of ICP due to brain enlargement, the pressure from the brain is added along with a growth in fluid volumes in the sinuses. This leads to reducing or compression the sinuses cavity and the pressure increase in it, and the similarity between changes in ICP and SSP, therefore, becomes apparent.

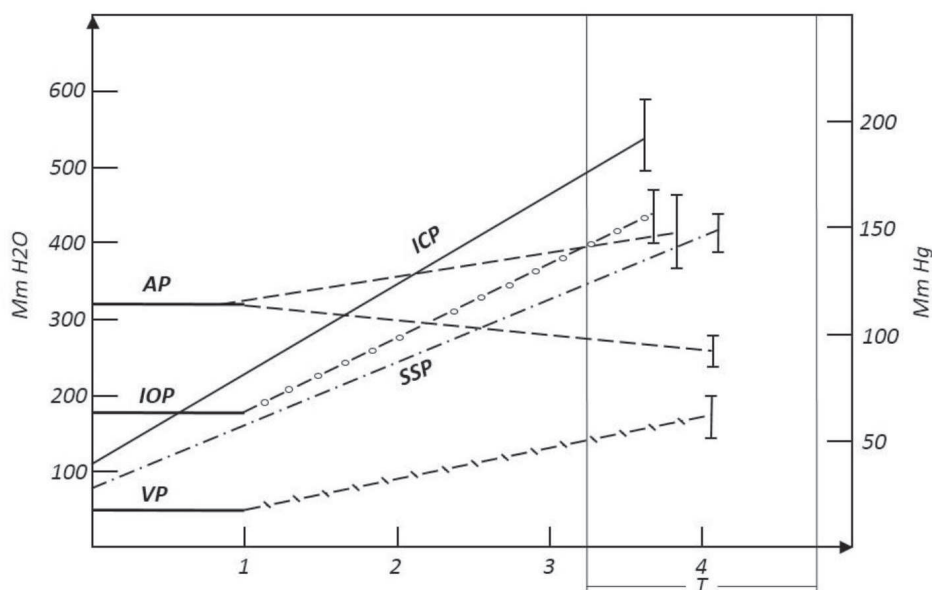


Figure 1 - The duration of the latent period ($M \pm m$) for changes and reaching the maximum values in ABH

Legends:

X coordinate is time in minutes;

Y coordinate shows a value of indicators;

"T" is a time when pressures reached the maximum;

AP – systemic arterial pressure;

SSP - venous pressure in the sagittal sinus;

VP – systemic venous pressure;

Bolded lines in AP, IOP, and VP –latent period;

Y coordinate: on the right – in mmHg for AP;

on the left – in mmH₂O for ICP, IOP, SSP, and VP.

Table 5 shows that the indicator of rigidity, i.e., the coefficient (q) of the craniospinal cavity content in ABH, is 2-3 times greater compared to control group.

Table 5

**CHANGES IN RIGIDITY COEFFICIENT (Q) OF THE CRANIOSPINAL SYSTEM
AFTER AN ACUTE BRAIN HERNIATION (M+M)**

After the start of ABH, in minutes	Groups	No. of exp.animals	q (mm/mm ³)
60	Control	16	0,16±0,009
	Intervention	10	0,34±0,03
120	Control	16	0,21±0,01
	Intervention	10	0,47±0,05
180	Control	16	0,23±0,01
	Intervention	10	0,47±0,05
240	Control	16	0,25±0,02
	Intervention	20	0,8±0,07

It is difficult, however, to consider the true value of rigidity increase in CSC based on data given in Table 5. Because a given q coefficient in Table 5 is not

a qP coefficient, in which the value of ICP is leveled. Some increases in q may be due to the high ICP, as the value of ICP is high in ABH. Therefore, given data

indicate only certain changes in the rigidity of the CSC content in ABH.

The same cause factors may influence the increase in rigidity of CSC and increase of ICP in ABH since both the ICP and the ABH are consequences of mechanical stress in CSC due to an increase in its content. It is unclear which increase in the craniospinal cavity causes this phenomenon, and which do not: either a brain enlargement due to brain swelling or an increase in circulating cerebrospinal fluid, or an increase in the blood supply of CSC content? Furthermore, the combination of these causative factors likely provokes the ABH collectively.

Brain swelling as a causal factor for the acute brain herniation (ABH)

The rational explanation for the ICP increase was the occurrence of acute brain swelling at the early

stages of the study of the ABH. It has already been stated that some scientists take this view nowadays. If the brain swelling is involved in the pathogenesis of the ABH, then an increase in fluid content and a decrease in the specific weight of brain matter should occur.

Table 6 indicates the data of two series of trials on studying the fluid content of the brain matter during the ABH. Changes in the dry residue (DR) and a specific weight (SW) of the brain matter found to be unreliable and insignificant compared to control. Particularly, several series of trial reveal a slight decrease in brain tissue density, which points to a slight swelling process of the brain. Data on the rigidity of the CSC content show no severe swelling in the brain during the ABH. Therefore, the literature's explanation of ABH that defines it as the occurrence of rapid brain swelling seems hypothetical and unfounded factual material.

Table 6

CHANGES IN THE FLUID CONTENT OF THE BRAIN MATTER DURING THE ABH, (M+M)

Series of trial	Groups	Dry residue (DR), %			Specific weight (SW), g/cm ³		
		Gray matter	White matter	The whole-brain	Gray matter	White matter	The whole-brain
II	Control (n=15)	18,0 ±0,18	32,11 ±0,40	20,81 ±0,28	1,041 ±0,0003	1,041 ±0,0002	1,039 ±0,0004
	Intervention (n=9)	18,25 ±0,22	31,55 ±0,38	22,36 ±0,25	1,042 ±0,0005	1,041 ±0,0004	1,040 ±0,0007
III	Control (n=10)	18,31 ±0,24	32,01 ±0,53	-	1,038 ±0,0006	1,039 ±0,0005	-
	Intervention (n=20)	17,42 ±0,20	30,06 ±0,38	-	1,036 ±0,0004	1,035 ±0,0006	-

Our results are in line with other scientists' findings [23]. According to the literature, the fluid content of brain tissues has not changed considerably during the ABH (similar to our results). However, at the same time, a fluid redistribution in the structural formation of brain tissue has been found. Fluid content has reduced by 7-8% in intercellular space, and it has increased by the same percentage in cells. This leads to the edema process in cells with vacuolization of cell organelles. Such fluid redistribution is common to dysfunctions of ion channel in the cell membrane, which occur in various damages, including any inflammatory, toxic process. Such a kind of edema, however, is limited to cause an acute brain herniation.

Thus, having an as small size of edema as in encephalitis, a brain swelling in such condition perhaps cannot cause an acute brain herniation.

On the increase in the blood supply of the brain during the acute brain herniation

Studies on the brain blood supply reveal that the volume of brain blood increases in all the five series of trials (Table 7). The blood volume has doubled within the method of using the labeled erythrocytes and according to the permeation coefficient on gray matter (an increase in white matter is insignificant), and the volume has also increased according to the rheography results by 1,5 times and the activity of

labeled albumin on the skull by 1,2-1,3 times (at the average).

An increase in brain blood supply by 1,5-2 times should lead to a reduction in dimension (capacity) of the craniospinal cavity (CSC) and an inevitable rise

in ICP. Kovalev has reported [20] that an increase in the blood supply of CSC during the ABH arises due to hyperemia of the meninges, hyperemia the small-sized blood vessels of the brain, and diapedetic micro focal hemorrhage.

Table 7

CHANGES IN THE BLOOD SUPPLY OF THE BRAIN DURING THE ACUTE BRAIN HERNIATION, M±M

Set of trials	Groups	Indicators of brain blood supply				
		Blood supply, ml/100g of brain tissue (method of the labeled erythrocytes, Cr-51)	Integral rheogram (IR), ($\Delta r/r$, %)	Re-activity of the labeled albumin J-131 on the skull, impulse / second	Penetrance coefficient (injection of the labeled (with iodine-131) serralbumin)	
					Gray matter	White matter
II	Control, n=14	0,95±0,1	-	-	-	-
	Intervention, n=9	2,03±0,23	-	-	-	-
III	Control, n=9	-	-	-	0,97±0,16	1,06±0,2
	Intervention, n=15	-	-	-	2,09±0,25	1,27±0,13
	Baseline, n=9	-	0,429±0,041	-	-	-
IV	Five minutes after alteration,	-	0,648±0,130	-	-	-
	Baseline, n=8	-	-	349,8±47,9	-	-
V	Six minutes after alteration,	-	-	443,5±55,5	-	-
	Maximum value	-	-	746	-	-
	Baseline, n=11	-	-	293±37,0	-	-
VI	Six minutes after alteration,	-	-	344,8±43,0	-	-
	Maximum value	-	-	509	-	-

On changes in cerebrospinal fluid production and resorption during the acute brain herniation

Data on changes in CSF production during the ABH are given in Table 8. According to those data, a

volumetric rate of CSF production has increased by 1,7 times versus the normal indicator in two minutes after brain alteration, by 4,6 times after six minutes. It has increased eightfold and reached a maximum in trial N 5, and trial N 10 shows a ten times increase.

Table 8

**THE INFLUENCE OF ALTERATION ON A VOLUMETRIC RATE OF CSF PRODUCTION
AND ARTERIAL PRESSURE (AP)**

Serial number of an animal		CSF production rate, in ml · min ⁻¹			AP, in mmHg		
		Baseline	Time after alteration, in minutes		Baseline	Time after alteration, in min- utes	
			2	6		2	6
1		0,06	0,11	0,18	120	135	150
2		0,11	0,09	0,36	105	190	160
3		0,09	0,11	0,24	110	90	130
4		0,24	0,24	0,48	110	220	170
5		0,11	0,72	0,90	130	100	160
6		0,09	0,03	0,42	130	100	200
7		0,11	0,06	0,42	120	150	150
8		0,06	0,24	0,42	115	140	140
9		0,18	0,3	0,54	115	130	145
10		0,06	0,42	0,6	120	180	180
11		0,11	0,18	0,48	105	120	130
Total	M	0,11	0,21	0,51	116,4	141,5	155,9
	±m	0,017	0,062	0,062	7,62	12,4	6,4

It should be noted, an increase in CSF production occurred in six minutes after alteration in all experimental animals, but in two minutes, only in half of the animals.

When assessing the changes of CSF resorption by the filtering pressure (FP), a CSF outflow first increases, but do not decrease, despite the increase of pressure in the superior sagittal sinus. A volumetric rate of CSF production in our experimental animals, therefore, should be slightly higher than those indicated in Table 8.

Our study suggests that, on the one hand, a high ICP during ABH is caused by an increase in the volume of CSF due to increasing the speed of its production, and, on the other hand, by an increase of the blood volume in the brain. However, it is difficult to provide accurate indications about the impact of

an increase in CSF production and blood volume on ICP. Our study, therefore, aimed to find the proportion between the increase in CSF production and blood volume in craniospinal cavity. A set of trials (V and VI) was carried out to answer the research question.

The outflow (drainage) of cerebrospinal fluid with a determination of its volumetric rate from the lateral ventricle was conducted on test animals with ABH in VI trial. The trial V with no drainage was a control group for trial VI. A comparison of the data on these two series trial is given in Figure 2.

Figure 2 shows that the increases in ICP in trial V were 2,2 times higher than in trial VI. Similarly, SSP was 2,2 times lower in trial VI compared to trial V. There was no significant difference between the remaining indicators (AP, VP, and Ra).

It would thus appear that an increase in CSF volume is more impactful than an increase in the blood volume in the CSC and the value of brain

swelling combined although the rise in blood volume itself in CSC may be significant in increasing the production of CSF.

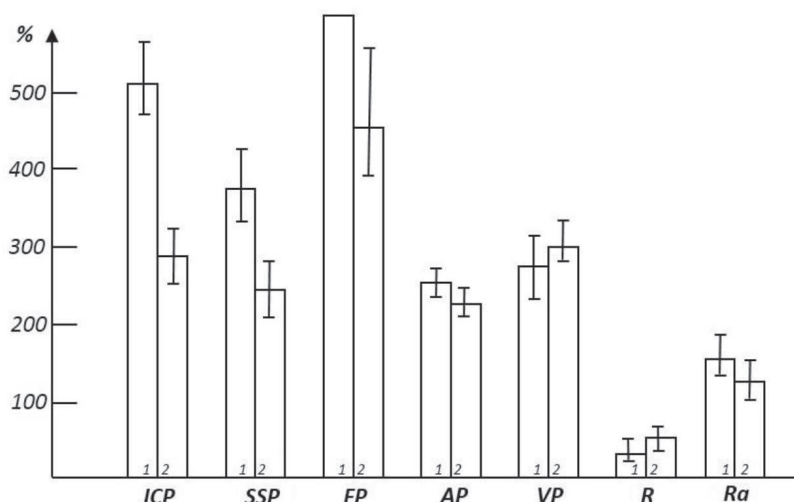


Figure 2 – Difference between hemodynamic and CSF circulation in trial series V and VI on test animals in six minutes after hypothalamus alteration

Legends:

X coordinate is the assessed indicators;
Y shows a degree of change, in %, 100 is a baseline;
ICP – intracranial pressure;
SSP – blood pressure in the sagittal sinus;
FP – filtrating pressure;

AP – systemic arterial pressure;
VP – systemic venous pressure;
R – respiratory rate;
Ra – radioactivity on the skull;
1 – V series of trials;
2 – VI series of trials.

Furthermore, the data of the V and VI series of the trial indicate that the CSF drainage during the acute brain herniation has a positive therapeutic effect (reduced ICP and improved breathing).

The correlation between the hemodynamic and CSF circulation was calculated for clarifying the

reasons for changes (based on the data obtained in the V and VI series of trials) (Table 9).

A positive average and above-average correlation was found between ICP, SSP, and Ra. This association suggests a blood supply of the brain (Ra) to be a probable causative agent for changes in ICP and SSP and the causation of SSP from ICP.

Table 9

CORRELATION COEFFICIENTS			
Correlation between:		V trial (n=8)	VI trial (n=11)
1.	ICP and Ra	+ 0,54	+ 0,57
2.	ICP and SSP	+ 0,53	+ 0,46
3.	ICP and AP	+ 0,08	+ 0,03
4.	ICP and VP	+ 0,2	+ 0,5
5.	SSP and Ra	+ 0,63	+ 0,63
6.	SSP and VP	+ 0,2	+ 0,5

7.	SSP and AP	+ 0,7	-0,1
8.	AP and Ra	-0,1	+ 0,4
9.	AP and CSF production rate	-	+ 0,07

The correlation coefficient between the intracranial hemo- and CSF dynamic indicators and the systemic arterial pressure (AP) demonstrates no correlation between the AP and ICP, between the AP and CSF production rate; and reflects the doubtful and controversial correlation between the AP and SSP, and between the AP and Ra.

Furthermore, data given in Figure 3 show no positive correlation and even a negative correlation between the AP and blood supply of CSC during the ABH. The changes in ICP and comparison of AP and IRH (rheoencephalogram) are given in Figure 3 (based on results of IV series of trials).

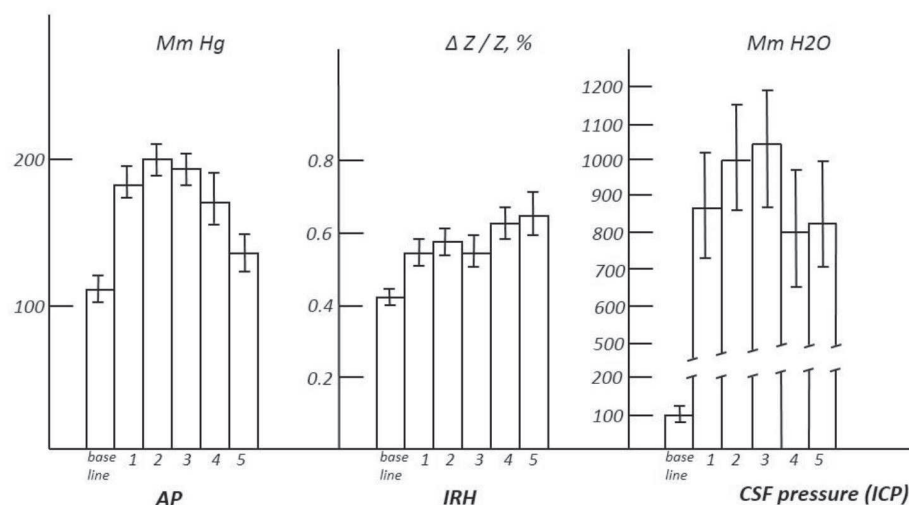


Figure 3 – Changes in certain physiological indicators during the acute brain herniation on experimental dogs of IV series of trials

Legends:

AP – arterial pressure (arteria carotis);

IRH – integral rheogram of the head (amplitude);

ICP – intracranial pressure;

X coordinate is the time (1- 5 minutes after stimulation);

Y coordinate is the value of indicators.

Thus, the correlation coefficient indicates that the changes in AP are insignificant or even negative within the hemo- and CSF dynamic shifts during the ABH. This correlations reveals a polar orientation of changes in AP and intracranial hemodynamic. This is explained by the following: the increase in systemic arterial pressure is the opposite process to the rise in CSC blood volume. While an increase in AP is caused by vasoconstriction, the vasodilatation gives rise to the blood volume of CSC. If these polar mechanisms come to the fore, the correlation will probably be negative. In certain cases, however, the correlation between AP, hemo and CSF dynamic might be weakly positive in case of ABH. This occurs because

an increase in AP may also cause the intracranial hemodynamic disturbances since a high pressure contributes to the redistribution of blood from the zone of anemia to the hyperemia.

Pathogenesis of the ABH. Opinion on the nervous center that controls intracranial pressure and blood supply of the brain

The systemic arterial pressure is not the prime reason for the acute brain herniation and its signs (an increase in ICP, SSP, and blood supply of the CSC). An increase in systemic arterial and venous pressures and disturbance of intracranial hemo- and CSF dynamic during the ABH seem to be a related process, but they do not have any direct causal link. We consider that a vasomotor center that controls the AP is affected slightly during the acute brain herniation. However, all the pathological changes affect mostly the nervous centers, which regulate the intracranial hemo- and CSF dynamic.



The analyses reveal that an increase in ICP, which is a core sign of the ABH, is caused by the rise in the volume of CSF in the CSC due to its rapid production; increased blood volume of the brain; and in part, by an increase of the brain volume due to its slight swelling. Our impression was that an increase in CSF volume has greater importance than an increase in the blood volume of CSC and brain swelling combined (a blood supply of the CSC increases by 1,5-2 times, and a cerebrospinal fluid volume increases by 4,6 time in average, in some animals by ten times) during an increasing of ICP in the ABH. Based on the experiments, we conclude that a cerebrospinal fluid leak during the ABH can be a pathogenetic therapeutic activity (at least the growth in CSF pressure decreases by more than two times).

The general picture of the changes in hemodynamic during the ABH is first described as defense autoregulation disruption of the cerebral blood flow, which leads to the mismatch of local changes with changes in systematic circulation.

The system, which has an independent auto regulation mechanism, affects both a blood supply of the CSC (i.e., blood circulation) and CSF production. The mechanism limiting hemodynamic and CSF dynamics are within the narrow framework necessary for the normal functioning of the brain. A weakening or loss of the "local" autoregulation with the following disorder of cerebral circulation and pressure in CSC occurs due to the disruption of this mechanism.

Our views on the independent nervous center that controls the ICP (and therefore CSF production) and the blood supply of the brain are based on the following arguments:

1. Zero correlation between the ICP, blood supply of the CSC and the CSF production in one hand, and the AP level in the ABH on the other;

2. A syndrome similar to the ABH does not occur during the chronic Hypertensive Disease with a high AP. Moreover, not all patients with hypertensive crises have a syndrome of the acute increase in ICP.

3. Not infrequently, a relatively low AP occurs during the experimentally induced syndrome of ABH with uncontrollably high ICP.

An increase in ICP during the ABH exceeds the safe level, which is 500-600 mm H₂O in dogs. Continuous cerebrospinal fluid drainage, therefore, is recommended for therapeutic purposes. The pathophysiological process is parabolic during brain traumas. It has been revealed that the fluid moves from the extracellular space into the cell interior. These data suggest the functional abnormalities in the ion channels of cell membranes, perhaps due to insufficient energy supply. Therefore, a sufficient amount of adenosine triphosphate (ATP) is indicated for patients with the ABH.

Thus, an increase in CSF production speed and an increase in the blood volume of the brain are found to be a significant factor in increasing the intracranial pressure. Minor edematous changes in the brain are additional signs of the hemodynamic and fluid dynamic disturbances. We consider that the syndrome of acute brain herniation is associated with a dysfunction in autonomous nerve centers that keep the intracranial pressure at a normal due to the regulation of blood flow intensity in CSC and cerebrospinal fluid production.

REFERENCES

1. Abdukhalikov A.S. // J. Health care of Kazakhstan. – 1976. - N7. – P. 61-63 (in Russian).
2. Atchabarov B.A., Abdukhalikov A.S., Ruchkin B.F. // Proceedings of the II All-Union Congress of Neurosurgeons, Moscow, 1976. – P. 76-77 (in Russian).
3. Atchabarov B.A., Abdukhalikov A.S., Bisembin O.I. // Questions of the experimental and clinical neurology, Alma-Ata, 1983. – P. 23-50 (in Russian).
4. Atchabarov B.A. // Clinical neuropathology in arterial hypertension. Alma-Ata, 1953 (in Russian).
5. Atchabarov B.A. // Vascular pathology of the brain, Alma-Ata, 1986. – P. 111-127 (in Russian).
6. Zhanaydarov S.A., Mausnbaeva S.M., Syzdykov U.S. // Report of the Research Institute of Regional Pathology of the Ministry of Health of the Kazakh SSR, Alma-Ata, 1978 (in Russian).
7. Zhanaydarov S.A., Mausnbaeva S.M. // Violations of regulatory mechanisms and their correction, vol. III, Chisinau, 1989. – P. 897 (in Russian).
8. Makhambetov T.A., Nurgutaev E.S. Issues of experimental and clinical neurology, Alma-Ata, 1988. – P. 77-86 (in Russian).
9. Atchabarov B.A., Syzdykov U.S. // A new method for measuring cerebrospinal fluid pressure, Alma-Ata, 1974 (Copyright certificates for inven-

- tions: 377156, 12.II.1971; 442786, 14.IV.1971; 442787, 14.IV.1971) (in Russian).
10. Atchabarov B.A. // Questions of the experimental and clinical neurology, Alma-Ata, 1980. – P. 3-36 (in Russian).
 11. Atchabarov B.A. // Questions of the experimental and clinical neurology, Alma-Ata, 1983. – P. 3-22 (in Russian).
 12. Rusanov S.A., Smolyanikov A.A. // BME, 2th ed., M., 1962. – V. 27. – P. 954-982 (in Russian).
 13. Stankevich T.I. // Experience of Soviet medicine in the Second World War 1941-1945, Moscow, 1953. – V. 5. – P. 213-217 (in Russian).
 14. Cushing H. // a) American Journal of Medical Sciences, Sept. 1902, b) Am. J. of Medical Sciences, v. 125, 1903.
 15. Nurtugaev E.S., Zhanaydarov S.A. // Questions of experimental and clinical neurology, Alma-Ata, 1980, 54-50 (in Russian).
 16. Burdenko N.N. // Herald of the Academy of Medical Sciences of the USSR. – 1941. – N4. – P. 74-81 (in Russian).
 17. Aryutunov A.I. // Medical practice. – 1954. – 2. – P. 101-108 (in Russian).
 18. Lagutin A.V. // Bull. exp biol. med. – 1977. – 9. – P. 276-279 (in Russian).
 19. Romadanov A.P., Sergienko T.M. // Questions of neurosurgery. – 1987. – N4. – P. 3-9 (in Russian).
 20. Kovalev O.A. // Abstract. diss. Cand. med. Sciences, Leningrad, 1962 (in Russian).
 21. Mestechkina A.P. // Problems of Surgery. – 1955. – V. 2. – P. 203-214 (in Russian).
 22. Mestechkina A.P. // Problems of Surgery. – 1964. – P. 184-197 (in Russian).
 23. Nicolaidis S., La Beau J. // Compt. Rend. Soc. Biol. – 1969 (1970). – 163. – 7. – P. 1517-1520.
 24. Atchabarov B.A. // Vascular pathology of the brain, Alma-Ata, 1991. – P. 128-164 (in Russian).
 25. Galanin Yu.M. // Abstract. diss. Cand. med. Sciences, Irkutsk, 1972 (in Russian).
 26. Atchabarov B.A., Sydykov U.S., Abeuov B.A. Vascular diseases of the brain, Alma-Ata, 1984. – P. 145-161 (in Russian).
 27. Atchabarov B.A., Sydykov U.S., Abeuov B.A. Vascular diseases of the brain, Alma-Ata, 1984. – P. 161-178 (in Russian).

Б.А. Атшабаров (1919-2010)

БАССҮЙЕК ІШІНДЕГІ ҚЫСЫМНЫҢ КӨТЕРІЛУ МЕХАНИЗМІ ЖӘНЕ ОНЫҢ МИ ТІНІНЕ КЕРІ ӘСЕРІ

Берілген мақала бұрын жарияланған академик Бахия Атшабарұлы Атшабаровтың монография бөлімінің қайта басылымы болып табылады. Дәйексөз келтіру мақсатында жұмыстың түпнұсқасына сілтеме келесі көрсетілгендей жүзеге асырылады: Атшабаров Бахия «Бассүйек ішіндегі қысым және ликвородинамика физиологиясы мен патофизиологиясы очеркі», Ғылым баспасы, 1996 ж., 201-226 бб.

1996 жылы басылымға шыққан монография автор және оның әріптестерінің қалыпты жағдайда және ауытқу жағдайындағы бассүйек ішіндегі қысымды зерттеуге бағытталған бұрын жарияланған ғылыми жұмыстарының жиынтығы болып табылады. Жұмыс бассүйек ішіндегі гипертензия туындауына әсер ететін түрлі факторларды, атап айтсақ, ликвородинамикалық бұзылымды, ми ісінуін, краниоспиналды қуыстың қанмен толтыруындағы өзгерістерді және артериалды қан қысымы өзгерістерінің салдарын сипаттайды. Сонымен қатар, ғылыми жұмыста цереброспиналды сұйықтық динамикасының (сұйықтықтың өндірілуі, айналымы және резорбциясы) физиологиясы мен патофизиологиясы зерттелінеді. Монографияда бұрындары белгілі болған және көп жылдар бойы жүргізілген ғылыми жұмыстың нәтижелері пайымдалады.

Негізгі сөздер: бассүйек ішіндегі қысым, мидың жіті жарығы, ми жұлын сұйықтығының динамикасы.



Б.А. Атчабаров (1919-2010)

МЕХАНИЗМ ОСТРОГО ПОВЫШЕНИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПАГУБНОГО ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТКАНИ МОЗГА

Данная статья является репринтом (переизданием, перепечаткой) ранее опубликованной главы монографии академика Атчабарова Бахии Атчабаровича «Очерки физиологии и патофизиологии ликвородинамики и внутричерепного давления», изд. Ғылым, 1996 г., стр. 201-226.

Изданная в 1996 году монография является обобщением ранее опубликованных исследований автора и его коллег, посвященных изучению внутричерепного давления в норме и при патологии. Описывается участие различных причинных факторов в возникновении внутричерепной гипертензии: ликвородинамические нарушения, отек-набухание мозга, изменения кровонаполнения в краниоспинальной полости и последствия изменений артериального давления. Исследованы также вопросы физиологии и патофизиологии продукции, циркуляции и резорбции ликвора. В монографии подвергнуты анализу и осмыслению ранее известные и полученные в ходе многолетних исследований собственные научные данные.

Ключевые слова: внутричерепное давление, острое пролабирование головного мозга, ликвородинамика.

УДК 616.8-089

А.В. Дубовой

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии»,
г. Новосибирск, Россия

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СТРОЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ ВИСОЧНОЙ АРТЕРИИ ЧЕЛОВЕКА

Целью данной работы являлась разработка удобной для клинического применения топографо-анатомической классификации строения поверхностной височной артерии (ПВА), основанной на данных мультиспиральной компьютерно-томографической ангиографии. Необходимость знания анатомического варианта строения ПВА и её топографии может понадобиться для планирования кожного разреза в зоне нахождения ПВА, а также для планирования выделения ствола, одной или двух ветвей с целью создания экстра-интракраниального сосудистого микроанастомоза.

Материалы и методы: За основу метода анализа были взяты два критерия: уровень деления ствола ПВА на ветви, а также симметричность диаметров этих ветвей относительно друг друга.

В результате были определены 3 уровня ветвления ПВА и 5 типов ветвления ПВА. Всего определено 14 основных вариантов строения ПВА, которые сведены в общую классификационную таблицу. Приведены нейровизуализационные примеры ветвления ПВА на реконструированных 3D изображениях МСКТ-ангиографии.

Ключевые слова: поверхностная височная артерия, микрососудистый анастомоз.

Введение

Анатомия поверхностной височной артерии (ПВА) и её ветвей достаточно хорошо изучена [1]. Предыдущие исследования анатомического строения ПВА, описанные в мировой литературе, были выполнены на трупном материале и описывали как отношение ПВА к структурам черепа, таким, как скуловая дуга, так и диаметры ствола ПВА и её ветвей, место деления ПВА на ветви [2, 3, 4, 5].

Marano et al. [2] описали 10 различных вариантов строения ПВА (проиндексированные буквами английского алфавита от А до J), основанные на диаметре ПВА и её ветвей, строении ветвей, уровне деления основного ствола ПВА.

Однако в настоящее время в литературе отсутствует достаточно чётко сформулированная анатомо-топографическая классификация строения ПВА, которую было бы удобно применять в клинической практике.

Цель исследования

Целью данной работы является создание удобной для применения в клинической практике классификации строения ПВА.

Необходимость знания анатомического варианта строения ПВА может понадобиться для пла-

нирования кожного разреза в зоне нахождения ПВА с её сохранением (например, при птериональном доступе), а также для планирования выделения одной или двух ветвей, а иногда и ствола ПВА с целью создания экстра-интракраниального сосудистого микроанастомоза.

Материалы и методы исследования

Данная классификация базируется на изучении топографо-анатомических характеристик ПВА, визуализируемых на трёхмерной (3D) реконструкции модели головы человека при проведении мультиспиральной компьютерно-томографической ангиографии (МСКТ-АГ). 3D-реконструкции ПВА выполнялись с использованием DICOM-данных МСКТ-АГ церебральных артерий пациентов с использованием персонального компьютера и программного обеспечения «ЛИНС Махаон Рабочая станция врача» с рабочим модулем «Ангиография» версии 3.3.

За основу классификации были взяты два критерия: уровень деления ствола ПВА на ветви, а также симметричность строения (диаметров) этих ветвей относительно друг друга.

Для простоты использования классификации за основу были взяты понятные и видимые анато-



мические ориентиры черепа. Уровень ветвления определялся в боковой проекции 3D-реконструированного изображения относительно двух линий, проведённых параллельно основанию средней черепной ямки (СЧЯ): первая линия проводится по верхнему краю скуловой дуги (X); вторая линия проводится параллельно первой на уровне лобно-скулового шва (Y), (рис. 1).

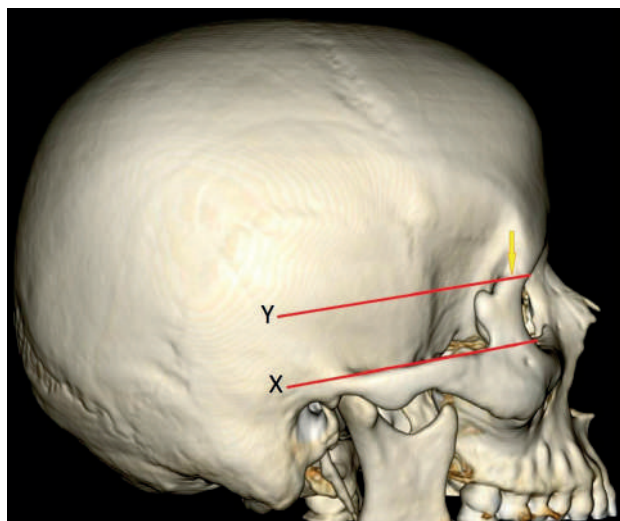


Рисунок 1 – Линии разметки для определения уровня ветвления ветвей ПВА (жёлтой стрелкой обозначен лобно-скуловой шов)

Согласно полученным в ходе исследований и проанализированным данным было определено 3 уровня ветвления ПВА:

1 уровень – на уровне или ниже линии (X), проведённой по верхнему краю скуловой дуги (рис. 2).

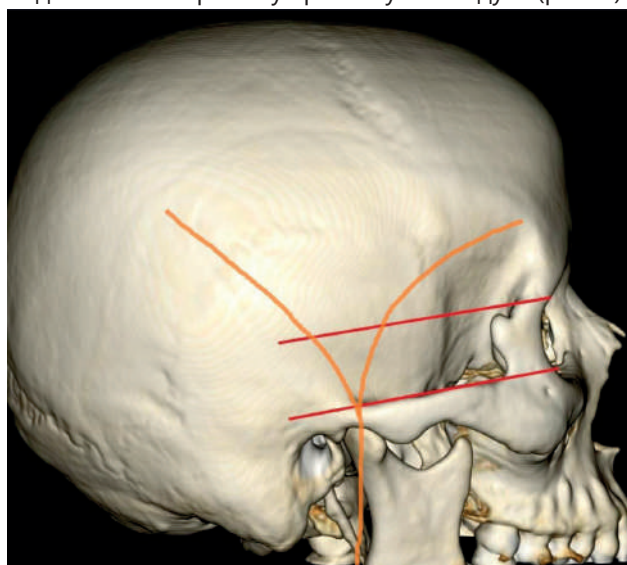


Рисунок 2 – Схема 1-го уровня ветвления ПВА

2 уровень – между линией, проведённой по верхнему краю скуловой дуги (X) и линией (Y),

проведённой параллельно скуловой дуге на уровне лобно-скулового шва (рис. 3).

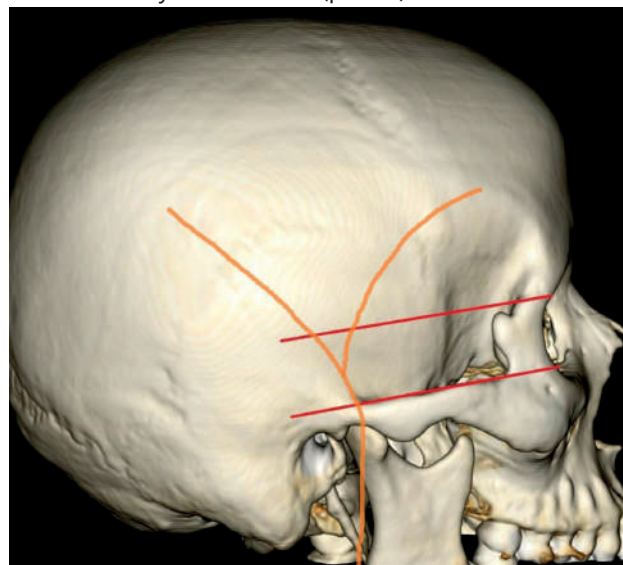


Рисунок 3 – Схема 2-го уровня ветвления ПВА

3 уровень – на уровне или выше линии (Y), проведённой параллельно скуловой дуге на уровне начала скулового отростка лобной кости (рис. 4).

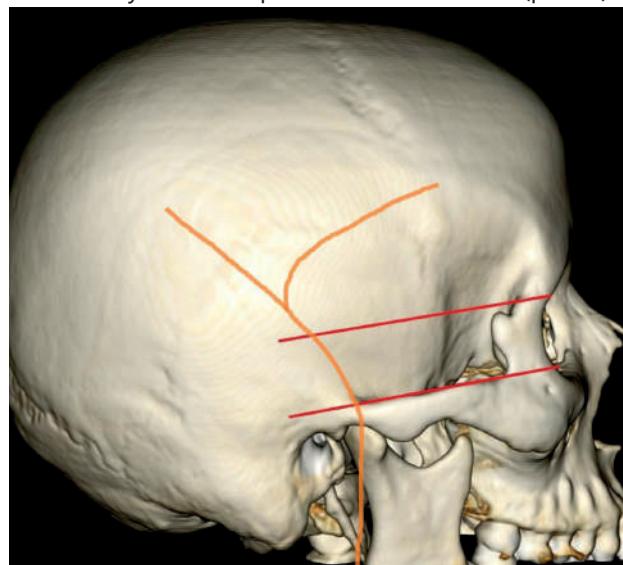


Рисунок 4 – Схема 3-го уровня ветвления ПВА

Также определено 5 основных типов ветвления ПВА:

Тип В – симметричное развитие лобной и теменной ветвей (В - both).

Тип F – доминантная лобная ветвь (F - frontal).

Тип P – доминантная теменная ветвь (P - parietal).

Тип S – единственный ствол (S - single).

Тип Т – добавочная (третья) ветвь (Т - triple).

Вариант обозначения строения ПВА определяется с помощью комбинации цифры уровня

ветвления и буквы типа ветвления. Для типа ветвления S, когда имеется лишь одна из ветвей ПВА, определен вариант обозначения строения с помощью комбинации буквы типа (S) с сокращен-

ным наименованием той ветви, которая представлена (F – frontal или P – parietal).

В таблице 1 приведены примеры на каждый вариант комбинации двух критериев.

Таблица 1

Уровень ветвления	Тип ветвления				
	B	F	P	S	T
1	1B	1F	1P	SF / SP	1T
2	2B	2F	2P		2T
3	3B	3F	3P		3T

На рисунке 5 приведены примеры ветвления ПВА на реконструированных 3D изображениях МСКТ-ангиографии. Всего 14 основных вариантов.

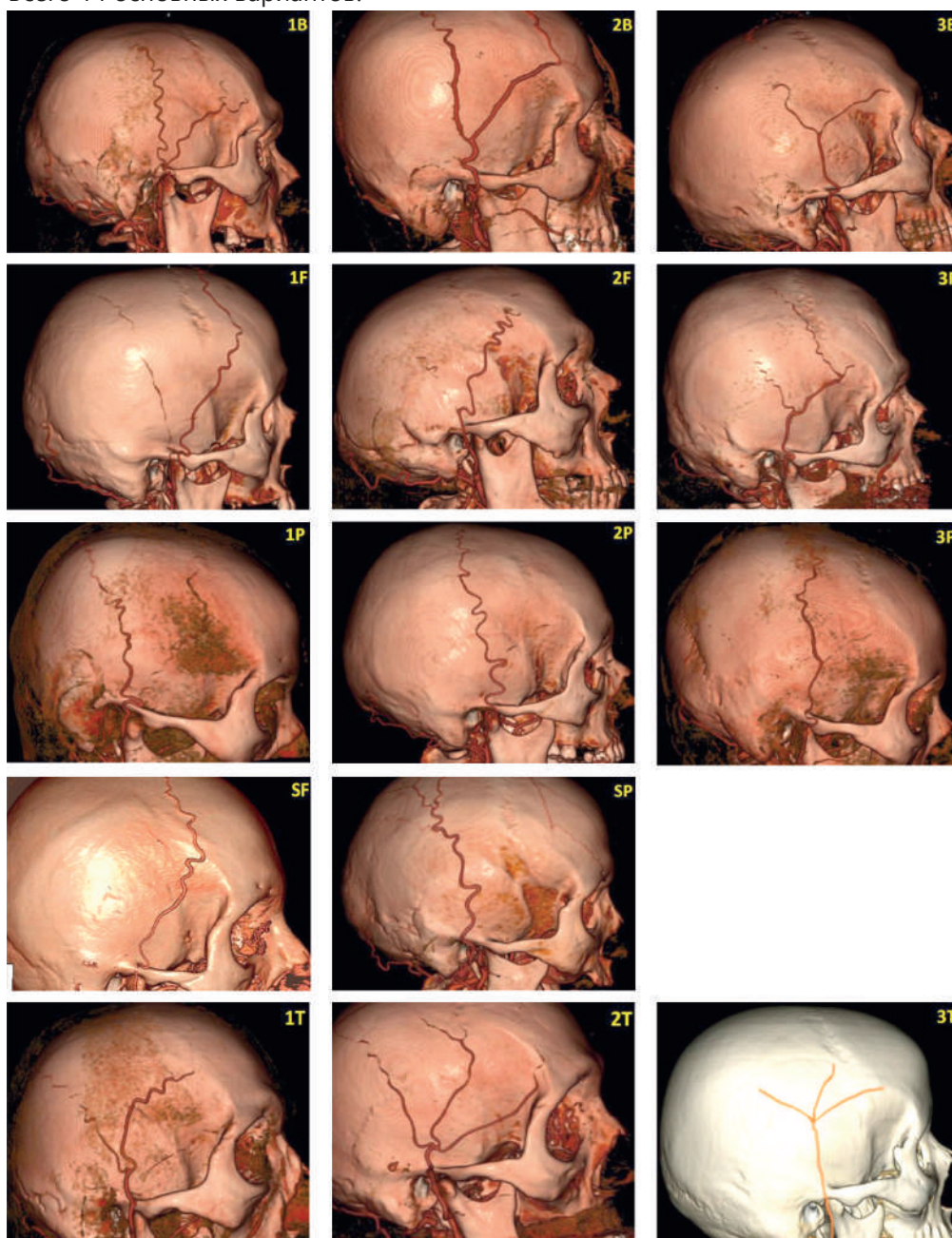


Рисунок 5 – Основные 14 типов ветвления ПВА

Заклучение

Использование вышеприведённой классификации позволяет легко планировать хирургический доступ с сохранением ПВА и её ветвей,

а также планировать варианты реваскуляризации головного мозга при лечении сложных аневризм и стено-окклюзирующих заболеваний магистральных артерий головного мозга и шеи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abul-Hassan H.S., von Drasek Ascher G., Acland R.D. Surgical anatomy and blood supply of the fascial layers of the temporal region // Plast Reconstr Surg. – 1986. – 77. P. 17-28.
2. Marano S.R., Fischer D.W., Gaines C., Sonntag V.K. Anatomical study of the superficial temporal artery // Neurosurgery. – 1985. – 16. – P. 786-790.
3. Stock A.L., Collins H.P., Davidson T.M. Anatomy of the superficial temporal artery // Head Neck Surg. – 1980. – 2. – P. 466-469.
4. Chen T.H., Chen C.H., Shyu J.F., Wu C.W., Lui W.Y., Liu J.C. Distribution of the superficial temporal artery in the Chinese adult // Plast Reconstr Surg. – 1999. – 104. – P. 1276-1279.
5. Pinar Y.A., Govsa F. Anatomy of the superficial temporal artery and its branches: its importance for surgery // Surg Radiol Anat. – 2006. – 28. – P. 248-253. DOI 10.1007/s00276-006-0094-z

А.В. Дубовой

*«Нейрохирургия федералды орталығы» Федералды мемлекеттік бюджеттік мекемесі,
Новосибирск қ., Ресей*

БЕТКЕЙЛІ САМАЙЛЫҚ КҮРЕТАМЫР ҚҰРЫЛЫМЫНЫҢ ТОПОГРАФИЯЛЫҚ-АНАТОМИЯЛЫҚ ЖІКТЕЛУІ

Мақсаты: Бұл жұмыстың мақсаты мультиспиралдық компьютерлік томографиялық ангиография деректерінің негізінде беткейлі самайлық күретамыр (БСК) құрылымының клиникалық қолданыс үшін ыңғайлы топографиялық-анатомиялық жіктемесін жасау болды. БСК құрылымының анатомиялық нұсқаларын және оның топографиясын білу БСК аймағында теріні қалай тілуді жоспарлау үшін, сондай-ақ экстра-интракраниалды тамырлық микроанастомоз жасау мақсатымен өзекті, бір немесе екі тармақты бөліп алуды жоспарлау үшін қажет болуы мүмкін.

Материалдар мен әдістер: Әдістің негізі ретінде екі өлшем алынды: БСК өзегінің тармақтарға бөліну деңгейі, сондай-ақ осы тармақтар диаметрлерінің бір-біріне қатысты симметриялығы.

Нәтижесінде БСК тармақталуының 3 деңгейі және БСК тармақталуының 5 түрі айқындалды. Барлығы БСК құрылымының 14 негізгі нұсқалары анықталды, олар жалпы жіктемелік кестеге енгізілді. МСКТ-ангиографияның қайта құрылған 3D суреттерінде БСК тармақталуының нейровизуализациялық үлгілері келтірілді.

Негізгі сөздер: беткейлі самайлық күретамыр, микротамырлық анастомоз.



A.V. Dubovoy

Federal State Budget Institution «Federal Center for Neurosurgery», Novosibirsk, Russia

TOPOGRAPHIC ANATOMICAL CLASSIFICATION OF THE VARIATIONS OF SUPERFICIAL TEMPORAL ARTERY

The aim of this paper was to develop the topographic anatomical classification of the variations of superficial temporal artery (STA) convenient for clinical usage, based on the data of multisliced computed tomography angiography. The knowledge of the anatomical variations of STA and its topography can be used for planning a skin incision in the STA zone and for harvesting of the STA trunk, one or both STA branches for creation extra-intracranial microvascular bypass.

Materials and methods: The analysis method based on two criteria: the level of dividing of STA trunk into branches and the symmetry of these branches relative to each other.

As a result, three STA branching levels and five types of STA branching were determined. In total, the 14 basic variations of STA were identified and summarized in a general classification table. The examples of 3D MSCT angiography images of STA branching are presented.

Keywords: superficial temporal artery, bypass surgery.

УДК 616.4:615.1/4

Р.Б. Базарбекова (д.м.н., проф.), А.К. Досанова (к.м.н.), Е.К. Дюсембеков (д.м.н.)

АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы, Казахстан

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОТРОПИНОМАМИ

Акромегалия - тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое при отсутствии адекватной терапии приводит к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Несмотря на совершенствование методов лечения, смертность в данной когорте больных в 2-4 раза превышает таковую в популяции. В основном этому заболеванию подвержены женщины. Положительным эффектом лечения принято считать достижение целей биохимического контроля акромегалии, однако реально ситуацию значительно отягощает наличие у пациентов различных осложнений и сопутствующих заболеваний, существенно снижающих их качество жизни (КЖ).

Цель исследования. Изучить отдаленные результаты лечения и качество жизни пациентов с соматотропиномами.

Материалы и методы. Нами было обследовано 60 пациентов в возрасте от 20 до 62 лет, пролеченных по поводу акромегалии. Всем им была выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия с применением нейронавигатора. Медикаментозную терапию в дополнение к хирургическому методу лечения получали все 60 пациентов, и заключалась она в использовании аналога соматостатина - соматуллина. Причем, 31 пациент (1 группа) из дополнительных методов получил только медикаментозную терапию, 29 человек (2 группа) прошли также лучевую терапию. Оценка КЖ нами производилась с применением опросников ASBQ и AcroQoL.

Результаты и их обсуждение. Корреляционный анализ не выявил достоверной связи между КЖ и полом пациентов ($r = 0,1$), не было выявлено зависимости КЖ и от возраста пациентов ($r = 0,09$).

В послеоперационном периоде через 1-3 месяца произошло достоверное повышение КЖ пациентов с соматотропиномами по всем параметрам. Далее, спустя несколько лет после операции КЖ пациентов 1 группы продолжало значимо улучшаться. Пациенты же 2 группы, которым дополнительно была произведена лучевая терапия, не имели достоверной разницы по физической активности, выносливости и боли в сравнении с данными через 1-3 месяца после операции.

Анализ данных опросника AcroQoL методом Уилкоксона выявил улучшение КЖ в обеих группах как через несколько месяцев, так и через несколько лет после операции. Однако у пациентов группы 2 не выявлено достоверных изменений по показателю самовосприятие через 1-3 месяца после операции, которое в дальнейшем улучшилось. Важно отметить, что у пациентов группы 2 достоверно улучшившееся КЖ по параметру физические аспекты через 1-3 месяца после аденомэктомии в дальнейшем значимо не менялось.

Выводы. 1. Качество жизни пациентов с соматотропиномами, перенесших различные виды лечения, значительно улучшается после проведенного нейрохирургического лечения.

2. В дальнейшем качество жизни улучшается при использовании в качестве дополнительного лечения аналогов соматостатина, в меньшей степени - лучевой терапии.

Ключевые слова: отдаленные результаты, качество жизни, акромегалия.

Акромегалия представляет собой тяжелое нейроэндокринное заболевание, которое при отсутствии адекватной терапии приводит к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Несмотря на совершенствование методов лечения, смертность в данной когорте больных в 2-4 раза

превышает таковую в популяции [1]. В основном этому заболеванию подвержены женщины [2].

Акромегалия является медленно прогрессирующим заболеванием, поэтому ее диагностика в начале заболевания затруднительна. По данным

Древаль А.В. с соавт., она диагностируется в среднем через 6-8 лет от ее начала [3].

Положительным эффектом лечения принято считать достижение целей биохимического контроля акромегалии [3], однако реально ситуацию значительно отягощает наличие у пациентов различных осложнений и сопутствующих заболеваний, существенно снижающих их качество жизни (КЖ). К факторам, снижающим КЖ пациентов с данным заболеванием, относят изменение внешности, депрессию, головные боли, артралгии, снижение либидо, сексуальную дисфункцию и т.д. [4, 5].

В лечении акромегалии используются хирургический, лучевой, медикаментозный и комбинированный методы. Каждый из них способен как улучшить, так и ухудшить КЖ пациентов [1]. Так, например, хирургический и лучевой методы лечения приводят к развитию гипопитуитаризма [1], медикаментозный - к нарушениям углеводного обмена, образованию камней желчного пузыря и др. [6].

Если в 80-е годы прошлого века основным критерием эффективности нейрохирургического лечения больных, в том числе с аденомами гипофиза, был показатель летальности, который в то время составлял 2,5% [7], то в настоящее время в связи со снижением послеоперационной летальности результаты лечения, как правило, оцениваются по степени радикальности проведенной операции, вероятности рецидива опухолей и КЖ пациентов [8]. Базовыми инструментами при оценке КЖ служат специальные опросники [8].

Цель исследования

Изучить качество жизни пациентов с соматотропиномами, получивших в разные сроки различные виды терапии.

Материал и методы

Нами было обследовано 60 пациентов в возрасте от 20 до 62 лет, пролеченных по поводу акромегалии. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

ПОЛО-ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ ПРООПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Возраст, лет	Женщины 44/73,3%		Мужчины 16/26,7%		Оба пола	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
До 20	0	0	1	6,3	1	
20-29	7	15,9	2	12,5	9	
30-39	10	22,7	4	25,0	14	
40-49	8	18,2	5	31,3	13	
50-59	15	34,1	4	25,0	19	
Старше 60	4	9,1	0	0	4	
Всего	44	100	16	100	60	100%

Как видно из таблицы 1, в нашем исследовании почти втрое (в 2,74 раза) преобладали женщины. Среди женщин наибольшее число заболевших (34,1%) было в возрастной группе от 50 до 59 лет, среди мужчин - в возрасте 40-49 лет (31,3%).

Оценка размеров аденом гипофиза производилась согласно классификации Кадашева Б.А. [9] (табл. 2).

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО РАЗМЕРАМ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Вид аденомы гипофиза	Микроаденомы (до 15 мм)	Небольшие (16 – 25 мм)	Средние (26 – 35 мм)	Большие (36 – 59 мм)	Гигантские (60 мм и более)
Соматотропинома	16/ %	17	27	-	-

Все пациенты были пролечены в 2007-2017 гг. Всем им была выполнена трансназальная транс-

феноидальная аденомэктомия с применением нейронавигатора BRAINLAB.



Оперативное вмешательство у 48 (80%) пациентов проведено в условиях городской клинической больницы №7 г. Алматы, Казахстан, 12 (20%) больных были прооперированы в других медицинских учреждениях.

По данным нашей клиники тотальная аденомэктомия производится в 75% случаев. В настоящее

исследование были включены только пациенты, которым по тем или иным причинам не удалось произвести тотальную аденомэктомию.

Лучевая и медикаментозная терапии применялись в качестве дополнительных методов лечения (табл. 3).

Таблица 3

ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПРИМЕНЯВШИЕСЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОТРОПИНОМАМИ

Виды лечения Тип аденомы	Хирургическое удаление + медикаментозное 1 группа	Хирургическое удаление + лучевая терапия + медикаментозное 2 группа
Соматотропинома	31	29

Медикаментозную терапию в дополнение к хирургическому методу лечения получали все 60 пациентов, и заключалась она в использовании аналога соматостатина - соматуллина.

Причем, 31 пациент (1 группа) из дополнительных методов получил только медикаментозную терапию, 29 человек (2 группы) прошли также лучевую терапию (табл. 3).

Лучевая терапия производилась с использованием линейного ускорителя True Beam Radiotherapy System (компании Varian Medical Systems, Inc.) со стандартным фракционированием (25-30 сеансов, СОД 45-50 Гр).

Оценка КЖ нами производилась с применением опросников ASBQ и AcroQoL.

Опросник ASBQ [8] предназначен для оценки КЖ больных, получивших лечение по поводу различных образований основания черепа, к которым относятся и АГ.

Данный опросник содержит вопросы, ответы на которые дают представление о различных аспектах жизни больного. Вопросы опросника сгруппированы в блоки: для оценки общей продуктивности – 6 вопросов, физической активности – 7, выносливости (энергичности) – 7, боли – 3, эмоций – 5, а также специфических симптомов (обоняния, вкуса, зрения и т.д.) – 7.

Ответы оцениваются по пятибалльной шкале, при этом негативный ответ соответствует 1 баллу, позитивный – 5 баллам. Структура опросника позволяет детально оценить влияние различных факторов на КЖ в целом и на различные его составляющие.

Опросник AcroQoL предназначен специально для оценки КЖ больных с соматотропиномами

[3]. Ответы пациента оцениваются по пятибалльной шкале Ликерта. Чем выше сумма баллов, тем выше КЖ.

Данный опросник содержит 22 вопроса, которые разделены на две шкалы (группы), определяющие психологические (14 вопросов) и физические (8 вопросов) аспекты жизни. В свою очередь, психологическая шкала состоит из двух частей, каждая из которых имеет 7 пунктов: первая часть оценивает влияние на КЖ внешнего вида, вторая – влияние болезни на личную жизнь пациента.

Вопросы, касающиеся частоты возникновения симптома, имеют возможные варианты ответов в диапазоне «Всегда» – «Никогда». Для вопросов относительно степени согласия пациента с неким утверждением предлагаются ответы от «Полностью согласен/а» до «Полностью не согласен/а».

Для стандартизации результатов опроса разработчики предлагают использование следующей формулы:

$$\text{КЖ (баллы)} = [(X - \min) / (\max - \min)] \times 100,$$

где X – сумма ответов пациента, max и min – максимально и минимально возможные суммы баллов по данному параметру. Минимальная и максимальная сумма баллов для оценки общего КЖ составляют 22 и 110 баллов соответственно. При оценке физического состояния возможный диапазон ответов составляет от 8 до 40, психологического – от 14 до 70, внешнего вида и взаимоотношений – от 7 до 35 баллов.

Тестирование по опросникам ABSQ и AcroQoL осуществлено трижды. Первое тестирование, определявшее КЖ до операции, проводилось ка-

тамнестически у 42/70%, путем непосредственного опроса - у 18/30% пациентов.

Второе заполнение опросников, оценивавшее КЖ через 1-3 мес. после операции, у 40/66,7% пациентов проведено также катamnестически, у 20/33,3% - путем непосредственного опроса.

Третье тестирование проводилось у всех пациентов путем непосредственного интервьюирования в период от 1 года до 10 лет после операции (медиана 63 месяца).

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов проводилась методом Уилкоксона. Также проводился корреляционный анализ. Для наглядности выстраивались графики - арадары, в которых минимальный балл соответствовал 1, а максимальный - 5 с использованием пакета программ Microsoft Excel.

Результаты

Корреляционный анализ не выявил достоверной связи между КЖ и полом пациентов ($r = 0,1$), не было выявлено зависимости КЖ и от возраста пациентов ($r = 0,09$).

На нижепредставленных рисунках 1 и 2 представлено КЖ пациентов с соматотропиномами в дооперационном периоде, в первые 1-3 месяца

и через несколько лет после операции согласно опросника ASBQ. На каждой оси показано среднее значение КЖ по описанным ранее блокам, при этом более высокий балл указывает на более высокий уровень КЖ: максимально высокий балл - 5, минимальный - 0.

Как видно из графика 1, очень низкое КЖ, имевшее место у всех больных с соматотропиномами до операции (внутренний фиолетовый многоугольник), через 1-3 месяца после операции значительно повысилось (красный и зеленый многоугольники).

Несколько иные результаты нами были получены при оценке КЖ спустя несколько лет после операции, что напрямую было связано с использованными методами лечения. Так, пациенты 1 группы, имели относительно неплохое КЖ, в целом сопоставимое с показателями в первые 1-3 месяца после операции. Пациенты же 2 группы, которым в составе тройной терапии была произведена лучевая терапия, имели более низкие показатели КЖ в отношении физической активности, выносливости и боли. Эмоциональная сфера вопреки ожиданиям пострадала в наименьшей степени во всех временных промежутках у всех обследованных больных (рис. 1 и 2).

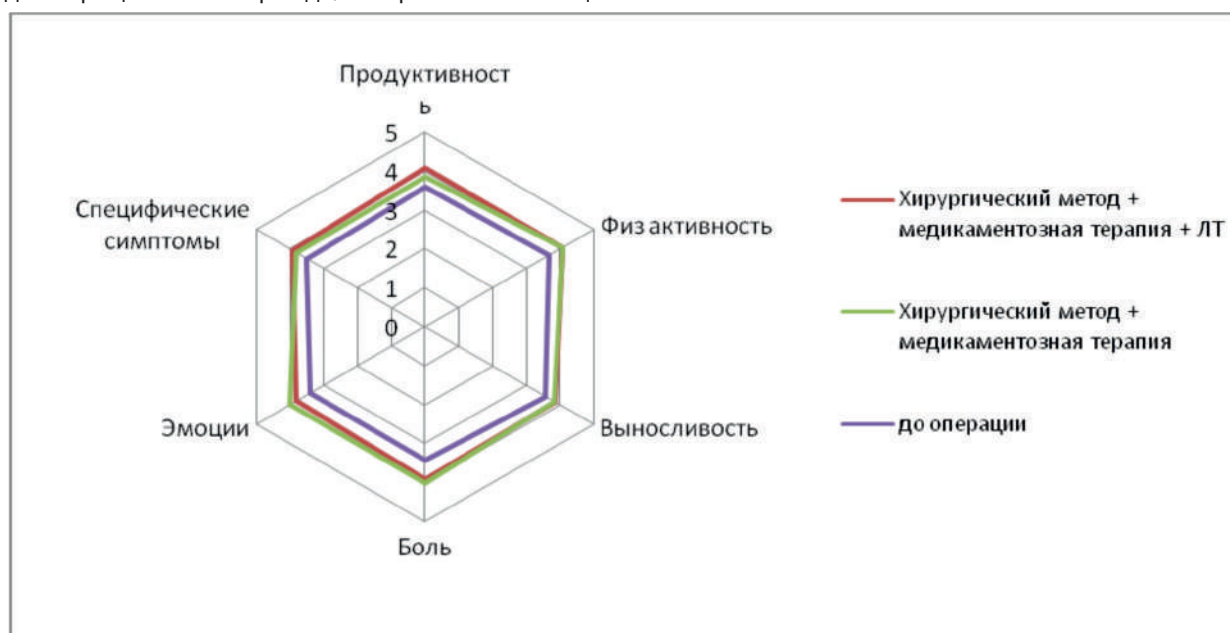


Рисунок 1 – Качество жизни пациентов с соматотропиномами согласно опросника ASBQ до и через 1-3 месяца после операции

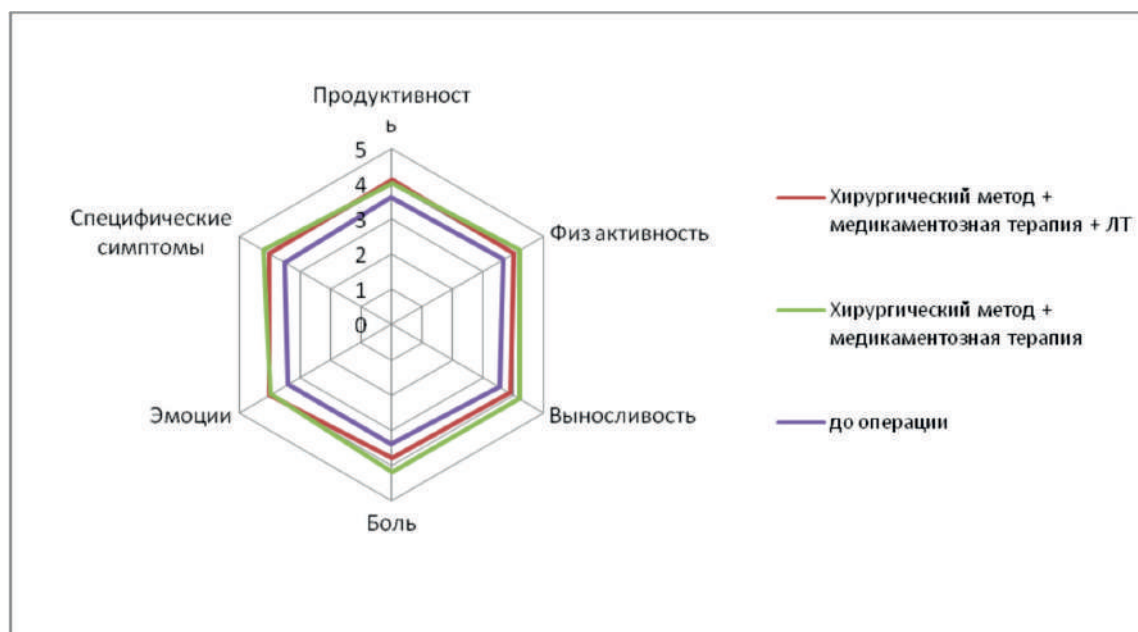


Рисунок 2 – Качество жизни пациентов с соматотропиномами согласно опросника ASBQ до операции и через несколько лет после операции

Полученные данные были подтверждены проведением анализа результатов опроса по опроснику ASBQ методом Уилкоксона. Из таблицы 4 видно, что в послеоперационном периоде через 1-3 месяца произошло достоверное повышение КЖ пациентов с соматотропиномами по всем параметрам. Далее, спустя несколько лет

после операции КЖ пациентов 1 группы продолжало значимо улучшаться. Пациенты же 2 группы, которым дополнительно была произведена лучевая терапия, не имели достоверной разницы по физической активности, выносливости и боли в сравнении с данными через 1-3 месяца после операции (табл. 4).

Таблица 4

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОТРОПИНОМАМИ СОГЛАСНО ОПРОСНИКА ASBQ ДО ОПЕРАЦИИ И ЧЕРЕЗ НЕСКОЛЬКО ЛЕТ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Сроки оценки КЖ	Группа 1			Группа 2		
	p1	p2	p3	p1	p2	p3
Блоки						
Продуктивность	0,001	0,002	0,0001	0,0001	0,021	0,0001
Физическая активность	0,0001	0,011	0,0001	0,0001	0,015	0,1
Выносливость	0,0001	0,002	0,0001	0,0001	0,092	0,11
Боль	0,0001	0,004	0,0001	0,007	0,007	0,6
Эмоции	0,0001	0,005	0,0001	0,001	0,007	0,001
Специфические симптомы	0,0001	0,002	0,0001	0,001	0,002	0,0001

p1 - при сравнении данных до операции и через 1-3 месяца после нее

p2 - при сравнении данных через 1-3 месяца и через несколько лет после нее

p3 - при сравнении данных до операции и через несколько лет после нее

Анализ данных опросника AcroQoL методом Уилкоксона выявил улучшение КЖ в обеих груп-

пах как через несколько месяцев, так и через несколько лет после операции. Однако у пациентов

группы 2 не выявлено достоверных изменений по показателю самовосприятие через 1-3 месяца после операции, которое в дальнейшем улучшилось. Важно отметить, что у пациентов группы

2 достоверно улучшившееся КЖ по параметру физические аспекты через 1-3 месяца после аденомэктомии в дальнейшем значимо не менялось (табл. 5).

Таблица 5

АНАЛИЗ ДАННЫХ ПО ОПРОСНИКУ ACROQL

Сроки оценки КЖ Блоки	Группа 1			Группа 2		
	p1	p2	p3	p1	p2	p3
Самовосприятие	0,0001	0,0001	0,0001	0,502	0,001	0,002
Личные взаимоотношения	0,001	0,0001	0,002	0,005	0,001	0,001
Физические аспекты жизни	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,101	0,001

p1 - при сравнении данных до операции и через 1-3 месяца после нее

p2 - при сравнении данных через 1-3 месяца и через несколько лет после нее

p3 - при сравнении данных до операции и через несколько лет после нее

Заключение

Несмотря на то, что АГ в целом характеризуются как «доброкачественные», они значительно снижают КЖ больных, приводя к тяжелым медицинским и социальным последствиям. Залогом хорошего КЖ после операции является тотальное удаление опухоли [10, 11].

Нами показано, что достоверной связи между КЖ и полом, а также возрастом пациентов с соматотропиномами нет.

Анализ данных опросника ASBQ показал значительное повышение КЖ всех пациентов с соматотропиномами через 1-3 месяца после операции. Однако через несколько лет после операции КЖ напрямую зависит от использованного дополнительного метода лечения. Так, у пациентов, получивших лучевую терапию, КЖ было хуже по показателям физическая активность, выносливость и боль. Важно отметить, что эмоциональная сфера у пациентов обеих групп пострадала в наименьшей степени во всех временных промежутках.

Наши данные согласуются с результатами исследования КЖ Чудаковой И.В., в котором также показано, что КЖ больных с аденомами гипофиза, повысившись в ближайшие после оперативного лечения месяцы, затем стабилизируется и не изменяется на протяжении длительного периода времени [12].

Детальное изучение результатов ответов на вопросы специфического опросника AcroQoL обследованных нами пациентов выявило значимое улучшение КЖ в обеих группах как спустя несколько месяцев, так и через несколько лет после операции, за исключением показателя «физические аспекты жизни».

Похожие результаты показаны и в исследовании Древалъ А.В. с соавт. Выявлено, что КЖ пациентов с акромегалией согласно опросника AcroQoL в целом не зависит от уровня инсулиноподобного фактора роста 1-го типа и не различается у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением заболевания. При сравнении пациентов с впервые выявленной акромегалией с получавшими ранее какое-либо лечение, достоверные различия выявлены лишь по параметрам «общее качество жизни связанное со здоровьем» и «физическое состояние» [4].

В Консенсусе по лечению акромегалии, 2018 также прописано, что использование специфического опросника AcroQoL имеет ограниченное значение, вероятно, в связи с его недостаточной объективностью [11].

В целом улучшение КЖ пациентов с соматотропиномами после трансназальной аденомэктомии с дальнейшим применением медикаментозной терапии рекомендуется и отечественными



учеными. Так, в работе Акшулакова С.К. с соавт. представлены положительные результаты применения трансфеноидальной хирургии у пациентов данной категории, сопровождающиеся низким риском развития различных интра- и послеоперационных осложнений [13].

Акшулаковым С.К. с соавт. проведено исследование, показавшее положительное влияние на динамику психических расстройств использования в послеоперационном периоде медикаментозного лечения акромегалии [14].

Выводы

1. Качество жизни пациентов с соматотропинами, перенесших различные виды лечения значительно улучшается после проведенного нейрохирургического лечения.

2. В дальнейшем качество жизни улучшается при использовании в качестве дополнительного лечения аналогов соматостатина, в меньшей степени - лучевой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Современные аспекты фармакотерапии эндокринных заболеваний под ред. Анциферова М.Б. Сборник избранных научно-методических статей журнала «Фарматека» // Московский Регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения. - 2017. - С. 167-172.
2. Вербовой А.Ф., Сульдина Т.В. Случай семейной акромегалии // Проблемы эндокринологии. - 2011. - 2. - Т. 57. - С. 36.
3. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Тишенина Р.С. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // Проблемы эндокринологии. - 2014. - 60(3):10-4. doi: 10.14341/probl201460310-14
4. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Иловайская И.А., Гилязова А.Д. Качество жизни больных акромегалией на основании данных опросника AcroQoL // Альманах клинической медицины. - 2018. - 46(3). - С. 233-239.
5. Mangupli R., Camperos P., Webb S.M. Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly // Pituitary. - 2014. - 17(6). - P. 495-9. doi: 10.1007/s11102-013-0533-x
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А, Рожинская Л.Я. и др. Клинические рекомендации акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения, М, 2014.
7. Файзулаев Р.Б. Гигантские аденомы гипофиза: клиника, диагностика, хирургическое лечение. Автореф. дисс.докт.мед.наук. - М, 2009. - 40 с.
8. Кадашева А.Б., Черкаев В.А., к.ф.н. Шифрин М.А. и др. Качество жизни больных с доброкачественными опухолями передних и средних отделов основания черепа после операции и в катамнезе // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2015. - 2. - т. 79. - С. 44-54.
9. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Под ред. проф. Б.А. Кадашева. - М., 2007. - 368 с.
10. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В, Кутин М.А., Астафьева Л.И. Клинические рекомендации «Хирургическое лечение аденом гипофиза», 2014. - 27 с.
11. Melmed Sh., Bronstein M.D., Chanson Ph. et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes // Nature Reviews Endocrinology. - 2018. - 14 (9). - P. 552-61.
12. Чудакова И.В. Качество жизни больных зрелыми немозговыми интракраниальными опухолями: Автореф дис. ... канд. мед. наук. - Н. Новгород, 2009. - 131 с.
13. Акшулаков С.К., Рыскельдиев Н.А., Тельтаев Д.К., Мустафин Х.А., Оленбай Г.И., Жумадилина А.Ж. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия опухолей основания черепа и головного мозга // Нейрохирургия и неврология Казахстана. -2010. -№1 (18). - С.3-5.
14. Акшулаков С.К., Изаилова Н.Т., Телтаев Д.К. Влияние препарата Соматулин на динамику психических расстройств при аденомах гипофиза, сопровождающихся акромегалией // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2009. - № 2,3 (15,16). - С. 17.

Р.Б. Базарбекова (м.ғ.д., проф.), А.К. Досанова (м.ғ.к.), Е.Қ. Дүйсембеков (м.ғ.д.)

«Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті» АҚ, Алматы қ., Қазақстан

СОМАТОТРОПИНОМАСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУДІҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ӨМІР СҮРУ САПАСЫ

Акромегалия - бұл жеткілікті дәрежеде ем болмаған кезде ерте мүгедектікке және мерзімінен бұрын өлімге әкелетін ауыр нейроэндокринді ауру. Емдеу әдістерінің жақсарғанына қарамастан, науқастардың осы тобында өлім жалпы популяцияға қарағанда 2-4 есе жоғары. Бұл ауруға көбінесе әйелдер бейім. Акромегалияны емдеуде биохимиялық бақылауға қол жеткізу емнің оң әсері деп саналады, бірақ іс жүзінде пациенттердің өмір сүру сапасын (ӨС) едәуір төмендететін әртүрлі асқынулар мен қатар жүретін аурулардың болуы айтарлықтай нашарлатады.

Зерттеу мақсаты: соматотропиномасы бар пациенттерді емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелері мен өмір сүру сапасын зерттеу.

Материалдар мен тәсілдер. Акромегалия бойынша емделген 20 жастан 62 жасқа дейінгі 60 науқасты тексердік. Олардың барлығына нейронавигатор көмегімен трансфеноидтық аденомэктомия жасалды. 60 пациенттің барлығы хирургиялық емдеу әдісіне қосымша медикаментозды ем қабылдады және ол соматостатин аналогы - соматуллинді қолданудан тұрады. 31 науқас (1-топ) қосымша әдістерден медикаментозды ем қабылдады, 29 адам (2-топ) сәулелі терапиядан өтті. ASBQ және AcroQoL сауалнамаларын қолдану арқылы ӨС бағаладық.

Нәтижелер және оны талқылау. Корреляциялық талдау ӨС мен пациенттердің жынысы арасындағы сенімді байланысты анықтаған жоқ ($r=0,1$), сонымен қатар ӨС пациенттердің жасына да байланысты емес ($r = 0,09$).

Операциядан кейінгі кезеңде 1-3 айдан кейін барлық параметр бойынша соматотропиномасы бар пациенттердің ӨС-да айтарлықтай жоғарылауы байқалды. Әрі қарай, операциядан кейін бірнеше жыл өткен соң, 1-ші топтағы пациенттердің ӨС айтарлықтай жақсарды. Қосымша сәулелі терапия жасалынған 2-ші топтағы пациенттерде 1-3 айлық операциядан кейінгі деректермен салыстырғанда физикалық белсенділік, төзімділік пен ауырлықта айтарлықтай айырмашылық болған жоқ.

AcroQoL сауалнамасын Уилкоксон әдісімен талдау операциядан кейін бірнеше айдан кейін де, бірнеше жылдан кейін де екі топта да ӨС жақсарғанын көрсетті. Алайда, 2-ші топтағы пациенттерде операциядан кейінгі 1-3 ай ішінде өзін-өзі қабылдау тұрғысынан айтарлықтай өзгерістер байқалмады, кейіннен ол одан әрі жақсарды. Аденомэктомиядан кейінгі 1-3 ай ішінде физикалық аспектілері бойынша ӨС жақсарған 2-ші топтағы пациенттерде болашақта айтарлықтай өзгермегенін атап өткен жөн.

Қорытындылар. 1. Нейрохирургиялық емдеуден кейін әр түрлі емдеу түрлерін өткен соматотропиномасы бар науқастардың өмір сүру сапасы едәуір жақсарады.

2. Қосымша ем ретінде соматостатин аналогтарын қолданған кезде өмір сүру сапасы одан әрі жақсарады, ал радиациялық терапияда - аз дәрежеде.

Негізгі сөздер: ұзақ мерзімді нәтижелер, өмір сүру сапасы, акромегалия.

R.B. Bazarbekova, A.K. Dosanova, E.K. Dyusembekov

JSC "Kazakh Medical University of Continuing Education", Almaty, Republic of Kazakhstan

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH SOMATOTROPINOMAS

Acromegaly is a severe neuroendocrine disease, which in the absence of adequate therapy leads to early disability and premature death. Despite the improvement of treatment methods, mortality in this cohort of patients is 2-4 times higher than that in the population. Mostly women are affected by this disease. The



achievement of the goals of biochemical control of acromegaly is considered to be a positive effect of treatment, but in reality the situation is aggravated by the presence in patients of various complications and concomitant diseases that significantly reduce their quality of life (QOL).

Purpose of the study. To study the long-term results of treatment and quality of life of patients with growth hormones in terms of quality of life.

Materials and methods. We examined 60 patients aged 20 to 62 years treated for acromegaly. All of them underwent a transnasal transphenoid adenomectomy using a neuronavigator. In addition to the surgical method of treatment, drug therapy was received by all 60 patients, and it consisted in the use of the somatostatin analogue - somatullin. 31 patients (1 group) from additional methods received only drug therapy, 29 people (2 groups) also received radiation therapy. We evaluated QOL using ASBQ and AcroQoL questionnaires.

Results and its discussion. Correlation analysis did not reveal a reliable relationship between QOL and the sex of patients ($r = 0.1$), and QL was also not dependent on the age of patients ($r = 0.09$).

In the postoperative period, after 1-3 months, there was a significant increase in the QOL of patients with somatotropinomas in all respects. Further, several years after surgery, the QOL of patients of group 1 continued to significantly improve. Patients of the 2nd group, to whom radiation therapy was additionally performed, did not have a significant difference in physical activity, endurance and pain compared with the data after 1-3 months of surgery.

The analysis of the AcroQoL questionnaire by Wilcoxon's method revealed an improvement in QOL in both groups both several months and several years after the operation. However, in patients of group 2, no significant changes were revealed in terms of self-perception in 1-3 months after surgery, which further improved. It is important to note that in patients of group 2, significantly improved QOL in terms of the parameter physical aspects within 1-3 months after an adenomectomy did not significantly change in the future.

Conclusions. 1. The quality of life of patients with somatotropinomas who underwent various types of treatment is significantly improved after neurosurgical treatment. 2. The quality of life is further improved when somatostatin analogues are used as an additional treatment, to a lesser extent - radiation therapy.

Keywords: long-term results, quality of life, acromegaly.

УДК 618.8-006.6 (574)

Н.С. Игисинов^{1,2,3,4}, С.К. Акишулаков⁵, Д.М. Кульмирзаева^{5,3}, А.С. Бримжанова¹¹Медицинский университет Астана, г. Нур-Султан, Казахстан²Международная высшая школа медицины, г. Бишкек, Кыргызстан³Central Asian Cancer Institute, г. Нур-Султан, Казахстан⁴Евразийский институт изучения рака, г. Бишкек, Кыргызстан⁵Национальный центр нейрохирургии, г. Нур-Султан, Казахстан

ТРЕНДЫ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В КАЗАХСТАНЕ

Введение. По прогнозам Международного агентства по изучению рака в 2040 году прогнозируется около 436 тысяч новых случаев злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЗН ЦНС) и ожидается, что около 370 тысяч человек умрет от данной патологии. Изучение показателей онкологической службы при ЗН ЦНС также позволяет оценивать эффективность проводимых в этом направлении мероприятий.

Цель исследования: оценить некоторые показатели нейроонкологической службы в Казахстане за 2009-2018 гг.

Материал и методы исследования. Материалом исследования послужили данные Министерства здравоохранения Республики Казахстан – годовая форма № 35, касающиеся ЗН ЦНС (МКБ 10 – C70-72) за 2009-2018 гг. – заболеваемость, смертность, ранняя диагностика, запущенность, морфологическая верификация. TNM классификация в отношении первичных опухолей ЦНС не применяется и основным классификационным критерием является морфологический вариант. Группировка больных представлена по степени злокачественности. В качестве основного метода использовалось ретроспективное исследование с применением дескриптивных и аналитических методов медико-биологической статистики.

Результаты и обсуждение. За 2009-2018 гг. в республике было впервые зарегистрировано 6 819 новых случаев ЗН ЦНС и 3 927 смертей от данной патологии. Грубый показатель заболеваемости ЗН ЦНС в динамике вырос с $3,55 \pm 0,15$ (2009 г.) до $4,24 \pm 0,150/0000$ в 2018 году ($t=3,25$ и $p=0,000$). Смертность имела тенденцию к снижению ($t=0,25$ и $p=0,806$) с $2,16 \pm 0,12$ (2009 г.) до $2,12 \pm 0,110/0000$ в 2018 году. Показатели ранней диагностики (удельный вес I-II степени злокачественности) выросли с 34,9% (2009 г.) до 40,9% в 2018 году, снизился удельный вес больных с III степенью (с 14,4% до 8,4%) и IV степенью (с 5,1% до 3,9%), соответственно. Необходимо отметить, что за изучаемый период около 50,0% больных были указаны без степени злокачественности, хотя показатели морфологической верификации при ЗН ЦНС за изучаемые годы улучшились с 58,6% до 85,7%.

Выводы. В результате анализа показателей нейроонкологической службы при ЗН ЦНС установлено улучшение показателей морфологической верификации и ранней диагностики, снижение запущенности и показателей смертности, что несомненно связано с эффективностью противораковых мероприятий в Казахстане, которые требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования ЦНС, заболеваемость, смертность, ранняя диагностика, запущенность, морфологическая верификация.

Введение.

По прогнозам Международного агентства по изучению рака в 2040 году прогнозируется около 436 тысяч новых случаев злокачественных новообразований ЦНС (ЗН ЦНС) и ожидается,

что около 370 тысяч человек умрет от данной патологии [1].

В структуре злокачественных опухолей ЗН ЦНС являются редкой патологией [2, 3], но несмотря на это, их изучение всегда будут представлять на-

учный и практический интерес, а значимость её определяется тем, что они достаточно часто встречается у детей [4, 5] и взрослых в трудоспособном возрасте [6, 7]. Кроме того, ЗН ЦНС объединяет множество самостоятельных заболеваний [8, 9, 10, 11], отличающихся друг от друга по макро-, микроскопической картине и прогнозу. При этом несмотря на успехи в диагностике и лечении прогноз выживаемости желает оставаться лучшим. ЗН ЦНС, диагностированные на ранней степени, характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости, конечно с учетом важных факторов прогноза как гистологический вариант опухоли, размера ее, возраста пациента и состояние пациента, объем хирургической резекции [7, 12, 13, 14]. Так по данным Американского онкологического сообщества 5-летняя выживаемость для людей с раковой опухолью ЦНС составляет около 36%, 10-летняя выживаемость составляет около 31%. Выживаемость с возрастом снижается [15]. И конечно важным моментом всех проводимых мероприятий является оценка показателей нейроонкологической службы в стране, который дает объективную картину всех индикаторов вклада.

В настоящей статье нами поставлена цель изучить тренды некоторых показателей при ЗН ЦНС в Казахстане.

Материалы и методы.

Исследование ретроспективное, материалом исследования послужили данные Министерства

здравоохранения Республики Казахстан – годовая форма № 35, касающиеся ЗН ЦНС (МКБ 10 – C70-72) за 2009-2018 гг. – заболеваемость, смертность, ранняя диагностика, запущенность, морфологическая верификация. TNM классификация в отношении первичных опухолей ЦНС не применяется и основным классификационным критерием является морфологический вариант. Группировка больных представлена по степени злокачественности [16].

В качестве основного метода использовалось ретроспективное исследование с применением дескриптивных и аналитических методов медико-биологической статистики. По общепринятым методам медико-биологической статистики [17, 18] вычислены экстенсивные и интенсивные показатели. Определены среднее значение (M), средняя ошибка (m), 95% доверительный интервал (95% ДИ) и среднегодовые темпы прироста/убыли ($T_{пр/уб}$, %).

Результаты

За 2009-2018 гг. в республике было впервые зарегистрировано 6 819 новых случаев ЗН ЦНС и 3 927 умерли от данной болезни.

В динамике удельный вес больных ЗН ЦНС с I-II степенью увеличился с 34,9% в 2009 году до 40,9% в 2018 году (рис. 1), при этом среднегодовой темп прироста выравненного показателя составил $T_{пр} = +0,8\%$.

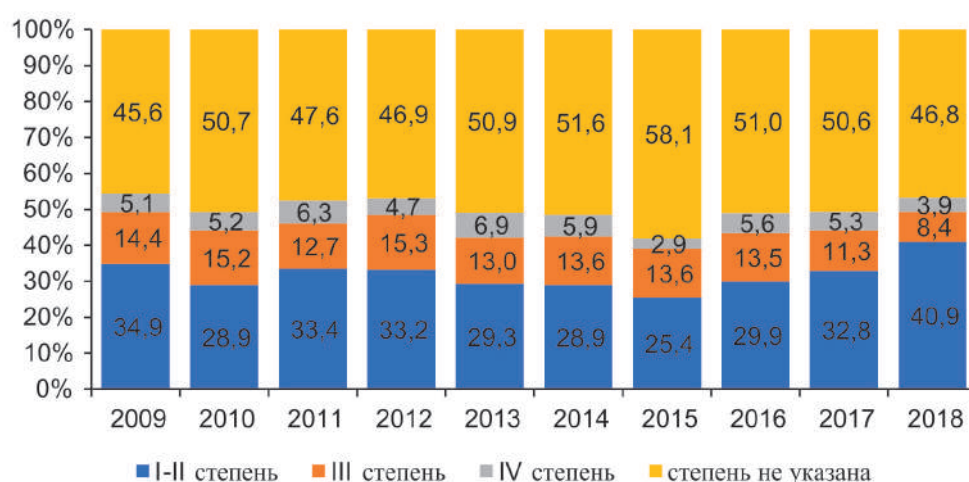


Рисунок 1 – Динамика показателей ранней диагностики (I-II степень) и запущенности (III и IV степень) при ЗН ЦНС в Казахстане за 2009-2018 гг.

Удельный вес больных с III степенью снизился в 1,7 раза – с 14,4% (2009 г.) до 8,4% в 2018 году (рис. 1), а среднегодовой темп убыли при выравнивании составил $T_{уб} = -3,7\%$.

В динамике удельный вес ЗН ЦНС с IV степенью снизился с 5,1% (2009 г.) до 3,9% в 2018 году (рис. 1), а среднегодовой темп убыли при выравнивании составил $T_{y6} = -2,3\%$.

За изучаемый период около 50% больным не выставлена степень злокачественности заболевания и в динамике данный показатель менялся с 45,6% (2009 г.) до 46,8% в 2018 году, но необходимо отметить, что были периоды, когда он достигал 58,1% (2015 г.) (рис. 1).

Среднегодовой грубый показатель заболеваемости ЗН ЦНС составил $3,99 \pm 0,11^{0}_{0000}$ (95% ДИ=3,77-4,20) и в динамике вырос с $3,55 \pm 0,15^{0}_{0000}$ (2009 г.) до $4,24 \pm 0,15^{0}_{0000}$ в 2018 году, различие

было статистическим значимым ($t=3,25$ и $p=0,000$). В динамике показатели смертности от ЗН ЦНС имели тенденцию к снижению ($t=0,25$ и $p=0,000$) с $2,16 \pm 0,12^{0}_{0000}$ (2009 г.) до $2,12 \pm 0,11^{0}_{0000}$ в 2018 году, а среднегодовой грубый показатель смертности от ЗН ЦНС составил $2,30 \pm 0,06^{0}_{0000}$ (95% ДИ=2,19-2,41). Тренды выравненных грубых показателей заболеваемости и смертности от ЗН ЦНС в Казахстане представлены на рисунке 2.

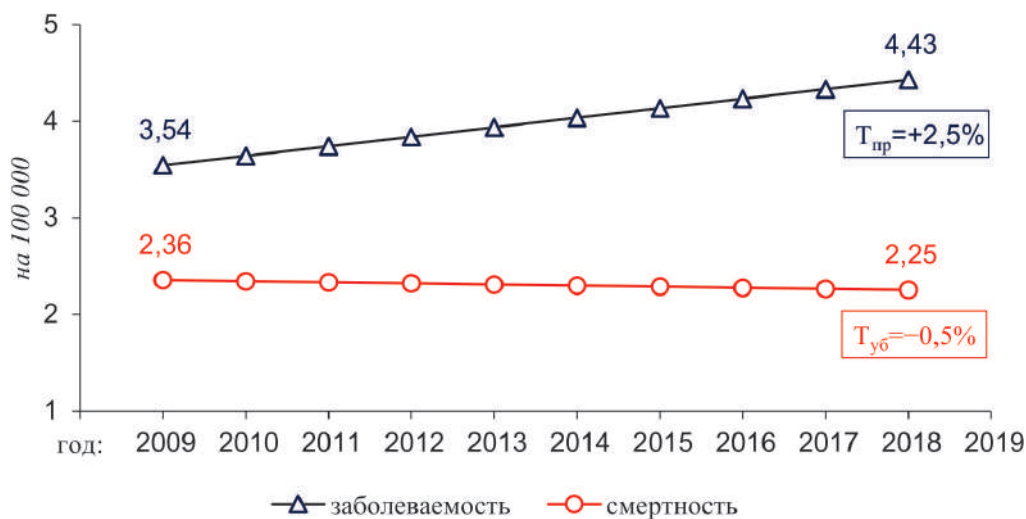


Рисунок 2 – Тренды показателей заболеваемости и смертности от ЗН ЦНС в Казахстане за 2009–2018 гг.

Установлено, что среднегодовой темп прироста выравненных показателей заболеваемости составил $T_{пр} = +2,6\%$, а среднегодовой темп убыли при смертности был $T_{y6} = -0,5\%$ (рис. 2).

Тренды выравненных показателей заболеваемости по степеням показывают рост заболеваемости ЗН ЦНС с I-II степенью злокачественности и у контингента больных без степени, при этом темпы прироста были выраженными (рис. 3).

В динамике показатели заболеваемости с III степенью имели тенденцию к снижению ($T_{y6} = -1,3$), а выравненный показатель заболеваемости IV степенью практически не изменился ($T = \pm 0,04\%$) (рис. 3).

При ЗН ЦНС показатели морфологической верификации вырос с 58,6% в 2009 году до 85,7% в 2018 году (рисунок 4).

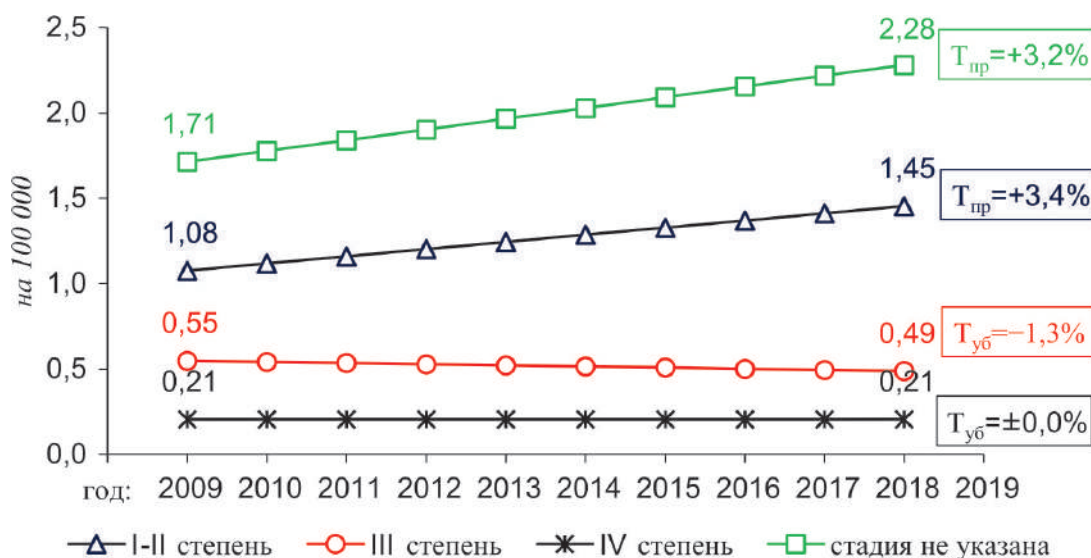


Рисунок 3 – Тренды выравненных показателей заболеваемости 3Н ЦНС с учетом степени злокачественности заболевания в Казахстане за 2009-2018 гг.



Рисунок 4 – Динамика показателей морфологической верификации при 3Н ЦНС в Казахстане за 2009-2018 гг.

Обсуждение.

В Республике Казахстан в структуре злокачественных опухолей 3Н ЦНС составляет около 2% и как и во многих странах мира относится к редкой патологии [1, 2], при этом также наблюдается мировая тенденция к росту [19, 20], так за изучаемые годы количество новых случаев 3Н ЦНС увеличилось на 35,6%, а заболеваемость на 100 тысяч всего населения за 10 лет выросла на 25,0%. По уровню заболеваемости Казахстан относится к странам с высокими показателями, таким как Канада (5,3⁰/₀₀₀₀), Австрия (5,2⁰/₀₀₀₀), Финляндия (5,1⁰/₀₀₀₀), Бразилия (5,0⁰/₀₀₀₀), Россия (4,5⁰/₀₀₀₀), Китай (4,1⁰/₀₀₀₀), Алжир (4,1⁰/₀₀₀₀). Показатель заболеваемости в стране составляет 3,8⁰/₀₀₀₀. Наиболее высокие показатели установлены в таких странах

как Латвия (10,1⁰/₀₀₀₀), Македония (9,2⁰/₀₀₀₀), Литва (8,0⁰/₀₀₀₀) [21].

В Казахстане растет заболеваемость 3Н ЦНС с I степенью, а заболеваемость с III-IV степенью снижается. Рост заболеваемости на ранней степени злокачественности обусловлен улучшением диагностического парка в стране, рост числа КТ, МРТ и ПЭТ оказывает безусловно положительное влияние. Анализ мировых тенденций заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований показывает, что главными факторами снижения смертности является скрининг и раннее выявление, своевременное и эффективное лечение. [21]. Так, за изучаемый период число больных, диагностированных с I-II степенью, увеличилось на 59,1%.

В Казахстане за изучаемые годы выросло число умерших от ЗН ЦНС на 11,6%, но показатель смертности на 100 тысяч всего населения за 10 лет снизился на 4,4%. По данным международного агентства по изучению рака Казахстан относится к странам с высокими показателями смертности от ЗН ЦНС ($3,1^{0}_{0000}$). В данную группу также входят такие страны как Россия ($3,9^{0}_{0000}$), Китай ($3,2^{0}_{0000}$), Германия ($3,9^{0}_{0000}$), Австрия ($3,6^{0}_{0000}$), Финляндия ($5,1^{0}_{0000}$), Алжир ($3,3^{0}_{0000}$) и др. Наиболее высокие показатели установлены в Македонии ($6,9^{0}_{0000}$), Армении ($6,1^{0}_{0000}$), Албании ($5,8^{0}_{0000}$) [21].

Запущенность, т.е. лиц с III степенью уменьшилось на 20,7%, а с IV степенью вырос на 3,4%. Среднегодовой показатель морфологической верификации по республике равен $71,7 \pm 3,3\%$ [22].

Несмотря на очевидные успехи в диагностике, в целом в республике за изучаемый период 3 419 пациентам, т.е. у 50,0% не была выставлена степень заболевания, при этом необходимо от-

метить, что морфологической верификация улучшились с 58,6% до 85,7%.. т.е. в 2018 году когда было зарегистрировано 770 новых случаев, из них 660 морфологически подтверждены, а в отчетной форме в 360 случаях нет степени злокачественности заболевания. Вопрос остается открытым и данный факт требует дальнейшего детального изучения с учетом влияния различных факторов, особенно на региональном уровне.

Заключение

Оценивая полученные данные, можно отметить, что в Казахстане наблюдается положительные изменения в показателях нейроонкологической службы: показатели морфологической верификации и ранней диагностики увеличиваются, доля пациентов с III степенью снижается, кроме того наблюдается тенденция к снижению показателей смертности от ЗН ЦНС. Полученные результаты представляют определенный научный и практический интерес, и требуют дальнейшего всестороннего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, accessed [16 April 2020].
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – 68 (6). – P. 394-424.
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int J Cancer.* – 2019. – 144 (8). – P. 1941-1953.
4. Parkin D.M., Kramárová E., Draper G.J., Masuyer E., Michaelis J., Neglia J., et al. IARC scientific publications, No 144. Lyon: International Agency for Research on Cancer. International incidence of childhood Cancer. – 1998. – Vol.2.
5. Stiller C.A., Bayne A.M., Chakrabarty A., Kenny T., Chumas P. Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study // *BMC Cancer.* – 2019. – 19 (1). – P. 139.
6. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015 // *Neuro Oncol.* – 2018. – 20 (Suppl 4). – P. 1-86.
7. Lapointe S., Perry A., Butowski N.A. Primary brain tumours in adults // *Lancet.* – 2018. – 392 (10145). – P. 432-446.
8. McCarthy B.J., Surawicz T., Bruner J.M., Kruchko C., Davis F. Consensus conference on brain tumor definition for registration. November 10, 2000. // *Neuro Oncol.* – 2002. – 4 (2). – P. 134-145.
9. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* – 2016. – 131 (6). – P. 803-820.
10. Perry A., Wesseling P. Histologic classification of gliomas // *Handb Clin Neurol.* – 2016. – 134. – P. 71-95.
11. Fuller C.E., Jones D.T.W., Kieran M.W. New Classification for Central Nervous System Tumors: Implications for Diagnosis and Therapy // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2017. – 37. – P. 753-763.
12. Davis F.G., Freels S., Grutsch J., Barlas S., Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor

- histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991// J Neurosurg. – 1998. – 88 (1). – P. 1-10.
13. Chien L., Gittleman H., Ostrom Q.T., Hung K., et al. Comparative Brain and Central Nervous System Tumor Incidence and Survival between the United States and Taiwan Based on Population-Based Registry // Front Public Health. – 2016. – 4. – P.151.
14. Ferris S.P., Hofmann J.W., Solomon D.A., Perry A. Characterization of gliomas: from morphology to molecules // Virchows Arch. – 2017. 471 (2). – P. 257-269.
15. Center.net: Brain Tumor Statistics. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/statistics>, accessed [16 April 2020].
16. Клинический протокол диагностики и лечения. Доброкачественные и злокачественные новообразования центральной нервной системы. Одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «14» марта 2019 года. Протокол № 58. – 51 с.
17. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. – Л.: Медицина, 1974. – С.384.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 1999. – С.460.
19. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. Серия Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1. – № 4. – С. 125-131.
20. Kusmanov K., Sakhanov S., Tautayev A., Igissinov N. Central nervous system cancer in Kazakhstan: regional incidence trends // Medicina (Kaunas). – 2019 – 55 (Supplement 1). – P. 185.
21. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [16 April 2020].
22. Игисинов Н.С., Кожаметов С.К., Кусманов К.Б., и др. Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями центральной нервной системы в мегаполисах Казахстана // Медицина. – 2019. – №7-8. – С. 205-206.

Н.С. Игисинов^{1,2,3,4}, С.К. Акшулаков⁵, Д.М. Кульмирзаева^{5,3}, А.С. Бримжанова¹

¹Астана медицина университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

²Халықаралық медицина жоғарғы мектебі, Бішкек қ., Қырғызстан

³Central Asian Cancer Institute, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

⁴Қатерлі ісікті зерттеу Еуразиялық институты, Бішкек қ., Қырғызстан

⁵Ұлттық нейрохирургия орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ НЕЙРООНКОЛОГИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ӨЗГЕРУ ТРЕНДТЕРІ

Кіріспе. Обырды зерттеу жөніндегі халықаралық агенттіктің болжамы бойынша 2040 жылы 436 мыңға жуық жаңа орталық жүйке жүйесінің қатерлі ісігі (ОЖЖ ҚІ) жағдайлары болжануда және 370 мыңға жуық адам осы патологиядан көз жұмады деп күтілуде. Сонымен қатар, онкологиялық қызмет көрсеткіштерін зерттеу осы бағыттарда жүргізілетін іс-шаралардың тиімділігін бағалауға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты. 2009-2018 жж. Қазақстандағы нейроонкологиялық қызметтің кейбір көрсеткіштерін бағалау.

Материал және зерттеу әдістері. Зерттеу материалдары ретінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2009-2018 жж. ОЖЖ ҚІ-не (АХЖ 10 – С70-72) қатысты деректері болды – жылдық № 35 нысан – аурушандық, өлім-жітім, ерте диагностика, асқынушылық, морфологиялық верификация. ОЖЖ ҚІ -нің бастапқы ісіктері үшін TNM жіктелуі қолданылмайды, морфологиялық нұсқа негізгі жіктеу критерийі болып табылады. Науқастарды топтастыру қатерлі ісік дәрежесіне сәйкес ұсынылған. Негізгі әдіс ретінде медициналық-биологиялық статистиканың дескриптивтік және аналитикалық әдістерін қолдана отырып ретроспективті зерттеу қолданылды.

Нәтижелер және талқылау. 2009-2018 жылдары республикада ОЖЖ ҚІ-нің 6 819 жаңа жағдайы және осы патологиядан 3 927 өлім тіркелді. ОЖЖ ҚІ аурушандығының дерекі көрсеткіші динамикада

3,55±0,15 (2009 ж.) бастап 2018 жылы 4,24±0,15‰ дейін ($t=3,25$ және $p=0,000$) өсті. Өлім-жітім 2,16±0,12 (2009 ж.) бастап 2018 жылы 2,12±0,11‰ дейін төмендеді ($t=0,25$ және $p=0,806$). Ерте диагностиканың көрсеткіштері (қатерлі ісіктің I-II дәрежесі үлес салмағы) 34,9%-дан (2009 ж.) 2018 жылы 40,9%-ға дейін өсті, сәйкесінше III дәрежесімен (14,4%-дан 8,4%-ға дейін) және IV дәрежесімен (5,1%-дан 3,9%-ға дейін) науқастардың үлес салмағы төмендеді. Зерттелетін кезеңде науқастардың 50,0%-ға жуығы сатысыз көрсетілгенін атап өту қажет, бірақ ОЖЖ ҚІ бойынша морфологиялық верификация көрсеткіштері зерттелетін жылдары 58,6%-дан 85,7%-ға дейін жақсарды.

Тұжырымдар. ОЖЖ ҚІ қатысты нейроонкологиялық қызмет көрсеткіштерін талдау нәтижесінде морфологиялық верификация және ерте диагностика көрсеткіштерінің жақсаруы, асқынушылық мен өлім-жітім көрсеткіштерінің төмендеуі анықталды, бұл одан әрі зерттеуді талап ететін Қазақстандағы обырға қарсы іс-шаралардың тиімділігімен сөзсіз байланысты.

Негізгі сөздер: ОЖЖ қатерлі ісіктері, аурушаңдық, өлім-жітім, ерте диагностика, асқынушылық, морфологиялық верификация.

N.S. Igissinov^{1,2,3,4}, S.K. Akshulakov⁵, D.M. Kulmirzayeva^{5,3}, A.S. Brimzhanova¹

¹Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

²International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

³Central Asian Cancer Institute, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

⁴Eurasian Institute for Cancer Research Public Association, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁵National Centre for Neurosurgery, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

TRENDS OF CHANGES IN THE INDICATORS OF THE NEUROONCOLOGICAL SERVICE IN KAZAKHSTAN

About 436 000 new cases of malignant neoplasms of the central nervous system (MN CNS) are predicted and it is expected that about 370 000 people will die from this pathology, according to the forecasts of the International Agency for Research on Cancer in 2040. The study of cancer service indicators in the MN CNS also makes it possible to assess the effectiveness of measures taken in this direction.

Objective. The purpose of the current work is to study the dynamics of neurooncology service indicators in Kazakhstan

Material and research methods. The research material was data from the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan - annual form No. 35 regarding MN CNS (ICD C70–C72) for 2009–2018 – morbidity, mortality, early diagnosis, neglect, morphological verification. TNM classification for primary CNS tumors is not used. The main classification criteria is the morphological variant of CNS tumors. Grouping of patients is presented according to the degree of malignancy. A retrospective data was analysed by using modern methods of biomedicine statistics

Results. For 2009–2018, 6,819 new cases of MN CNS were registered in the republic for the first time and 3,927 deaths from this pathology were registered. The crude incidence of CNS increased in dynamics from 3.55±0.15 (2009) to 4.24±0.15‰ in 2018 ($t=3.25$ and $p=0.000$). Over time, mortality rates from MN CNS tended to decrease ($t=0.25$ and $p=0.806$) from 2.16±0.12 (2009) to 2.12±0.11‰ in 2018 year. The indicators of early diagnosis (the proportion of patients with I-II degree of malignancy) increased from 34.9% (2009) to 40.9% in 2018, the proportion of patients with III degree decreased (from 14.4% to 8.4%) and IV degree decreased (from 5.1% to 3.9%) respectively. It is necessary to note that during the study period about 50.0 % of patients were listed without a stage, although the morphological verification of the MN NS for the years studied improved from 58.6% to 85.7%.

Conclusions. An analysis of the indicators of the oncological service at MN CNS revealed an improvement in morphological verification and early diagnosis, a decrease in neglect and mortality rates, which is undoubtedly associated with ongoing anti-cancer measures in Kazakhstan, which require further study.

Keywords: malignant neoplasms of the central nervous system, morbidity, mortality, early diagnosis, neglect, morphological verification.

УДК 616.831-005-089

М.Ю. Бирючков (д.м.н., проф.), В.Е. Кенжебаев (к.м.н.), З.К. Сулейменов, А.С. Адилова, Р.А. Кундубаев

НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан

АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СПОНТАННЫМ ВНУТРИМОЗГОВЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ В СТАЦИОНАРЕ ТРЕТЬЕГО УРОВНЯ ЗА ГОД

Цель: определение ключевого фактора влияющего на исход заболевания и оптимизация тактики ведения больных со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ клинических исходов хирургического вмешательства были включены 46 пациентов, поступивших в стационар третьего уровня за 2019 год.

Результаты. Исследование позволило выявить ряд факторов влияющих на конечный результат лечения. Самым решающим среди них оказался неврологический статус на момент прибытия в стационар. Так, треть пациентов с тяжёлой степенью нарушения сознания составили 60% смертельных исходов. У большинства из них было подтверждено наличие прорыва крови в желудочки мозга.

Заключение. Согласно результатам проведённой работы, мы выделили три ключевых аспекта, влияющих на исход заболевания: тяжесть состояния, определяемая уровнем сознания пациентов. В итоге 59% смертей составили пациенты с уровнем сознания в 6-7 и 4-5 баллов по шкале комы Глазго. Уровень летальности возрастает соответственно объёму кровоизлияния, до 50 мл - 17,3%; 50-100 мл - 24,4 %; и 100 мл и более - 35,5%. Летальность в зависимости от сроков операции снижается от 21,5% на 5-7 сутки до 19,0% на 3-4 сутки, 13,9% в первые 48 часов и 11,8% при операциях, выполненных в первые 24 часа от начала заболевания, что свидетельствует о влиянии временного промежутка на исход оперативного вмешательства.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, эпидемиология, экономический эффект, фоновые заболевания, тампонада желудочков, смертность.

ВВЕДЕНИЕ

Частое возникновение столь серьёзного патологического состояния среди нашего населения обусловлено как широкой встречаемостью сахарного диабета и гипертонической болезни (1236,4 и 204,2 на 100 тыс. соответственно) [1], так и непреувеличенным отрицательным влиянием внешних факторов вроде курения, что крайне распространено в общей популяции [2]. Более того, в настоящее время нередким явлением стало бессимптомное недиагностированное наличие скрытых предрасполагающих состояний, к примеру, артерио-венозных мальформаций или аневризм [3, 4], которые к тому же зачастую присутствуют не только изолированно, но и сопутствуют вышеперечисленным фоновым состояниям. Значительная вероятность смерти без своевременного оказания медицинской помощи диктует необходимость неотлагательных оперативных

вмешательств, даже при проведении которых, в результате, всё же сохраняется относительно высокая частота неблагоприятного исхода (21,2%) являющаяся чуть ли не спецификой, отражающей тяжесть самого заболевания [5, 6]. Более того, несмотря на оказание своевременного качественного оперативного пособия и заметное количественное преобладание максимально возможных благоприятных исходов, подавляющее число пациентов, а именно 75%, в результате всё равно оказываются обречёнными быть инвалидами [7], неся колоссальный отрицательный экономический эффект своим социально отягощающим состоянием [8]. Потери государства неисчерпываются стоимостью самого лечения (27,9% от общей суммы), реабилитационными мероприятиями и выплатой пособий по инвалидности [9]: так как возраст жертв внутричерепных кровоизлияний нетравматического генеза с неутешительны-

ми темпами становятся моложе (18–44 лет), всё чаще поражаются лица трудоспособного возраста (68%) [10, 11].

Всё вышесказанное обуславливает большую актуальность настоящей проблемы и постоянную необходимость приложения дополнительных усилий с целью дальнейших поисков более эффективных методов борьбы с данным патологическим состоянием.

ЦЕЛЬ

Анализ данных хирургического лечения больных со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием в стационаре третьего уровня за год, путём рассмотрения результатов открытых вмешательств с энцефалотомией и гемостазом источника, а также дренирующих операций с тромблизом, как двух самых распространённых хирургических методик в пределах нашей организации, с целью определения и калибровки оптимальной тактики ведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Суммарное количество всех больных с кровоизлиянием в головной мозг нетравматического происхождения, поступивших в больницу скорой медицинской помощи Актюбинской области за 2019 год составило 46 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 3/1 (34/12 человек). Принято считать, что преобладание мужчин,

при равных прочих, является следствием следующих причин: нехватка физиологического ангиопротекторного эффекта эстрогена [12, 13], более высокая склонность быть жертвами пагубных привычек [14, 15] и относительно низкий уровень ответственности за личное здоровье [16]. Этническая принадлежность слагалась из лиц казахской (33), славянской (11) и корейской этнических групп (2), 71,7%, 23,9% и 4,3% соответственно, что отражает примерное средневзвешенное соотношение населения и здесь отсутствуют очевидные корреляции.

Соотношение жителей города против таковых доставленных из района составляет 1:1. Количество летальных исходов среди городского и сельского населения также было распределено одинаково. Это говорит о том, что логистика последних в специализированный стационар по линии санитарной авиации не могла определять неблагоприятный исход. Временной отрезок от дебюта симптомов неврологического дефицита до хирургического вмешательства с привлечением таковой в среднем укладывался в 44 часа.

В общей сложности, 76% всех больных были подвержены оперативному лечению в пределах 24 часов с момента возникновения первых признаков заболевания и ещё в 15% - в пределах 48 часов; лишь 9% случаев были прооперированы в более позднем сроке (до 7 суток).

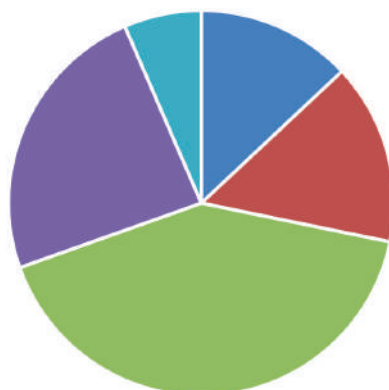
Таблица 1

ЛЕТАЛЬНОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ОПЕРАЦИИ

Срок операции	Процент летальности
Первые 24 часа	11,8 %
Первые 48 часов	13,9 %
3-4 сутки	19,0 %
5-7 суток	21,5 %

Летальность в зависимости от сроков операции (табл. 1): снижается от 21,5% на 5-7 сутки до 19,0% на 3-4 сутки, 13,9% в первые 48 часов и 11,8% при операциях, выполненных в первые 24 часа от начала заболевания, что свидетельству-

ет о влиянии временного промежутка на исход оперативного вмешательства. Как правило, самыми частыми причинами смерти у данных больных явились тромбоэмболия, инфаркт миокарда или неконтролируемая гипертензия.



Возрастная группа

- 30-39 лет - 13%
- 40-49 лет - 15,2%
- 50-59 лет - 41,3%
- 60-69 лет - 23,9%
- 70-79 лет - 6,5%

Диаграмма 1

Официально трудоспособная часть населения с возрастным разбегом от 30 до 59 лет составляет внушительные 70%. Не менее пугающим является тот факт, что в 13% случаев жертвами спонтанных внутримозговых кровоизлияний оказались лица

достаточно молодого возраста (30-39). Относительно трудоспособный контингент с разбегом в 60-69 лет, составляет 23,9% и лишь 6,5% составили люди преклонного возраста (диаграмма 1).

Фоновое заболевание



Диаграмма 2

Гипертоническая болезнь, сопровождая практически всех пациентов, в общей сложности составляет 90% задокументированных случаев, однако, с учётом наличия 8,6% случаев с недостаточными в этом отношении сведениями, вероятно, что эта цифра занижена (диаграмма 2). 13% пациентов помимо повышенного артериального давления имели ещё и состояния, которые в большей или меньшей степени дополнительно усугубляли их положение (гипертония с аневризмой - 4,3%, с диабетом - 4,3%, с пороком сердца - 2,1%, с состоянием после лучевой терапии - 2,1%). Следует иметь в виду, что не исключается вероятность присутствия последних среди пациентов из группы с изолированной гипертонией (76%) в виде недиагностированных и неподдающихся проверке задним числом фоновых патологий, что опять же вынуждает допустить вероятность неабсолютной достоверности приведённой цифры.

В отношении тактики имели место быть 2 позиции: костно-резекционная трепанация черепа с последующим удалением очага и дренирующая

операция с предварительным тромболизисом. На основании результатов предоперационной КТ-визуализации головного мозга производился отбор пациентов на тот или иной оперативный метод. Практически в 90% случаев выбор был сделан в пользу костно-резекционной трепанации черепа, так как неизбежно подразумевалась необходимость создания декомпрессии за счёт широкого окна дефекта, играющего роль буфера внутричерепного давления, не позволяющего базальным структурам головного мозга вклиниться в большое затылочное отверстие или в ограниченный наметом просвет. В остальных случаях, при обнаружении гиперинтенсивных очагов в просвете желудочковой системы, было выставлено показание к дренированию последних и, как следствие, к малоинвазивному вмешательству через отверстие диаметром не более чем в 1 см. Доступ во всех случаях избирался прецизионно на основании данных КТ-исследования.

В целом, объём кровоизлияния в большинстве случаев не достигал 110 мл (63%). Чаще всего

объём излившейся крови был в пределах 76-99 мл, обнаруживаясь у трети больных. Вслед за этим находятся жертвы кровоизлияний больших объ-

ёмов (максимальное 180 мл), составляя 1/4 часть от общего количества. Очаги кровоизлияния до 50 и до 75 мл представлены 14 и 17,3 процентами.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ОБЪЕМУ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Объем кровоизлияния в мл	Процентное соотношение
50 мл и менее	13,8 %
51-75 мл	18,3%
76-99 мл	32,6%
100 мл и более	26%

В результате проведенного оперативного лечения (табл. 2), пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от объёма кровоизлияния: 1 группа - до 50 мл составили 13,8 %, пациентов; 2 группа - 50-100 мл, составили больше полови-

ны пациентов - 50,9%; 3 группа - 100 и более, соответственно 26%. Из этого следует, что средний объём кровоизлияний приходится на значения в 50-100 мл.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЁМА КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Объём кровоизлияния	Процент летальности
1 группа- до 50 мл	17,3 %
2 группа- 50-100 мл	24,4%
3 группа- 100 мл и более	35,3%

Исходя из вышеупомянутых данных (табл. 3), можно сделать следующий вывод, что определенное влияние на исход операции оказывал объем гематомы, чем он больше, тем соответственно

и неблагоприятен исход оперативного лечения. Наиболее высокий уровень летальности отмечен в 3 группе пациентов с объёмом кровоизлияния 100 мл и более, что составило 35,3%.

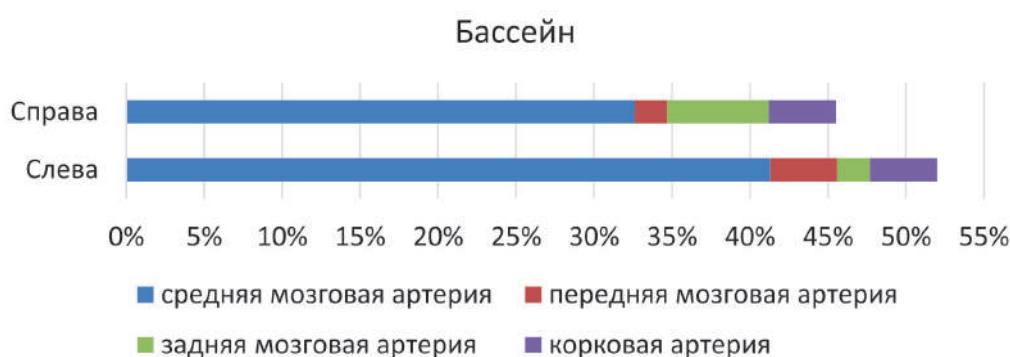


Диаграмма 3

В трёх из четырёх случаев источником экстравазата являлась средняя мозговая артерия, при этом слева геморагия возникала чаще, чем справа (41,3 против 32,6%). То же было справедливо для бассейна передней мозговой артерии (4,3 против 2,1%). Вопреки предыдущим, задняя мозговая артерия с большей частотой поражалась справа (6,5%), нежели слева (2,1%). Корко-

вые сосуды в общей сложности страдали в 8,6% случаев одинаково с обеих сторон (диаграмма 3). Статистическая обработка на двустороннем точном тесте Фишера подтвердила наличие зависимости частоты прорыва крови в желудочки мозга от источника кровоизлияния: задние мозговые артерии в сравнении с остальными, очевидно, оказались более склонными давать прорывы в желу-

дочки ($F=0,009686$; $\chi^2=8,6$). В данном отношении,

совокупность сосудов правой и левой сторон не показали между собой достоверной разницы.



Диаграмма 4

Более чем в половине случаев (56,5%) выход крови ограничивался веществом головного мозга над мозжечковым наметом (диаграмма 4). В 36,9% кровоизлияние сопровождалось прорывом в желудочки мозга, 30,4% которых пришлось супратенториально, 4,3% инфратенториально и 2,1% в субарахноидальное пространство. Столько же излилось в субарахноидальное пространство изолированно. У 4,3% больных отсутствуют какие-либо сведения о локализации очага экстравазации.

Характер очага в 70% был представлен смешанным содержимым. Остальные 20% и 10% были распределены между изолированно жидким и изолированно сгусткообразным содержимыми. Общеизвестно, что характер очага находится в прямой зависимости от срока давности кровоизлияния, причём с закономерной тенденцией к его разжижению, что в какой-то степени даёт повод использовать данный факт в качестве ориентировочного критерия при суждении о минувшем отрезке времени до момента операции. Тем не менее, будет ошибочным строго судить о сроке геморрагии, отталкиваясь исключительно от физического состояния патологического очага, поскольку не существует жесткой взаимной связи явлений фибринолиза с продолжительностью его внесосудистого сосредоточения. На данный момент, в связи с большим количеством неконтролируемых факторов, способных оказывать влияние на скорость настоящего процесса, не пред-

ставляется разумным пытаться искать какие-либо логические совпадения из того, что мы имеем на руках. Сложность многокаскадного процесса фибринолиза с участием как сосудистых, так и высвобождающихся при разрушении вещества головного мозга специфических компонентов, диктует необходимость проведения развёрнутых клинических анализов и лишь после этого можно будет сделать адекватные выводы, а сейчас же это остаётся только почвой для дальнейших исследований.

Дренирование желудочков головного мозга производилось во всех случаях с установленным прорывом в них, в совокупности составляя 17,3% против 82,6%.

Дооперационные фибринолитические мероприятия имели место быть только при верифицированном прорыве в желудочковую систему, и всё же, показания к их проведению были выставлены не каждому. Так, если число пациентов подвергнутых дренированию составило 17,3%, то к растворению сгустков обратились лишь у 10,8% от общего количества больных.

Отмечается прямая зависимость тяжести нарушения уровня сознания от наличия прорыва крови в желудочки мозга. Если при уровне сознания в 10-14 и 8-9 баллов по шкале комы Глазго случаи с тампонадой желудочков составляют только по 25%, то при 6-7 и 4-5 баллов эти показатели равны 50 и 100% соответственно.

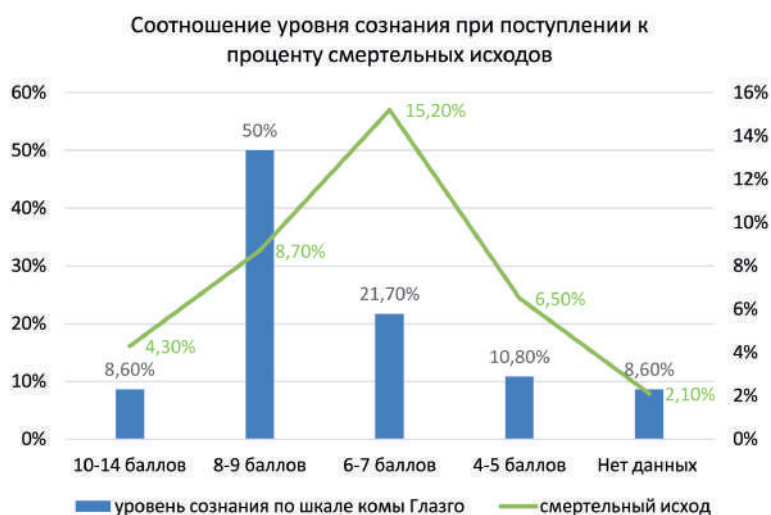


Диаграмма 5

Пациенты со сравнительно лёгкой степенью нарушения сознания при поступлении в совокупности составили 58,6% от общей массы: только 8,6% пациентов имели оценку 10-14 баллов по шкале комы Глазго; уровень сознания у 1/2 контингента поступивших был оценен в 8-9 баллов, справедливо занимая львиную долю в структуре поступивших (диаграмма 5). Изначально тяжелый уровень нарушения сознания с результатами в 6-7 и 4-5 баллов был зафиксирован у 21,7% и 10,8% больных соответственно. Это определённо явилось наиболее значимым фактором, который положительно коррелирует с большинством дальнейших развитий неблагоприятных исходов (2/3 смертей среди больных с уровнем сознания 6-7 и 4-5 баллов или 59% от общего количества смертей).

ОБСУЖДЕНИЕ

В мире, общепринято, наибольшее распространение получили следующие операции: открытые вмешательства с энцефалотомией и удалением очага кровоизлияния; закрытые перкутанные дренирующие операции; эндоваскулярные вмешательства, и варианты перечисленных операций с тромболизисом или без. По данным некоторых авторов [17] невозможность проведения адекватной ревизии с гемостатической целью, а также быстрое развитие отёка и вторичного повреждения головного мозга вынуждают хирургов отдать предпочтение традиционным, открытым техникам нежели малоинвазивным, считая, что последние демонстрируют себя как гораздо менее эффективные. Однако, мы вынуждены не согласиться со столь категоричным заявлением, в связи

с чем наша точка зрения относительно планирования минимального объёма хирургической интервенции встречает существенную поддержку. Мы придерживаемся мнения, что в зависимости от ряда обстоятельств, каждая тактика имеет свою обоснованность и, как следствие, потенциально лучший результат. То же справедливо для малых вмешательств [18].

Так, открытые вмешательства являются очевидным выбором для случаев с крупными очагами кровоизлияния, когда сопровождение масс-эффекта явлениями отёка мозга является скорее правилом, нежели исключением, что при любых обстоятельствах подразумевает необходимость делать выбор в пользу максимально адекватной декомпрессии. С другой стороны, если верифицирован факт внутрижелудочкового прорыва крови, то это определённо делает миниинвазивный способ более целесообразным, так как открытое вмешательство, здесь, чревато необоснованным разрушением значительного объёма интактного вещества головного мозга при доступе к сгустку, приводя к более высоким показателям когнитивных нарушений и прочих неврологических выпадений из-за повреждения соседних структур, а более неблагоприятные полученные результаты в подобных случаях просто напросто объясняются тем, что ситуация, по сути, представляет собой более тяжелый вариант развития событий, а не являются следствием неуместно щадящего объёма операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя данные исследования, отмечаем произошедший критический сдвиг влево, когда



возрастные показатели значительно сместились по направлению к молодому трудоспособному контингенту, превзойдя все ожидания. В долгосрочной перспективе результаты у выживших не являются удовлетворительными в плане сохраняющегося неврологического дефицита, являясь в большинстве своём перманентным и влекущим за собой неизбежные затраты на обязательную последующую реабилитацию.

Статистически обоснованным предиктором потенциального исхода явилась, как ни странно, не длительность от момента возникновения заболевания до начала лечения, а уровень нарушения сознания на момент поступления в стационар. Глубокое изменение последнего, с большей вероятностью влекущее неблагоприятный прогноз, преимущественно отмечалось у больных с возникнувшей тампонадой желудочковой системы мозга. К последнему чаще приводил очаг, источником которого являлся сосуд из системы задней мозговой артерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведённой работы, мы выделили три ключевых аспекта, влияющих на исход заболевания:

Тяжесть состояния, определяемая уровнем сознания пациентов: операции, которые проводились пациентам со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием с уровнем сознания по ШКГ 10-14 баллов - 8,6%; 8-9 баллов - 50%; 6-7 баллов - 21,7 %; 4-5 баллов - 10,8%. В итоге 59% смертей составили пациенты с уровнем сознания в 6-7 и 4-5 баллов по шкале комы Глазго (диаграмма 5).

Объём кровоизлияния оказал также значительное влияние: уровень летальности возрастает соответственно объёму кровоизлияния, до 50 мл - 17,3%; 50-100 мл - 24,4%; и 100 мл и более - 35,5%. (таблица 3).

Временной промежуток от дебюта заболевания до оперативного вмешательства: летальность в зависимости от сроков операции (таблица 1) снижается от 21,5% на 5-7 сутки до 19,0% на 3-4 сутки, 13,9% в первые 48 часов и 11,8% при операциях, выполненных в первые 24 часа от начала заболевания, что свидетельствует о влиянии временного промежутка на исход оперативного вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году (статистический сборник). Министерство здравоохранения Республики Казахстан, Астана. - 2018. - 354 с.
2. Lindbohm J.V., Kaprio J., Korja M. Survival bias explains improved survival in smokers and hypertensive individuals after aSAH // *Neurology*. - 2019 Dec. - 3;93(23). - P. e2105-e2109. doi: 10.1212/WNL.00000000000008537.
3. Puente A.B., de Asís Bravo Rodríguez F., Bravo Rey I., Romero E.R. Intracranial developmental venous anomaly: is it asymptomatic? // *Radiologia*. - 2018 Nov. - 60(6). - P. 512-516. doi: 10.1016/j.rx.2018.02.004.
4. Thien A., See A.A., Ang S.Y., Primalani N.K., et al. Prevalence of Asymptomatic Unruptured Intracranial Aneurysms in a Southeast Asian Population // *World Neurosurg.* - 2017 Jan. - 97. - P. 326-332. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.118.
5. Lee H.C., Chang K.C., Huang Y.C., Hung J.W., Chiu H.H., Chen J.J., Lee T.H. Readmission, mortality, and first-year medical costs after stroke // *J Chin Med Assoc.* - 2013 Dec. - 76(12). - P. 703-14. doi: 10.1016/j.jcma.2013.08.003.
6. Шамрай В.Ю., Махмутова А.М., Ерубаетова Б.Б. Сравнительный анализ основных факторов риска инсульта // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. - 2019.
7. Dobkin B.H. Rehabilitation after Stroke // *N Engl J Med.* - 2005. - 352(16). - P. 1677-1684. doi: 10.1056/NEJMc043511.
8. Alvarez-Sabín J., Quintana M., Masjuan J., Oliva-Moreno J., et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain // *Eur J Health Econ.* - 2017 May. - 18(4). - P. 449-458. doi: 10.1007/s10198-016-0799-9.
9. Fattore G., Torbica A., Susi A., Giovanni A., Benelli G., Gozzo M., Toso V. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study // *BMC Neurol.* - 2012. - 12. - P. 137. doi: 10.1186/1471-2377-12-137.
10. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане //

- Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2019.
11. Tong X., George M.G., Gillespie C., Merritt R. Trends in hospitalizations and cost associated with stroke by age, United States 2003-2012 // Int J Stroke. - 2016 Oct. - 11(8). - P. 874-881. doi: 10.1177/1747493016654490.
 12. Ogola B.O., Zimmerman M.A., Sure V.N., Gentry K.M., et al. G Protein-Coupled Estrogen Receptor Protects From Angiotensin II-Induced Increases in Pulse Pressure and Oxidative Stress // Front Endocrinol (Lausanne). - 2019. - 10:586. doi: 10.3389/fendo.2019.00586.
 13. Zhang D., Hong X., Wang J., Jiang Y., Zhang Y., Chen J., Niu X. Estradiol-17 β inhibits homocysteine mediated damage by promoting H2 S production via upregulating CBS and CSE expression in human umbilical vein endothelial cells // J Cell Biochem. - 2019 Nov. doi: 10.1002/jcb.29527.
 14. Parekh T., Pemmasani S., Desai R. Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults // Am J Prev Med. - 2020 Mar. - 58(3). - P. 446-452. doi: 10.1016/j.amepre.2019.10.008.
 15. Wang S., Chen J., Wang Y., Yang Y., Zhang D., Liu C., Wang K. Cigarette Smoking Is Negatively Associated with the Prevalence of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Men with Normal Weight but Positively Associated with Stroke in Men // J Diabetes Res. - 2019 Sep. - 1853018. doi: 10.1155/2019/1853018.
 16. Mathieson A., Mullan D. The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach. World Health Organization, 2018, ix + 116 p.
 17. Sindelar B.D., Patel V., Chowdhry S., Bailes J.E. A Case Report in Hemorrhagic Stroke: A Complex Disease Process and Requirement for a Multimodal Treatment Approach // Cureus. - 2018. - 10(7). - P. e2976. doi: 10.7759/cureus.2976.
 18. Moradiya Y., Murthy S.B., Newman-Toker D.E., Hanley D.F., Ziai W.C. Intraventricular thrombolysis in intracerebral hemorrhage requiring ventriculostomy: a decade-long real-world experience // Stroke. - 2014 Sep. - 45(9). - P. 2629-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006067.

М.Ю. Бирючков (м.ғ.д., проф.), В.Е. Кенжебаев (м.ғ.к.), З.К. Сулейменов, А.С. Адилова, Р.А. Кундубаев

Марат Оспанов атындағы БҚМУ КАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан

ҮШІНШІ ДЕҢГЕЙЛІ СТАЦИОНАРДАҒЫ КЕНЕТТЕН БАС МИЫНА ҚАН ҚҰЙЫЛУЫ ЖАҒДАЙЫНДА ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМ КӨРСЕТІЛГЕН НАУҚАСТАРҒА ЖЫЛДЫҚ ТАЛДАУ ЖҮРГІЗУ

Мақсаты: аурудың нәтижесіне әсер ететін негізгі факторды анықтау және спонтанды миішілік қан құйылулары бар науқастарды жүргізу тактикасын оңтайландыру.

Материалдар және әдістер. Хирургиялық араласудың клиникалық нәтижелерін ретроспективті талдауға 2019 жылы үшінші деңгейдегі стационарға түскен 46 пациент енгізілді.

Нәтижесі. Зерттеу емдеудің соңғы нәтижесіне әсер ететін бірқатар факторларды анықтауға мүмкіндік берді. Олардың ішінде ең бастысы стационарға келген кездегі неврологиялық статус болды. Осылайша, сананың ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттердің үштен бірі өлімге әкеп соқтырудың 60% құрады. Олардың көпшілігінде мидың қарыншасына қан жарылуы расталды.

Қорытынды. Біздің жұмысымыздың нәтижелері бойынша біз аурудың нәтижесіне әсер ететін үш негізгі аспектіні анықтадық: науқастың сана деңгейімен анықталатын жағдайдың ауырлығы. Нәтижесінде өлім-жітімнің 59% Глазго кома шкаласы бойынша 6-7 және 4-5 балл деңгейіндегі науқастар болды. Өлім деңгейі қан кету көлеміне сәйкес жоғарылайды, 50 мл дейін - 17,3%; 50-100 мл - 24,4%; және 100 мл немесе одан да көп - 35,5%. Операцияның ұзақтығына байланысты өлім-жітім 5-7-ші күндердегі 21,5%-дан 3-4-ші күндерде 19,0%-ға, алғашқы 48 сағатта 13,9%-ға және алғашқы 24 сағат ішінде орындалған операцияларда 11,8%-ға төмендейді, бұл хирургия нәтижесіне уақыт кезеңінің әсерін көрсетеді.

Негізгі сөздер: геморрагиялық инсульт, эпидемиология, экономикалық әсер, салдарлық аурулар, қарыншалардың тығындалуы, өлім-жітім.



M.Yu. Biryuchkov (D.Med.Sci, Prof.), V.E. Kenzhebayev (Cand.Med.Sci.), Z.K. Suleimenov, A.S. Adilova, R.A. Kundubayev

Marat Ospanov WKMU NJSC, Aktobe, Republic of Kazakhstan

ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE IN THE THIRD LEVEL HOSPITAL

Aim: To determine the key factor influencing the outcome of the disease and optimization of management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage.

Materials and methods. A retrospective analysis of the clinical outcomes of the surgical intervention included 46 patients admitted to the third level hospital in 2019.

Results. The study revealed a number of factors affecting the results of treatment. The most decisive among them was the neurological status at the time of arrival at the hospital. So, a third of patients with a severe degree of impaired consciousness accounted for 60% of deaths. Most of them confirmed the presence of a breakthrough of blood in the ventricles of the brain.

Conclusion. According to the results of our work, we identified three key aspects that affect the outcome of the disease: the severity of the condition, determined by the level of consciousness of patients. As a result, 59% of deaths were patients with a consciousness level of 6-7 and 4-5 points on the Glasgow Coma Scale. The mortality rate increases according to the volume of hemorrhage, up to 50 ml - 17.3%; 50-100 ml - 24.4%; and 100 ml or more - 35.5%. Mortality, depending on the duration of the operation, decreases from 21.5% on days 5-7 to 19.0% on days 3-4, 13.9% in the first 48 hours and 11.8% in operations performed in the first 24 hours the onset of the disease, which indicates the influence of the time on the outcome of surgery.

Keywords: intracerebral hemorrhage, epidemiology, economical effect, concomitant diseases, ventricular plugging, mortality.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.831-005

Е.Т. Серикканов, Д. Нуртуган, Р.Е. Минуаров, А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов

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

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА НА ФОНЕ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИХ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

Церебральный вазоспазм является одним из тяжелых осложнений аневризматических субарахноидальных кровоизлияний, приводящий к отсроченной церебральной ишемии с инвалидизацией и смертностью. Актуальным и дискуссионным остается вопрос профилактики и лечения церебрального вазоспазма. Из предложенных к настоящему времени различных препаратов и методов лечения вазоспазма все еще отсутствуют высокоэффективные методы, которые бы надежно купировали вазоспазм, а также значительно улучшали клинические исходы после САК. В данной статье на основе литературного обзора рассматриваются различные препараты и методы профилактики и лечения церебрального вазоспазма.

Ключевые слова: аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, отсроченная церебральная ишемия, аневризма головного мозга, баллонная ангиопластика, ЗН терапия.

Субарахноидальные кровоизлияния (САК) вследствие разрыва аневризм сосудов мозга наблюдаются в среднем в 3-15% случаев среди всех внутричерепных нетравматических кровоизлияний [1]. Частота аневризматических САК составляет около 5-8 случаев на 100000 населения в год [2]. В то же время в японской и финской популяциях зарегистрирована большая частота САК (14,1 и 10,1 случаев на 100000 населения соответственно) [3, 4].

Ecker and Riemenschneider и Robertson были первыми кто описали случаи артериальных спазмов после САК [5]. Позднее, в 1977 и 1985 г. Fisher и Kassell с соавт. опубликовали данные о возможности развития локального и диффузного церебрального вазоспазма по результатам церебральной ангиографии [6].

Церебральный вазоспазм в свою очередь запускает патологические процессы и впоследствии может приводить к отсроченной церебральной ишемии [7, 8]. Несмотря на прогресс в методах нейрохирургического лечения церебральных аневризм, церебральный вазоспазм все еще остается одной из ведущих причин инвалидизации и летальности при САК [9].

Вазоспазм по данным ангиографии может встречаться до 70% у пациентов с аневризматическими САК, в то время как симптомный вазоспазм встречается в 20-40% случаев. Отсроченная церебральная ишемия при этом имеет пиковый охват между 4 и 12 сутками после кровоизлияния. Симптомный вазоспазм проявляется нарушением сознания, выраженными головными болями и неврологическим дефицитом. Ангиографический вазоспазм подразделяется по степени сужения; 1-50% малый вазоспазм, 51-75% умеренный вазоспазм, выше 75% тяжелый вазоспазм [10, 11].

Разрыв аневризмы головного мозга приводит к прорыву крови в субарахноидальное пространство и высвобождению свободного гемоглобина. Отсутствие лимфатической системы в ЦНС, нарушение циркуляции спинномозговой жидкости вследствие САК и наличие эндотелиальных соединительных барьеров, задерживают макрофаги и нейтрофилы в субарахноидальном пространстве. Эти клетки подвергаются дегрануляции и приводят к высвобождению воспалительных факторов, которые вызывают артериальную вазоконстрикцию. Существуют две фазы этого процесса. Начальная фаза наступает через 1-3 дня по-



сле кровоизлияния и опосредуется макрофагами и нейтрофилами. Отсроченная фаза происходит в последующие несколько дней и опосредуется продуктами воспаления от дегрануляции клеток острой фазы. В ответ на повреждение головного мозга высвобождается глутамат, что приводит к стимуляции натриевых и кальциевых каналов, что затем приводит к притоку катионов и набуханию нейронов. Этот процесс описывается как глутаматная эксайтотоксичность. Чтобы восстановить нормальный мембранный градиент, увеличиваются потребности клеток в кислороде и энергии, а также в ионных насосах, чтобы обратить вспять нарушенный ионный процесс. В здоровой мозговой ткани усиленный кровоток, вызванный вазодилатацией, через метаболиты оксида азота и арахидоновой кислоты увеличивает объем кровообращения, следовательно, и доставку кислорода и является нормальной гемодинамической реакцией. Однако в поврежденных клетках после САК этот процесс не происходит и замещается вазоконстрикцией и, как следствие, приводит к гипоперфузии и ишемии [12, 13]. В подобной ситуации лечение зависит от выявления триггеров и включает лекарственную терапию, гемодинамическую корреляцию и эндоваскулярное вмешательство [14, 15]. Представленная статья посвящена анализу данных литературы по проблеме церебрального вазоспазма, а именно обзору влияния различных препаратов и терапевтических методов на течение вазоспазма и его исходы.

Лекарственная терапия.

Блокаторы кальциевых каналов

Нимодипин

Нимодипин - это дигидропиридиновый агент, который блокирует кальциевые каналы и оказывает дилатационное действие на гладкую мускулатуру артерий. Это единственное одобренное FDA США средство для лечения вазоспазма с периодом полураспада около 9 ч [16]. Его положительное влияние также связано с его нейропротекторными свойствами в сочетании с расслаблением гладкомышечных клеток артерий [17]. Безопасность и эффективность нимодипина была показана в мета-анализе, проведенном в 2011 году, в котором введение нимодипина способствовало профилактике церебрального вазоспазма после САК. Пероральное введение 60 мг нимодипина каждые 4 ч в течение 21 дня рекомендуется действующими руководствами американской ассоциации инсульта [18]. Внутриартериальная инфузия

нимодипина является эффективным и безопасным методом лечения симптомного церебрального вазоспазма [19, 20]. В 2009 году одно проспективное рандомизированное клиническое исследование не выявило различий в профилактике ишемии и улучшении прогноза между внутривенным и пероральным введением Нимодипина. Пациенты с аневризматическими САК были рандомизированы для введения нимодипина перорально и внутривенно. Пациенты находились под наблюдением в течение не менее 10 дней после кровоизлияния в условиях отсроченной церебральной ишемии и ежедневного измерения скорости кровотока в средних мозговых артериях с помощью транскраниальной доплерографии (ТКД). Через три месяца после САК был оценен клинический исход и новые случаи ишемии головного мозга по данным МРТ-исследований. Исходные характеристики (возраст, распределение по полу, клинический статус при поступлении, рентгенологические данные и лечение аневризмы) не различались между группами лечения. Достоверной разницы в частоте отсроченной церебральной ишемии (28 против 30 в пероральной и внутривенной группах соответственно) или скорости кровотока в средней мозговой артерии (> 120 см/сек, 50 против 45 соответственно) не было выявлено. Клинический исход по шкале исходов Глазго был одинаковым в обеих группах, и не было никакой разницы в количестве пациентов с новыми инфарктами на МР-томографии [21]. В 2011 году Onalc со авт. провели эксперимент на кроликах для изучения эффектов Нимодипина, вводимого несколькими путями. 35 самцов новозеландских белых кроликов были рандомизированы в одну из семи групп: Контрольная (группа №1), кролики только с САК (группа №2), кролики с САК и получают перорально нимодипин (группа №3), кролики с САК и внутривенно нимодипин (группа №4), кролики с САК и получают интратекально нимодипин (группа №5), кролики с САК и получают интраартериально нимодипин (группа №6), кролики с САК, которые проводились церебральная ангиография (группа №7). Диаметры сосудов базилярной артерии измерялись методом ангиографии. Толщина стенки базилярной артерии измерялись также на стекло препаратах. Толщина стенки базилярной артерии была достоверно выше во 2-й и 7-й группах, чем в остальных ($P < 0,05$). Площади просветного сечения в 5-й и 6-й группах были достоверно выше, чем в других группах ($P < 0,05$). Они не обнаружили выраженных различий в группах 1, 5 и 6 ($p > 0,05$). Площади базилярного сече-

ния в 3-й и 4-й группах были намного выше, чем во 2-й группе, но ниже, чем в 1-й. Таким образом, их исследование показало, что селективное введение нимодипина интраартериально и интратекально было лучше, чем внутривенное и пероральное введение при вазоспазме после САК [22].

Также в рандомизированном контролируемом эксперименте показано, что местное введение нимодипина не приводит к значительному улучшению мозгового кровотока после САК [23]. На сегодняшний день нимодипин является препаратом с подтвержденной эффективностью по данным ряда рандомизированных клинических исследований, а именно препаратом с уровнем доказательности 1А.

Никардипин

Никардипин является дигидропиридиновым агентом, который избирательно ингибирует приток ионов кальция в гладкую мышцу и является мощным антигипертензивным препаратом. Из-за выборочного действия на гладкую мускулатуру никардипин также был исследован при лечении вазоспазма после аневризматических САК. Однако более ранние исследования показали, что никардипин может ухудшать исходы у пациентов с церебральным вазоспазмом. При интраартериальном применении никардипина при лечении церебрального вазоспазма возможны различные осложнения, такие как отек легких, длительная гипотензия и почечная недостаточность. В 2005 году Hohetal. выявили достоверное улучшение в скорости транскраниальной доплерографии (ТКД) ($P < 0,01$) и улучшение клинических исходов у 42% пациентов через четыре дня после лечения никардипином, при этом никаких медикаментозных осложнений зарегистрировано не было [24]. В 2012 году Huangetal. провели метаанализ с участием 1154 пациентов, в котором сообщили, что риск осложнений, связанный с церебральным вазоспазмом (смертность, вегетативное состояние, инвалидность), намного ниже при интраартериальном введении никардипина у больных с САК, где отношение шансов (ОШ) 0,58 [95% доверительный интервал – 0,37-0,90] и 0,45 [95% ДИ – 0,15-1,29]. Однако учитывая индивидуальные особенности пациентов, проявления артериальной гипотензии, клиническое применение никардипина все еще ограничено. Необходимо проведение дополнительных исследований, для определения безопасности и эффективности применения никардипина в лечении церебрального вазоспазма [25].

Верапамил

Как и нимодипин, блокатор кальциевых каналов верапамил также блокирует приток кальция в гладкомышечные клетки артерий. Была показана безопасность и эффективность его применения в лечении рефрактерного коронарного спазма, что также выгодно при доступности и низкой цене [26]. Flexman и соавт. проспективно изучали испытуемых с церебральным вазоспазмом, подтвержденным церебральной ангиографией. При интраартериальной инъекции верапамила их результаты опровергли более ранние данные о том, что интраартериально введенный верапамил не дает системный гемодинамический эффект [27]. Mikeladze и соавт. сообщили о клиническом случае интраартериального введения верапамила для лечения церебрального вазоспазма после массивного аневризматического САК, и полученном хорошем клиническом исходе [28]. Хотя верапамил является блокатором кальциевого канала, он не является селективным по отношению к сосудистой системе головного мозга. Некоторые исследования показали отсутствие влияния интраартериального введения верапамила на системное кровяное давление или частоту сердечных сокращений [29]. Напротив, Stuart и соавт. в своем ретроспективном исследовании продемонстрировали значительное снижение среднего артериального давления через несколько часов после инъекции верапамила [30]. Также Xiuyun liu и коллеги в 2019 году провели ретроспективный анализ 115 пациентов, которым проводились суммарно 192 эндоваскулярных интраартериальных операций и 387 введений верапамила для оценки индекса вазоконстрикции, и вазодилатации с помощью специального алгоритма. Несмотря на хорошие результаты у пациентов, точные показатели индексов смогли записать только в 27 случаях. В результате индекс вазоконстрикции был значительно ниже после первого интраартериального введения верапамила ($0,47 \pm 0,017$) чем в начале ($0,49 \pm 0,020$, $p < 0,001$). Высокая доза введенного верапамила (дозировка варьировалась от 5 мг/мин до 15 мг/мин) также приводила к длительному повышению вазодилатационного индекса. Также в период введения верапамила объем мозгового кровотока увеличивался, а после отмены снижался [31]. Однако, из-за отсутствия больших рандомизированных клинических исследований интраартериального введения верапамила в лечении церебрального вазоспазма, его применение все еще остается ограниченным.



Фасудил

Фасудил гидрохлорид является ингибитором Rho-киназы, который оказывает ингибирующее действие на фосфорилирование белка. Сообщается, что различные протеинкиназы, такие как протеинкиназа C, легкая цепная киназа и Rho-киназа, могут играть решающую роль в развитии церебрального вазоспазма [32]. Таким образом, фасудил обладает уникальным и эффективным эффектом без существенного снижения артериального давления. Профилактическое применение данного препарата значительно снижает интраоперационные и послеоперационные осложнения [33]. Juan Liu и соавт. исследовали роль фасудила в профилактике церебрального вазоспазма при экстракраниальном стентировании сонных артерий [34]. Ретроспективный анализ 178 пациентов с односторонней каротидной ангиопластикой и стентированием, которым в периоперационном периоде вводили внутривенно фасудил гидрохлорид показал, что локальный церебральный вазоспазм отсутствовал у 80,9% пациентов, бессимптомный вазоспазм наблюдался у 17,4% пациентов, а симптоматический вазоспазм у 1,7% пациентов. Shin-ichi Satoh и соавт., используя собачью и крысиную модели для верификации валидационного эффекта фасудила, показали его эффективность при лечении вазоспазма [35]. Было высказано предположение, что гидроксифасудил вносит свой вклад в эффективность фасудила для предотвращения церебрального вазоспазма и гиперкоагуляции, а также потенциальный положительный эффект гидроксифасудила в качестве терапевтического агента для пациентов с САК. Naraoka M и соавт. использовали модель кролика с двусторонним кровоизлиянием, чтобы исследовать, предотвращает ли церебральный вазоспазм комбинированное лечение, состоящее из питавастатина в качестве ингибитора RhoA и фасудила в качестве ингибитора Rho-киназы [36]. Полученные результаты показали, что бифуркация базилярной артерии значительно увеличивалась в диаметре только при комбинированном лечении, а раздельное применение фасудила или питавастатина не оказывало существенного эффекта. Liu Guang Jian и соавт. провели систематический обзор и метаанализ применения фасудила, который показал, что частота возникновения церебрального вазоспазма и церебрального инфаркта значительно снижается при применении фасудила у пациентов с САК, а клинические исходы па-

циентов (оцениваемые по шкале исходов Глазго) значительно улучшаются [37].

Магния сульфат

Сульфат магния впервые использовался у беременных с преэклампсией для уменьшения сокращений гладкой мускулатуры матки. Это неконкурентоспособный антагонист кальция с несколькими важными сосудистыми и потенциально нейротекторными эффектами. Магnezия оказывает эффект вазодилатации, блокируя зависимый от напряжения кальцевый канал и уменьшая высвобождение глутамата, а также поступление кальция в клетку [38]. Кроме того, магния сульфат также ослабляет действие различных мощных сосудосуживающих средств, таких как эндотелин 1, и блокирует образование активных форм кислорода [39]. Эти потенциальные эффекты магnezии на вазодилатацию и последующую нейропротекцию побудили некоторых исследователей изучить роль магnezии в предотвращении церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии после САК. Поддержание нормального уровня магния является разумным, но использование непрерывной инфузии магnezии, по-видимому, не подтверждается исследованиями [40]. Опубликованное исследование показало тенденцию к увеличению процента пациентов, достигших благоприятных неврологических исходов в группе, которая использовала магния сульфат [41]. Однако проведенный в 2013 году метаанализ показал, что магния сульфат не увеличивает вероятность хороших неврологических исходов (отношение риска [RR], 1,02; 95% доверительный интервал, 0,97-1,07; P = .49; 12 исследований, n = 2345) и не снижает риск развития инфаркта головного мозга [42]. Еще одно рандомизированное контролируемое исследование показало, что у пациентов с более высокой концентрацией магния в сыворотке крови наблюдалось снижение частоты вазоспазма, подтвержденное ангиографией, но это не было статистически значимым [43].

Статины

Статины были открыты в Японии в 1971 году [44]. Позже некоторые авторы обнаружили, что статины обладают не только холестерин-понижающим эффектом, но и некоторыми pleiotropic эффектами (регуляцией воспаления, повышением синтеза эндотелия и оксида азота) [45]. Статины - это ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, и играют важную роль в профилактике спазма сосудов. Предложенный механизм действия ста-



тинов включает индукцию NO-пути и дилатацию мозговых сосудов, что приводит к улучшению мозгового кровотока [46]. В 2005 году два небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследования с участием в общей сложности 119 пациентов, получавших правастатин или симвастатин, показали уменьшение сужения мозговых артерий, уменьшение числа отсроченной церебральной ишемии и улучшение функциональных исходов у пациентов. Отсроченные церебральные ишемии были значительно снижены у пациентов, получавших симвастатин. В 2010 году рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое экспериментальное исследование симвастатина и систематический обзор не выявили значимого положительного эффекта статинов у пациентов с САК [47]. В 2013 году еще одно исследование показало, что симвастатин имеет преимущество в снижении клинического вазоспазма и смертности, а также улучшении функциональных исходов, но это не было статистически значимым [48]. Систематический обзор и метаанализ для пациентов с сахарным диабетом не выявил преимуществ применения статинов для снижения частоты вазоспазма, что существенно отличалось от результатов предыдущего метаанализа [49].

Гормоны

Эритропоэтин (ЭПО)

ЭПО - это 165-аминокислотный сиалогликопротеин. Есть несколько исследований по лечению эритропоэтином аневризматических САК, и большинство из них направлены на лечение анемии после САК. Рост все большего объема фактических данных, касающихся использования эритропоэтина в лечении церебрального вазоспазма, накопился достаточно. Однако механизм действия эритропоэтина для уменьшения возникновения вазоспазма остается малоизученным. Несколько различных механизмов, таких как ограничение воспаления, ингибирование апоптоза, ограничение окислительного повреждения и усиление регуляции нейрогенеза, были постулированы для объяснения нейропротекторного действия эритропоэтина [50]. Было показано, что применение эритропоэтина может не только снизить частоту возникновения вазоспазма после САК, но также улучшить исход заболевания [51]. Проведенное в 2013 году рандомизированное контролируемое исследование на животных показало, что своевременное применение эритро-

поэтина после САК было достаточным для предотвращения развития проксимального церебрального вазоспазма, но дозы были недостаточны для улучшения микроциркуляции или прямого нейропротекторного эффекта [52]. Лечение церебрального вазоспазма эритропоэтином после САК все еще остается на уровне экспериментального исследования на животных, и достаточное количество проспективных клинических исследований отсутствует.

Эстроген

Эстроген, в частности 17 β -эстрадиол (E2), обладает мощным сосудорасширяющим, противовоспалительным и нейропротекторным свойствами. Хотя его нынешнее использование по-прежнему ограничено моделями экспериментального САК на животных *in vivo*, E2 имеет потенциальные терапевтические эффекты для улучшения отсроченной церебральной ишемии после аневризматических САК [53]. Полученный из холестерина, E2 является мощным сосудорасширяющим средством, способным предотвратить или разрешить вазоконстрикцию, возникающую при церебральном вазоспазме. Некоторые эксперименты показали, что эстроген способствует вазодилатации тремя механизмами: (1) ослабление регуляции рецепторов эндотелина-1 после САК; (2) стимулирование регуляции каналов ионов кальция L-типа гладкомышечных клеток; (3) снижение САК-индуцированной синтазы оксида азота (iNOS) и нормальной экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [54]. Предполагается, что E2 может оказывать нейропротекторное действие следующим образом: (1) E2 снижает экспрессию критического провоспалительного цитокина, фактора некроза опухоли (TNF α), снижая активность c-JunN-терминальной киназы (JNK) [55]; (2) E2 увеличивает экспрессию антиоксидантного тиредоксина (Trx) в цГМФ-зависимом режиме [56]. Тиредоксин уменьшает повреждение окисления и ингибирует апоптоз; (3) Нейроглобин (Ngb) - это белок, который регулирует гомеостаз нейронального кислорода путем связывания с кислородом с более высоким сродством, чем гемоглобин [57]. Недавно авторы обнаружили, что в нейронах нейроглобулин играет ключевую роль в гормонально-индуцированном антиапоптотическом эффекте токсичности H₂O₂, которая может защитить мозговую ткань от окислительно-воспалительного повреждения, в то время как E2 увеличивает экспрессию нейроглобулина [58]. Было обнаружено,



что E2 оказывает антиапоптотическое действие через усиление регуляции экспрессии аденозинных рецепторов A2A (A2aap) и внеклеточных сигнально-регулируемых киназ 1 и 2 (ERK1/2) [59]. Современные данные *in vivo*, представленные Као и соавт. вовлекают сигнальный путь Akt в E2-опосредованной нейропротекции [60]. E2 используется в лечении церебрального вазоспазма после САК, но для получения дополнительных данных требуется проведение большого количества клинических исследований.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Милринон

Милринон препарат из группы ингибиторов фосфодиэстеразы III, который воздействует на циклические пути аденозинмонофосфата (цАМФ) как с инотропным, так и с сосудорасширяющим действием. Первые публикации о его применении в лечении церебрального вазоспазма датируются 2001 годом [61]. Отмечено, что интратерминальное введение милринона является безопасным и эффективным в лечении церебрального вазоспазма. В исследовании, посвященном изучению эффектов милринона у 14 пациентов, было отмечено значительное уменьшение степени вазоспазма, оцениваемого по данным ангиографического контроля ($P < 0,0001$) [62]. Специфический механизм действия милринона до конца не выяснен. Многие авторы сходятся во мнении, что он улучшает микроциркуляцию в головном мозге, не изменяя сердечного выброса. Некоторые авторы также предполагают, что милринон действует через противовоспалительный путь для облегчения церебрального вазоспазма [63]. Saurabh и соавт. сообщили о пациенте с тяжелым вазоспазмом, который лечился непрерывным внутривенным введением нимодипина в сочетании с милриноном, и при этом был достигнут отличный результат [64]. Авторы предложили более высокую дозу этих препаратов, которые могут быть использованы для эффективного контроля тяжелых церебральных вазоспазмов. Хотя было показано, что непрерывная инъекция милринона, особенно в сочетании с другими лекарственными препаратами, эффективна для лечения церебрального вазоспазма, побочный эффект в виде гипотензии делает его клиническое применение очень ограниченным. Отсутствуют также крупные клинические исследования, по применению милринона в лечении церебрального вазоспазма

и его применение остается на уровне клинических исследований.

Папаверин

Как и милринон, папаверин является ингибитором фосфодиэстеразы. В течение длительного времени папаверин широко использовался интратерминально для сосудорасширяющей терапии. Однако в современной клинической практике он используется нечасто, учитывая опасения по поводу потенциальной нейротоксичности, включая преходящую или постоянную монокулярную слепоту, мидриаз, преходящий гемипарез, судороги, некроз серого вещества, сердечную дисфункцию, остановку дыхания, повышенное внутричерепное давление и необратимое повреждение мозговой ткани [65, 66]. Отмечены отрицательные моменты внутривенного введения папаверина при лечении церебрального вазоспазма ввиду его сосудорасширяющего действия на периферическую сосудистую систему и кратковременности действия [67]. Эти эффекты папаверина делают его применение в клинической практике весьма ограниченным. Поскольку папаверин быстро снимает спазм, некоторые хирурги все еще используют его для уменьшения вазоспазма во время открытых микрохирургических операции на сосудах головного мозга. Требуются рандомизированные контролируемые исследования для оценки эффективности применения папаверина в лечении церебрального вазоспазма.

Цилостазол

Цилостазол является анти-тромбоцитарным препаратом. Он ингибирует фосфодиэстеразную активность тромбоцитов и гладкой мускулатуры сосудов, тем самым усиливая свое антитромбоцитарное и сосудорасширяющее действие. Nius соавт. провели систематический обзор и метаанализ лечения пациентов с САК и показали, что цилостазол достоверно снижал частоту симптоматических вазоспазмов ($P < 0,001$), тяжелых вазоспазмов ($P = 0,007$), церебральных инфарктов, связанных с вазоспазмом ($P = 0,001$) и неблагоприятных исходов, определяемых по модифицированной шкале Рэнкина не менее 3 баллов при последующем наблюдении ($P = 0,011$) [68]. Основываясь на этом метаанализе, цилостазол снижает инвалидизацию, связанную с церебральным вазоспазмом, после аневризматических САК, не влияя на показатели смертности. Цилостазол уменьшает церебральный вазоспазм, но конкретный механизм неясен. Этот эффект поддерживается исследованием

Shimamura соавт., в котором цилостазол используется для предотвращения фенотипической трансформации гладкомышечных клеток [69]. Для определения конкретного влияния цилостазола на исходы церебрального вазоспазма после САК необходимы исследования с более длительными сроками наблюдения.

Антагонисты эндотелина-1:

Клазосентан

Клазосентан является одним из наиболее перспективных фармакологических средств, применяемых для профилактики и лечения церебрального вазоспазма. Исследования на животных показали, что клазосентан является конкурентным антагонистом рецепторов эндотелина-1 [70]. Сообщается, что клазосентан предотвращает церебральный вазоспазм и улучшает исходы САК в зависимости от дозы [71]. В 2013 году Shen и соавт. Изучили действие клазосентана на частоту отсроченной церебральной ишемии после САК. Было показано значительное снижение и улучшение исходов в мета-аналитическом исследовании [72]. Однако впоследствии рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что клазосентан не приводит к значительному снижению смертности/заболеваемости, связанной с вазоспазмом [73].

Оксид азота (NO)

Оксид азота является ключевой сигнальной молекулой в регуляции мозгового кровотока. Снижение NO в крови и спинномозговой жидкости является одним из основных механизмов, лежащим в основе церебрального вазоспазма. Гемоглобин, высвобождающийся после разрыва аневризмы, подавляет продукцию NO эндотелиальной NO-синтетазой и снижает концентрацию NO в гладкомышечных клетках, что приводит к сужению сосудов [74]. Было показано, что присутствие гемоглобина и продуктов его распада нарушает сигнализацию между сосудистым эндотелием и нижележащим гладкомышечным слоем [75]. Было продемонстрировано, что NO представляет собой мощный эндогенный вазодилататор, который непосредственно воздействует на гладкие клетки сосудов, вызывая их расслабление [76]. Кроме того, NO также обладает нейропротекторной функцией [77]. Более ранние исследования показали, что снижение содержания метаболитов NO в спинномозговой жидкости наблюдается в течение 10 мин после САК, что связано с вазоконстрикцией [78]. Считается, что это вторично по отношению к разрушению функции NOS

синтетазы оксида азота гемоглобином. Снижение биодоступности NO также вызвано реакцией церебрального NO и супероксидных анионов с образованием пероксинитрита [79]. Несмотря на споры об отсутствии дисфункции NO после САК, данные на животных показали, что повышение уровня церебрального NO либо непосредственно при использовании ингаляционного NO, либо косвенно при использовании доноров NO оказывает нейропротекторное действие.

Гепарин

Гепарин является плейотропным препаратом, который оказывает много эффектов на антагонизирующие молекулярные механизмы вторичного повреждения мозга после САК, включая эндотелин-опосредованную вазоконстрикцию, активность свободных радикалов и противфиброзные эффекты. Недавнее исследование показало, что внутривенная инфузия гепарина в низких дозах у пациентов с САК может уменьшить возникновение симптоматического вазоспазма и инфарктов с высокой безопасностью и эффективностью [80]. Двойное слепое, рандомизированное сравнение эноксапарина с плацебо показало, что эноксапарин может снижать церебральный вазоспазм и ишемию после САК [81]. Однако для уменьшения или предотвращения связанных с этим осложнений и улучшения исходов потребуются дополнительные исследования по оценке дозы и безопасности гепарина после аневризматических САК.

Фибринолиз

Тяжесть церебрального вазоспазма может быть связана с объемом и распределением субарахноидальных сгустков. Внутривентрикулярный фибринолиз был клинически испытан для более быстрого клиренса субарахноидальных сгустков с начала 1990-х гг. Введение низких доз rt-PA в полости цистерн головного мозга для профилактики церебрального вазоспазма после САК было продемонстрировано безопасным и эффективным [82]. Проведенное рандомизированное исследование фазы II по внутривентрикулярной rt-PA терапии у пациентов после хирургического или эндоваскулярного лечения аневризматических САК показало значительное влияние на уменьшение субарахноидальных сгустков крови, несмотря на слабое влияние на картину вазоспазма, инфаркт головного мозга или неврологический исход [83]. Хотя клиренс субарахноидальных сгустков для предотвращения церебрального вазоспазма был принят, оптимальное введение и дозировка фибринолиза все еще должны быть установлены.



Гемодинамическая аугментация

Целью гемодинамической аугментации является улучшение мозгового кровотока для оптимизации церебрального перфузионного давления. В течение многих десятилетий считалось, что ЗН-терапия (гиперволемиа, гипертония и гемодилюция) увеличивает мозговой кровоток у пациентов с аневризматическим САК, а также предотвращает и устраняет церебральный вазоспазм. Однако в медицинской литературе нет убедительных доказательств, подтверждающих эффект этой терапии, поскольку большинство исследований не были рандомизированы [84]. В настоящее время не доказано, что терапия ЗН и ее отдельные компоненты увеличивают мозговой кровоток у пациентов с САК, и нет единого мнения о том, что ее следует применять [85]. Гиперволемиа сравнивалась с эуволемией в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях. Эти исследования не показали никакой разницы между гиперволемией и нормоволемией для предотвращения и лечения вазоспазма. Гиперволемиа может быть связана с более высоким риском развития осложнений, таких как застойная сердечная недостаточность и повторное кровотечение [86]. Существуют некоторые физиологические и наблюдательные данные на людях и животных, свидетельствующие о том, что гиперволемиа не повышает церебральное перфузионное давление по сравнению с нормоволемией. Для мониторинга объемного статуса используются различные методы: клиническое обследование, баланс жидкости, суточная масса тела, соотношение BUN: уровень креатинина, центральное венозное давление, катетер Swan-Ganz, оценка состояния больного, ультразвуковое исследование, неинвазивный гемодинамический и кардиомониторинг. Индуцированная артериальная гипертензия (класс I, уровень доказательности B) приводит к незначительному увеличению мозгового кровотока и рекомендуется пациентам с отсроченной церебральной ишемией при условии, что аневризма была закрыта [87]. Целью является повышение среднего артериального давления на 20% или удержание целевого среднего артериального давления между 100-110 мм.рт.ст. [88]. Некоторые практикующие врачи предпочитают целевое систолическое артериальное давление между 180-240 мм рт. ст. или среднее артериальное давление 110-140 мм.рт.ст. Усилия по достижению целевого артериального давления у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ишемией миокарда и другими сопутствующими заболеваниями серд-

ца могут быть ограничены, чтобы избежать других серьезных осложнений, которые могут развиваться в результате сердечной декомпенсации. У пациентов с признаками спазма сосудов и не закрытой аневризмой повышение артериального давления должно проводиться с осторожностью. Наиболее предпочтительными вазопрессорами для индуцирования гипертонии являются норадреналин, фенилэфрин и, возможно, дофамин [89, 90]. Результаты вышеприведенных рекомендаций и наблюдений отражают переход от ЗН-терапии к нормоволемиической индуцированной гипертонии для лечения симптоматического церебрального вазоспазма. Как и в случае любой целенаправленной терапии в реанимации, часто используются различные методы, и уход индивидуализируется в зависимости от физиологии пациента в конкретный момент времени.

Эндоваскулярное лечение церебрального вазоспазма

Учитывая отсутствие четких критериев и показаний - эндоваскулярное лечение церебрального вазоспазма на сегодняшний день остается на уровне не институциональных стандартов. Ramazan и соавт. провели объемный ретроспективный анализ, сравнивая пациентов с САК двух больших клиник в период с 2005 по 2012 гг. По результатам исследования хорошие результаты в лечении церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии показала клиника, в которой было применено раннее и частое эндоваскулярное лечение вазоспазма. По стандартам данной клиники показания к эндоваскулярному лечению были следующими: пациентам с САК незамедлительно проводилась цифровая субтракционная ангиография, если были любые подозрения на признаки нового отсроченного неврологического дефицита, невзирая на показатели ТКД или при выявлении по ТКД признаков вазоспазма у пациентов с ограниченным неврологическим статусом (пациенты на ИВЛ, изначально пониженным баллом по ШКГ). Показателями вазоспазма по ТКД было повышение скорости кровотока >120 см/сек [91]. В случае неэффективности консервативной терапии целесообразно перейти непосредственно к эндоваскулярному лечению вазоспазма. При этом, важно сначала исключить обширный инфаркт головного мозга с помощью КТ, потому что дилатационная терапия в этой ситуации бесполезна и опасна. Для ангиопластики внутренних сонных, базилярной, М1 сегмента средней мозговой артерии и А1 сегмента передней мозговой артерии обычно используются доступные в на-



стоящее время эндоваскулярные баллоны. Механическая баллонная ангиопластика предпочтительна в течение первых 2 часов после появления симптомов для достижения наилучших результатов [92]. Баллонные катетеры подбираются в соответствии с исходным, нормальным диаметром артериального сегмента при спазме сосудов. Использование слишком большого баллона может привести к катастрофическому разрыву сосуда, поэтому важно изучить предшествующую визуализацию артерий пациента и дифференцировать гипоплазированный сосуд от спазмированного сосуда. В случаях, когда суженный сегмент длинный, иногда проще всего поместить баллон дистально; после надувания баллона баллон сдувается, подтягивается проксимально и снова надувается до тех пор, пока весь сегмент не будет расширен. Отмечена эффективность механической баллонной ангиопластики почти в 100% случаев при частоте осложнений 1% [93]. Эти данные значительно лучше, чем более старые серии, где эффективность колебалась от 11 до 93%, а ассоциированный клинический показатель улучшения 328/530 (62%) и частота серьезных осложнений 5%, включая разрыв сосуда в 1,1% [94]. Модели вазоспазма на собаках показали, что результаты дилатации устойчивы до 3 недель [95]. Это было

отражено в клиническом опыте, в котором баллонная ангиопластика была эффективна в поздних сроках вазоспазма, и пациенты редко нуждались в повторной баллонной дилатации [96]. Однако механическая дилатация была эффективна только в том сегменте артерии, где раздувался баллон, и в дальнейшем было возможно развитие симптоматического вазоспазма в соседнем, обычно дистальном, артериальном сегменте. Хотя это очень редкое явление, повторная интервенция иногда может потребоваться для баллонной дилатации того же самого спазмированного сегмента [97]; гораздо чаще требуется повторное лечение соседних артериальных сегментов. Хотя баллонная ангиопластика обычно проводится только для более крупных сосудов (диаметр $\geq 2,0$ мм), есть одно сообщение о 175 безопасных ангиопластиках в дистальных сосудах без симптоматических осложнений, связанных с ангиопластикой [98]. Авторы рекомендуют использовать калиброванный баллон для снижения риска разрыва сосуда.

Существующий в настоящее время протокол по профилактике и лечению церебрального вазоспазма является по нашему мнению наиболее оптимальным руководством в рамках доказательной медицины.

Таблица 1

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА И ОТСРОЧЕННОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИХ САК ПО АНА / ASA [14]

1. Пероральный нимодипин следует назначать всем пациентам с аневризматическим САК (класс I; уровень доказательности A) (Следует отметить, что этот препарат, как было показано, улучшает неврологические исходы, но не церебральный вазоспазм. Эффективность других антагонистов кальция, вводимых перорально или внутривенно, остается неопределенной).
2. Поддержание нормоволемии рекомендуется для профилактики отсроченной церебральной ишемии (класс I; уровень доказательности B) (Пересмотренная рекомендация из предыдущих руководящих принципов).
3. Профилактическая гипervолемия или баллонная ангиопластика до развития ангиографического вазоспазма не рекомендуется (класс III; уровень доказательности B) (Новая рекомендация).
4. Транскраниальная доплерография целесообразна для мониторинга развития артериального вазоспазма (класс IIa; уровень доказательности B) (Новая рекомендация).
5. Перфузионная визуализация с помощью КТ или магнитно-резонансной томографии может быть полезна для выявления областей потенциальной ишемии головного мозга (класс IIa; уровень доказательности B) (Новая рекомендация).
6. Индукция артериальной гипертензии рекомендуется пациентам с отсроченной церебральной ишемией, если только артериальное давление не было исходно повышено (класс I; уровень доказательности B) (Пересмотренная рекомендация из предыдущих руководств).
7. Церебральная ангиопластика и/или селективная внутриартериальная вазодилататорная терапия целесообразны у пациентов с симптоматическим церебральным вазоспазмом, особенно у тех, кто быстро не реагирует на гипертензивную терапию (класс IIa; уровень доказательности B) (Пересмотренная рекомендация из предыдущих руководств).



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебральный вазоспазм является потенциально грозным осложнением, которое возникает почти у половины пациентов, выживших в течение первых 24 часов после аневризматических САК. Последующая отсроченная церебральная ишемия увеличивает степень инвалидизации или приводит к смерти пациента. В этой связи поиск метода профилактики и/или эффективного лечения церебрального вазоспазма являются актуальнейшей задачей. В настоящее время существует множество препаратов лечения церебрального вазоспазма, в том числе блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антаго-

нисты эндотелина-1, гормоны, препараты оксида азота и др. Методы введения препаратов также различны и представлены: пероральным, внутриартериальным, внутривенным и интратекальным методами.

Литературные данные по различным методам лечения церебрального вазоспазма обширны, но все же подвержены относительной гетерогенности у этой группы больных.

Учитывая вышеизложенные данные, в представленной таблице 2 отражены препараты и методы лечения, показавшие эффективность по данным рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров.

Таблица 2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ РКИ, МЕТААНАЛИЗОВ И СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРОВ

Препарат/методы лечения	Метод исследования	Основные результаты
Нимодипин	Метаанализ	Снижение симптоматического вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии
Никардипин	Метаанализ	Интраартериальное введение снижает церебральный вазоспазм
Фасудил	Систематический обзор и мета-анализ	Снижение симптоматического вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии и улучшение клинического исхода
Клазосентан	Метаанализ	Снижение симптоматического вазоспазма, отсроченной церебральной ишемии и улучшение исходов
Цилостазол	Систематический обзор, мета-анализ	Снижение частоты симптоматических вазоспазмов, неблагоприятных исходов и инвалидизации
Эноксапарин	Двойное слепое, рандомизированное исследование	Снижение церебрального вазоспазма и ишемии в сравнении с плацебо
Гиперволемия	Проспективное рандомизированное исследование	Не отмечено преимуществ перед нормоволемией

Согласно данным такой авторитетной организации как АНА/ASA при лечении церебрального вазоспазма после САК на сегодняшний день из препаратов рекомендуется только нимодипин. За прошедшие 8 лет с момента опубликования рекомендательного протокола не было включено других препаратов, несмотря на то, что не-

которые показали свою эффективность (табл. 2). Например, клиническое применение препаратов фасудил, никардипин, цилостазол и клазосентан позволило уменьшить степень церебрального вазоспазма тем самым улучшить исходы лечения. ЗН терапия, церебральная ангиопластика и селективная внутриартериальная вазодилатирую-

щая терапия были рекомендованы на основании данных II класса доказательности. В настоящее время изучаются многие другие фармакологические и интервенционные стратегии. Нет никаких сомнений в том, что снижение отсроченной церебральной ишемии будет иметь большое значе-

ние для снижения инвалидизации и смертности пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями. Для разработки новых, эффективных методов профилактики и лечения церебрального вазоспазма требуется проведение более масштабных научных и практических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Broderick J. P. et al. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites // *The New England Journal of Medicine*. – 1992. – Т. 326. – №. 11. – С. 733–736.
2. Linn F. et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis // *Stroke*. – 1996. – Т. 27. – №. 4. – С. 625–9.
3. Toru F. Geographical Analysis of Aneurismal Subarachnoid Hemorrhage in Japan Utilizing Publically-Accessible DPC Database // *PLoS one*. – 2015. 10. – №. 3.
4. Miikka K. et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing of smoking rates // *Neurology*. – 2016. – Т. 87. – С. 1118–23.
5. Ecker A., Riemenschneider P.A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms // *J Neurosurg*. – 1951. – Т. 8. – №. 6. – С. 660–7.
6. Fisher C.M., et al. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—the clinical manifestations // *Neurosurgery*. – 1977. – Т. 1. – №. 3. – С. 245–248.
7. Allen G.S., et al. Cerebral arterial spasm—a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage // *The New England Journal of Medicine*. – 1983. – Т. 308. – №. 11. – С. 619–624.
8. Washington C.W. et al. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature // *Neurocritical Care*. – 2011. – Т. 15. – №. 2. – С. 312–317.
9. Dietrich H.H. et al. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. // *Neurosurgery*. – 2000. – Т. 46. – №. 3. – С. 517–30.
10. Al-Tamimi Y.Z., et al. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurismal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology // *World Neurosurg*. – 2010. – Т. 73. – №. 6. – С. 654–67.
11. Burch C.M., et al. Detection of intracranial internal carotid artery and middle cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage // *J Neuroimaging*. – 1996. – Т. 6. – №. 1. – С. 8–15.
12. Somjen G.G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization // *Physiol Rev*. – 2001. – Т. 81. – №. 3. – С. 1065–96.
13. Kramer D.R., et al. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions // *J Clin Neurosci*. – 2016. – Т. 24. – С. 22–7.
14. Connolly E.S. Jr et al., American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2012. – Т. 43. – №. 6. – С. 1711–37.
15. Diring M.N. et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference // *Neurocrit Care*. – 2011. – Т. 15. – №. 2. – С. 211–40.
16. Keyrouz S.G., et al. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. // *Neurocrit Care*. – 2007. – Т. 11. – С. 220.
17. Castanares-Zapatero D., et al. Pharmacological treatment of delayed cerebral ischemia and vasospasm in subarachnoid hemorrhage // *Ann Intensive Care*. – 2011. – Т. 1.
18. Velat G.J. et al. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Review of randomized controlled trials and meta-analyses in the liter-



- ature // *World Neurosurg.* – 2011. – Т. 76. – С. 446–54.
19. Raya A.K. et al. Treatment of subarachnoid hemorrhage // *Crit Care Clin.* – 2014. – Т. 30. – С. 719–33.
20. Ott S. et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Biomed Res Int.* – 2014. – Т. 2. – №. 970741.
21. Kronvall E. et al. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized study of intravenous or peroral administration // *J Neurosurg.* – 2009. – Т. 110. – №. 2. – С. 58–63.
22. Onal M.B. et al. Comparison of nimodipine delivery routes in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: An experimental study in rabbits // *Acta Neurochir Suppl.* – 2011. – Т. 110. – №. 2. – С. 23–8.
23. Wang F. et al. Effects of Topical Administration of Nimodipine on Cerebral Blood Flow following Subarachnoid Hemorrhage in Pigs // *J Neurotrauma.* – 2013. – Т. 30. – №. 7. – С. 591–6.
24. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: Transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine // *Neurosurg Clin N Am.* – 2005. – Т. 16. – С. 501–16.
25. Huang R. et al. Nicardipine in the treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A meta-analysis of published data // *Acta Neurol Belg.* – 2013. – Т. 113. – С. 3–6.
26. Jun P., Ko N.U., et al. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am // J Neuroradiol.* – 2010. – Т. 31. – С. 1911–6.
27. Flexman A. M., et al. Hemodynamic stability after intraarterial injection of verapamil for cerebral vasospasm // *Anesth Analg.* – 2012. – Т. 114. – С. 1292–6.
28. Mikeladze K.G., Eliava S., et al. Intra-arterial injection of verapamil in treatment of cerebral vasospasm in a patient with acute subarachnoid hemorrhage from an aneurysm: Case report // *ZhVoprNeirokhirlm N NBurdenko.* – 2013. – Т. 77. – С. 57–60.
29. Keuskamp J., et al. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J Neurosurg.* – 2008. – Т. 108. – С. 458–63.
30. Stuart R.M., Helbok R., et al. High-dose intra-arterial verapamil for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Prolonged effects on hemodynamic parameters and brain metabolism // *Neurosurgery.* – 2011. – Т. 68. – С. 337–45.
31. Xiuyunliuet al. Morphological changes of intracranial pressure quantifies vasodilatory effect of verapamil to treat cerebral vasospasm // *J NeuroIntervent Surg.* – 2020. – Т. 0. – С. 1–7.
32. Muroi C., Seule M., et al. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Curr Opin Crit Care.* – 2012. – Т. 18. – С. 119–26.
33. Schirmer C.M., et al. Iatrogenic vasospasm in carotid artery stent angioplasty with distal protection devices // *Neurosurg Focus.* – 2008. – Т. 24. – С. E12.
34. Liu J., Yao G., et al. Clinical investigation of fasudil for the prevention of cerebral vasospasm in extracranial carotid artery stenting // *Cell Biochem Biophys.* – 2014. – Т. 68. – С. 185–8.
35. Satoh S., et al. Antivasospastic effects of hydroxyfasudil, a Rho-Kinase inhibitor, after subarachnoid hemorrhage // *J Pharmacol Sci.* – 2012. – Т. 118. – С. 92–8.
36. Naraoka M., et al. Suppression of the Rho/Rho-kinase pathway and prevention of cerebral vasospasm by combination treatment with statin and fasudil after subarachnoid hemorrhage in rabbit // *Transl Stroke Res.* – 2013. – Т. 4. – С. 368–74.
37. Liu G.J., et al. Systematic assessment and meta-analysis of the efficacy and safety of fasudil in the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2012. – Т. 68. – С. 131–9.
38. Van den Bergh W.M., Dijkhuizen R.M., Potentials of magnesium treatment in subarachnoid haemorrhage // *Magnes Res.* – 2004. – Т. 17. – С. 301–13.
39. Ortega-Gutierrez S., Mayer S.A. Is the magnesium era for aneurysmal subarachnoid hemorrhage over? // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2010. – Т. 10. – С. 420–2.
40. Diringier M.N., et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference // *Neurocrit Care.* – 2011. – Т. 15. – С. 211–40.
41. Van den Bergh W.M., Algra A., et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized controlled trial // *Stroke.* – 2005. – Т. 36. – С. 1011–5.

42. Golan E., Vasquez D.N., et al. Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Systematic review and meta-analysis // *J Crit Care.* – 2013. – Т. 28. – С. 173–81.
43. Bradford C.M., et al. A randomised controlled trial of induced hypermagnesaemia following aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Crit Care Resusc.* – 2013. – Т. 15. – С. 119–25.
44. Endo A., et al. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity // *FEBS Lett.* – 1976. – Т. 72. – С. 323–6.
45. Bautista C. Unresolved issues in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *AACN AdvCrit Care.* – 2012. – Т. 23. – С. 175–85.
46. Yamada M., Huang Z., et al. Endothelial nitric oxide synthase-dependent cerebral blood flow augmentation by L-arginine after chronic statin treatment // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2000. – Т. 20. – С. 709–17.
47. Vergouwen M.D., de Haan R.J., et al. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis update // *Stroke.* – 2010. – Т. 41. – С. e47–52.
48. Garg K., Sinha S., et al. Role of simvastatin in prevention of vasospasm and improving functional outcome after aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial // *Br J Neurosurg.* – 2013. – Т. 27. – С. 181–6.
49. Liu J., Chen Q. Effect of statins treatment for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // *Int J ClinExp Med.* – 2015. – Т. 8(5). – С. 7198–208.
50. Jerndal M., et al. A systematic review and meta-analysis of erythropoietin in experimental stroke // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2010. – Т. 30. – С. 961–8.
51. Turner J.D., Mammis A., Prestigiacomo C.J. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: A review // *World Neurosurg.* – 2010. – Т. 73. – С. 500–7.
52. Güresir E., Vasiliadis N., et al. Erythropoietin prevents delayed hemodynamic dysfunction after subarachnoid hemorrhage in a randomized controlled experimental setting // *J Neurol Sci.* – 2013. – Т. 332. – С. 128–35.
53. Ding D., Starke R.M., et al. Therapeutic implications of estrogen for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *BioMed Res Int.* – 2014. – Т. 2014. – С. 1–9.
54. Lin C.L., Shih H.C., et al. The effect of 17beta-estradiol in attenuating experimental subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm // *J Neurosurg.* – 2006. – Т. 104. – С. 298–304.
55. Srivastava S., et al. Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD // *J Clin Invest.* – 1999. – Т. 104. – С. 503–13.
56. Lee S.Y., Andoh T., et al. 17Beta-estradiol activates ICI 182,780-sensitive estrogen receptors and cyclic GMP-dependent thioredoxin expression for neuroprotection // *FASEB J.* – 2003. – Т. 17. – С. 947–8.
57. Burmester T., Weich B., Reinhardt S., Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain // *Nature.* – 2000. – Т. 407. – С. 520–3.
58. De Marinis E., et al. 17Beta-Oestradiol anti-inflammatory effects in primary astrocytes require oestrogen receptor beta-mediated neuroglobin up-regulation // *J Neuroendocrinol.* – 2013. – Т. 25. – С. 260–70.
59. Lin C.L., et al. 17Betaestradiol activates adenosine A(2a) receptor after subarachnoid hemorrhage // *J Surg Res.* – 2009. – Т. 157. – С. 208–15.
60. Kao C.H., Chang C.Z., et al. 17Beta-Estradiol attenuates secondary injury through activation of Akt signaling via estrogen receptor alpha in rat brain following subarachnoid hemorrhage // *J Surg Res.* – 2013. – Т. 183. – С. e23–30.
61. Arakawa Y., Kikuta K., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Report of seven cases. // *Neurosurgery.* – 2001. – Т. 48. – С. 723–8. 728–730.
62. Shankar J.J., Dos S.M., Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Neuroradiology.* – 2011. – Т. 53. – С. 123–8.
63. Muroi C., Seule M., et al. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Curr Opin Crit Care.* – 2012. – Т. 18. – С. 119–26.
64. Anand S., Goel G., et al. Continuous intra-arterial dilatation with nimodipine and milrinone for refractory cerebral vasospasm // *Journal of neurosurgical anesthesiology.* – 2014. – Т. 26. – С. 92.
65. Chowdhury F.H., Haque M.R. Severe hypotension, cardiac arrest, and death after intracisternal instillation of papaverine during anterior



- communicating artery aneurysm clipping. A case report // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2013. – T. 155. – C. 281-2.
66. Rahme R., Jimenez L., et al. Endovascular management of posthemorrhagic cerebral vasospasm: Indications, technical nuances, and results // *Acta Neurochir Suppl.* – 2013. – T. 115. – C. 107-12.
67. Deshaies E.M., et al. Evidence-based pharmacotherapy for cerebral vasospasm // *Neurological Research*. – 2009. – T. 31. – C. 615-20.
68. Niu P.P., Yang G., et al. Effect of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and metaanalysis // *J Neurol Sci.* – 2014. – T. 336. – C. 146-51.
69. Shimamura N., Ohkuma H. Phenotypic transformation of smooth muscle in vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Transl Stroke Res.* – 2014. – T. 5. – C. 357-64.
70. Vatter H., Zimmermann M., et al. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I: Inhibitory effect on endothelin(A) receptormediated contraction // *J Neurosurg.* – 2005. – T. 102. – C1101-7.
71. Povlsen G.K., Edvinsson L. MEK1/2 inhibitor U0126 but not endothelin receptor antagonist clazosentan reduces upregulation of cerebrovascular contractile receptors and delayed cerebral ischemia, and improves outcome after subarachnoid hemorrhage in rats // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015. – T. 35. – C. 329-37.
72. Shen J., Pan J.W., et al. Dissociation of vasospasm-related morbidity and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: A meta-analysis of randomized controlled trials // *J Neurosurg.* 2013. – T. 119. – C. 180-9.
73. Macdonald R.L., Higashida R.T., et al. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2) // *Acta Neurochir Suppl.* – 2013. – T. 115. – C. 27-31.
74. Kim H., Britton G.L., et al. Nitric oxide-loaded echogenic liposomes for treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage // *Int J Nanomedicine.* – 2014. – T. 9. – C. 155-16579.
75. Fathi A.R., et al. The role of nitric oxide donors in treating cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Acta Neurochir Suppl.* – 2011. – T. 110. – C. 93-7.
76. Clatterbuck R.E., et al. Controlled release of a nitric oxide donor for the prevention of delayed cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates // *J Neurosurg.* – 2005. – T. 103. – C. 745-51.
77. Garry P.S., Ezra M., et al. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — From bench to bedside // *Experimental Neurology*. – 2015. – T. 263. – C. 235-43.
78. Sehba F.A., et al. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2000. – T. 20. – C. 604-11.
79. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant // *J Biol Chem.* – 2013. – T. 288. – C. 26464-72.
80. Simard J.M., Aldrich E.F., et al. Low-dose intravenous heparin infusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary assessment // *J Neurosurg.* – 2013. – T. 119. – C. 1611-1619.
81. Wurm G., et al. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2004. – T. 106 – C. 97-103.
82. Yamamoto T., et al. Efficacy of low-dose tissue-plasminogen activator intracisternal administration for the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *World Neurosurg.* – 2010. – T. 73. – C. 675-82.
83. Etminan N., et al. Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and low-frequency rotation after severe subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* – 2013. – T. 44. – C. 2162-8.
84. Diring M.N., Bleck T.P., et al. Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference // *Neurocrit Care.* – 2011, Sep. – T.15(2). – C. 211-40.
85. Dankbaar J.W., Slooter A.J., et al. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review // *Crit Care.* – 2010. – T. 14(1) – C. R23.
86. Egge A., et al. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study // *Neurosurgery.* – 2001, Sep. – T. 49(3). – C. 593-605; discussion 605-6.

87. Suarez J.I. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage // Continuum (Minneapolis). – 2015, Oct. – T. 21(5 Neurocritical Care). – C. 1263-87.
88. Egge A., et al. Prophylactic hyperdynamic post-operative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study // Neurosurgery. – 2001, Sep. – T. 49(3). – C. 593-605; discussion 605-6.
89. Lennihan L., Mayer S.A., et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial // Stroke. – 2000, Feb. – T. 31(2) – C. 383-91.
90. Koenig M.A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // Continuum (Minneapolis). – 2012, Jun. – T. 18(3). – C. 579-97.
91. Ramazan J. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // Neurology. – 2019, July. – T. 93. – C. e1-e9.
92. Rosenwasser R.H., Armonda R.A., et al. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options // Neurosurgery. – 1999, May. – T. 44(5). – C. 975-9; discussion 979-80.
93. Chalouhi N., Tjoumakaris S., et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients // ClinNeurolNeurosurg. – 2014. – T. 118. – C. 26-31.
94. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine // NeurosurgClin N Am. – 2005. – T. 16(3). – C. 501-16.
95. Megyesi J.F., Vollrath B., et al. Long-term effects of in vivo angioplasty in normal and vasospastic canine carotid arteries: pharmacological and morphological analyses // J Neurosurg. – 1999. – T. 91(1) – C. 100-8.
96. Grande A., Nichols C., et al. Treatment of post-hemorrhagic cerebral vasospasm: role of endovascular therapy // Acta Neurochir Suppl. – 2011. – T. 110(Pt 2). – C. 127-32.
97. Frontera J.A., Gowda A., et al. Recurrent vasospasm after endovascular treatment in subarachnoid hemorrhage // Acta Neurochir Suppl. – 2011. – T. 110(Pt 2). – C. 117-22.
98. Santillan A., Knopman J., et al. Transluminal balloon angioplasty for symptomatic distal vasospasm refractory to medical therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Neurosurgery. – 2011. – T. 69(1). – C. 95-101; discussion 102.

Е.Т. Серикканов, Д. Нұртуған, Р.Е. Минуаров, А.Б. Калиев, Е.Т. Махамбетов

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

АНЕВРИЗМАЛЫҚ СУБАРАХНОИДАЛДЫ ҚАН ҚҰЙЫЛУЛАР ФОНЫНДА ДАМИТЫН ЦЕРЕБРАЛДЫ ВАЗОСПАЗМДЫ ЕМДЕУ МӘСЕЛЕСІНІҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ

Церебралды вазоспазм аневризмалық субарахноидалды қан құйылулардың (САҚ) ең ауыр асқынуларының бірі болып табылады, сонымен қатар мүгедектік пен өлімнің себебі болатын кешеуілдеп көрінетін церебралды ишемияға алып келеді. Церебралды вазоспазм профилактикасы мен емі мәселесі қазіргі таңда өзекті және пікірталас туғызуда. Қазіргі таңда ұсынылып отырған сан түрлі препараттар мен емдеу әдістерінің ішінде вазоспазмды сенімді түрде алдын алатын және тоқтатын, және де САҚ-тан кейінгі клиникалық жағдайды әлдеқайда жақсартатын жоғары эффективті әдістер жоқ. Бұл мақалада САҚ-тан кейінгі церебралды вазоспазм жайлы әдеби шолулар, патофизиологиясы, әртүрлі емдеу әдістері қарастырылады.

Негізгі сөздер: аневризмалық субарахноидалды қан құйылу, церебралды вазоспазм, кешеуілдеп көрінетін церебралды ишемия, бас ми аневризмасы, баллонды ангиопластика, ЗН терапия.



Y.S. Serikkanov, D. Nurtugan, R.E. Minuarov, A.B. Kaliyev, Y.T. Makhambetov

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

CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF TREATMENT OF CEREBRAL VASOSPASM AFTER ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGES

Cerebral vasospasm is one of the severe complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhages, leading to delayed cerebral ischemia with disability and death. The issue of prevention and treatment of cerebral vasospasm remains relevant and debatable. Among the various drugs and methods of treatment of vasospasm proposed to date, there are still no highly effective methods that would reliably prevent and stop vasospasm, as well as significantly improve clinical outcomes after SAH. This article is based on a literature review of various drugs and methods of prevention and treatment of cerebral vasospasm.

Keywords: aneurysmal subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia, brain aneurysm, balloon angioplasty, 3H therapy.

УДК: 616.127-005.4

Д.З. Садыкова (к.м.н.)¹, Б.Б. Адильбекова (PhD)¹, А.М. Мейрамова (PhD)¹, Е.А. Риб (PhD)¹, Ж.Б. Смагулов¹, Е.Б. Адильбеков²

¹Кафедра внутренних болезней №2, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

²АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

ВЛИЯНИЕ ЛИПИДОВ КРОВИ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ВТОРИЧНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ ИНСУЛЬТОВ

В настоящее время назначению гиполипидемической терапии для вторичной профилактики ишемических цереброваскулярных событий уделяется недостаточно внимания. В отличие от ишемической болезни сердца (далее - ИБС), при которой определены целевые уровни липопротеидов, и которым уделяется большое внимание, как врачами, так и пациентами, в течение ряда лет уровень холестерина не был целью вторичной профилактики инсульта. Между тем, цереброваскулярная патология является одной из наиболее распространенных и социально значимых проблем во всем мире и в Казахстане, в частности. В США, странах Евросоюза, Японии, а в последнее время Китае и Южной Корее проводится ряд исследований, посвященных этой проблеме. В данной статье проведен обзор результатов исследований, посвященных изучению влияния липидов крови и гиполипидемической терапии на частоту развития и виды инсультов.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, липопротеиды, статины.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в настоящее время остается одной из важных медико-социальных проблем, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Ежегодно в мире ОНМК переносит более 6 млн человек. В настоящее время имеется тенденция повышения частоты ОНМК у лиц работоспособного возраста – до 65 лет [1]. При этом прогнозы относительно дельнейшей статистики данного заболевания неутешительны. В странах Евросоюза ожидается увеличение числа инсультов до 1,5 млн. к 2025 г. [2]. В развивающихся странах данная патология носит более распространенный характер [3].

По результатам исследований в Казахстане, болезни системы кровообращения (БСК) среди показателей смертности населения по основным классам причин смертности на 100 000 человек населения РК, к сожалению, занимают неизменно лидирующее первое место от 481,6 в 1998 г.

до 174,83 в 2017 г., с наибольшим пиком в 2003 г. (до 539), но с положительной динамикой в уменьшении роста смертности почти в 3 раза с 2007 по 2017 гг. [4].

В группе БСК наиболее значимыми распространенными являются болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, хронические формы ИБС, острый инфаркт миокарда (далее - ОИМ) и цереброваскулярные заболевания (далее - ЦВЗ). За период 20 лет с 1998 г. по 2017 г. отмечается рост всех вышеперечисленных заболеваний почти в два раза: ИБС от 245,4 до 497,8; ОИМ от 57,4 до 95,6; ЦВЗ от 162,4 до 319,2. Что касается болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, то распространенность данной патологии увеличилась фактически в 4,5 раза - с 287,7 до 1236,4 соответственно [5].

По данным литературных источников, среди всех видов ишемический инсульт (ИИ) встречается наиболее часто. Согласно данным международных эпидемиологических исследований, частота ИИ составляет 70–85%, кровоизлияний в мозг — 20–25%, субарахноидальных кровоизлияний — 3–5% всех случаев ОНМК [6].



В Республике Казахстан заболеваемость инсультом увеличивается с ежегодным приростом госпитализации от 1% до 3%, так, например, по данным Республиканского центра электронного здравоохранения МЗ РК, заболеваемость с госпитализацией по поводу ОНМК в 2015 г. составила 220,2, а в 2018 г. - 229,7 на 100 тысяч населения. По гендерному распределению из всех заболевших 53% составляют мужчины и 47% соответственно женщины, с наибольшим высоким показателем в возрастных группах от 41 до 60 лет (37%) [7].

Многие факторы риска ИИ (сердечно-сосудистые заболевания антифосфолипидный синдром

и др.) изучены и общеизвестны [8, 9]. Однако относительно влияния дислипидемии и приема статинов на частоту и виды инсультов, многочисленные исследования демонстрируют неоднозначность, а порой прямо противоположные результаты.

С 1980 по 2002 годы было проведено девять когортных и 58 рандомизированных исследований, целью которых было определить влияние снижения концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на частоту и течение тромбоэмболического, геморрагического фатального и нефатального инсульта (рис. 1).

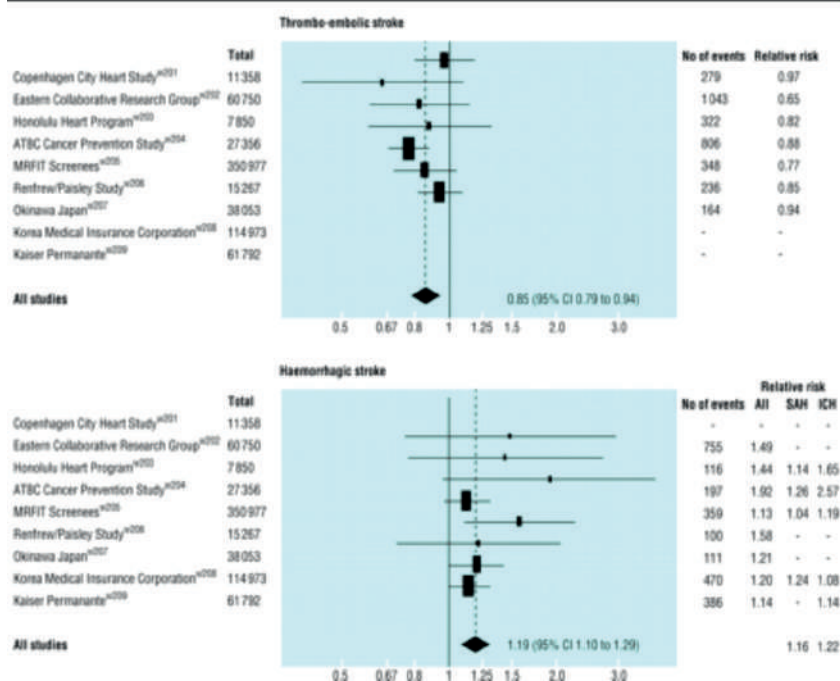


Рисунок 1 - Данные когортных исследований относительного риска тромбоэмболических и геморрагических инсультов при снижении концентрации ЛПНП на 1,0 ммоль/л [10]

Анализ данных когортных исследований показал, что снижение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в целом сопровождалось снижением тромбоэмболического инсульта на 15% (от 6 до 21%) ($P < 0,001$) и увеличением геморрагического инсульта на 19% (от 10 до 29%) ($P < 0,001$). Изменения риска мозгового инсульта (снижение отношения шансов) при стандартизованном снижении ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л были рассчитаны по данным 9 когортных и 58 рандомизированных исследований вместе. Риск инсульта по данным всех этих исследований (n всех эпизодов 3 319) снижался в среднем на 20% ($p < 0,001$). У лиц без сосудистых заболеваний снижение было таким, как это ожидалось, исходя из данных когортных исследований (-6,0%), но у пациентов с ма-

нифестированными сосудистыми заболеваниями изменения оказались больше (-22%; $p < 0,001$). Это связано с тем, что тромбоэмболический мозговой инсульт более часто происходит у людей с манифестированным сосудистым заболеванием. Снижение концентрации ХС ЛПНП снижает риск тромбоэмболического, но не геморрагического инсульта [10].

Результаты более поздних исследований также демонстрировали неоднозначные результаты. Так, по данным обзора, который был выполнен в 2010 г. Объединением исследователей гиполипидемической терапии, прием статинов приводил к снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний на 22% (при 95% ДИ от 0,76 до 0,80) [11]. В то же время ре-

зультаты другого крупного исследования SPARCL, позволяли предположить увеличение риска развития геморрагического инсульта. В данном крупном рандомизированном исследовании сравнивалось влияние аторвастатина в дозе 80 мг в сутки и плацебо на развитие повторного (фатального или нефатального) инсульта у 4371 пациентов, уже перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт в течение 1-6 месяцев до момента включения в исследование. Через 5 лет наблюдения и проводимой терапии инсульт произошел у 265 пациентов в группе аторвастатина (11,2%) и у 311 пациентов в группе плацебо (13,1%) с достоверными различиями между группами ($p=0,003$). В сравнении с группой плацебо на фоне лечения аторвастатином снижался риск развития любого инсульта на 16%, фатального — на 43%, нефатального — на 13%, ишемического — на 22%, в то время как риск геморрагического инсульта несколько возрастал [12, 13].

В 2011 г. Hackam D.G. и соавторами проведен анализ всех рандомизированных когортных и наблюдательных исследований (независимо от того, на каком языке были опубликованы отчеты об их результатах; а также от типа публикации и числа участников исследований), в которых были представлены данные о частоте развития внутримозговых кровоизлияний (ВМК) и особенностях применения статинов [14]. Целью анализа являлось оценить связь между приемом статинов и риском развития ВМК. В целом авторами было найдено 3340 ссылок на статьи. Из них отобраны 237 статей для дальнейшего изучения. После применения критериев включения для анализа были отобраны 42 исследования: 23 когортных и 19 наблюдательных. В целом в анализ были включены данные о 248 391 больном, из них у 14 784 больных развились ВМК [14]. В ходе выполнения расширенного мета регрессионного анализа всех 42 исследований не выявлялось связи между выраженностью эффекта приема статинов и географическим расположением места проживания участников ($p=0,23$), первичным или вторичным характером профилактики ($p=0,36$), наличием в анамнезе сосудистого мозгового заболевания ($p=0,09$), методологическим качеством исследования и периодом его выполнения ($p=0,80$). Результаты анализа всех проспективных исследований (когортных и рандомизированных) свидетельствовали об отсутствии влияния на эффекты применения статинов продолжительности исследования ($p=0,17$) или частоты развития неблагоприятных клиниче-

ских исходов в группе контроля ($p=0,96$). Наконец, в ходе выполнения анализа опубликованных и неопубликованных данных не было выявлено связи между риском развития ВМК и степенью достигнутого снижения уровня ХС ЛПНП ($p=0,90$) или использования определенного статина ($p=0,53$). Таким образом, полученные результаты не подтвердили на тот момент, что более выраженное снижение концентрации холестерина в крови связано с более высоким риском развития ВМК. Напротив, обобщенные результаты исследования свидетельствовали о снижении риска развития как инсультов в целом, так и ИИ за счет приема статинов [14].

Учитывая результаты выше перечисленных исследований, в Европейских рекомендациях (2011) было указано, что терапия статинами абсолютно показана пациентам, перенесшим некардиоэмболический ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (класс и уровень доказательности I A) [15]. В Европейских Рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике (2012) также указывалось, что «после цереброваскулярного осложнения, статины следует назначить больным с некардиоэмболическим ИИ или ТИА для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий. Статины не рекомендованы больным, перенесшим геморрагический инсульт, за исключением доказательства у больных атеросклеротического заболевания или наличия высокого сердечно-сосудистого риска». То есть консенсус в отношении данного вопроса вроде бы был достигнут. Однако интерес к данной проблеме не ослабевает до сих пор. Так, в 2018 году в журнале Американского кардиологического колледжа были опубликованы результаты совместной работы исследователей из Китая и Великобритании [16]. Это исследование было направлено на изучение ассоциаций метаболических маркеров в плазме крови с риском возникновения инфаркта миокарда (ИМ), ИИ и ВМК. Исследовано 512 891 китайского взрослого населения в возрасте от 30 до 79 лет за период с 2004 по 2008 год из 10 (5 городских, 5 сельских) географически определенных районов. Для каждого участника была собрана подробная информация на исходном уровне и при периодических исследованиях с помощью вопросника, включая социодемографические и факторы образа жизни (например, курение, употребление алкоголя), данные имеющихся заболеваний (шунтирование коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, использование определенных

специфических лекарств, таких как статины) и физические измерения (например, артериальное давление и антропометрия). Участникам проводился забор крови объемом 10 мл. Образцы плазмы субликвотировали в лаборатории Вольфсона (Оксфордский университет, Великобритания), и аликвоты по 100 мкл отправляли на сухом льду в лабораторию Brainshake в Куопио, Финляндия, для ядерно-магнитно-резонансной-спектроскопии. Липопротеины и липиды показали прямую ассоциацию с ИМ и ИИ, но не с ВМК. Липопротеины высокой плотности были обратно связаны, в то время как триглицериды были положительно связаны с ИМ. Ацетилы гликопротеина и некоторые не связанные с липидами метаболиты, ассоциированы со всеми тремя заболеваниями.

В ноябре 2019 и январе 2020 года опубликованы результаты исследования Treat Stroke to Target, которое проводилось в 77 центрах Кореи и Франции [17, 18]. В исследовании оценивались преимущества достижения уровня ЛПНП менее 70 мг/дл (1,6 ммоль/л) для профилактики вторичного инсульта у пациентов с ИИ атеросклеротического происхождения. Общее количество обследуемых составило 2860 человек, продолжительность наблюдения 5,3 года, средний возраст пациентов 67 лет, процентная доля женщин - 32%, пациентов с диабетом - 23%. Критериями

включения в исследования были пациенты 18 лет и старше, перенесшие ишемический инсульт в течение последних 3 месяцев с модифицированной оценкой по шкале Ранкина 0-3 или ТИА в течение 15 дней, с документированным стенозом экстракраниальной или внутричерепной мозговой артерии, атеросклеротическими бляшками дуги аорты толщиной > 4 мм или известной ранее ишемической болезнью сердца, имеющие показания к терапии статинами. Все пациенты случайным образом были распределены на две группы: первая - с целевым уровнем ЛПНП менее 70 мг/дл и вторая - целевым уровнем ЛПНП 90-110 мг/дл. Все пациенты получали статины в любой дозировке с эзетимибом или без него. Конечные точки исследования оценивали неблагоприятные сердечно-сосудистые события: цереброваскулярные события, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда или экстренная реваскуляризация, смерть от всех причин. Результаты безопасности включали геморрагические инсульты и новый диабет.

Исследование Treat Stroke to Target было завершено досрочно из-за отсутствия финансирования. Однако результаты данного исследования уже представили первые доказательства, что агрессивное снижение уровня ЛПНП приносит пользу при относительной безопасности (рис. 2).

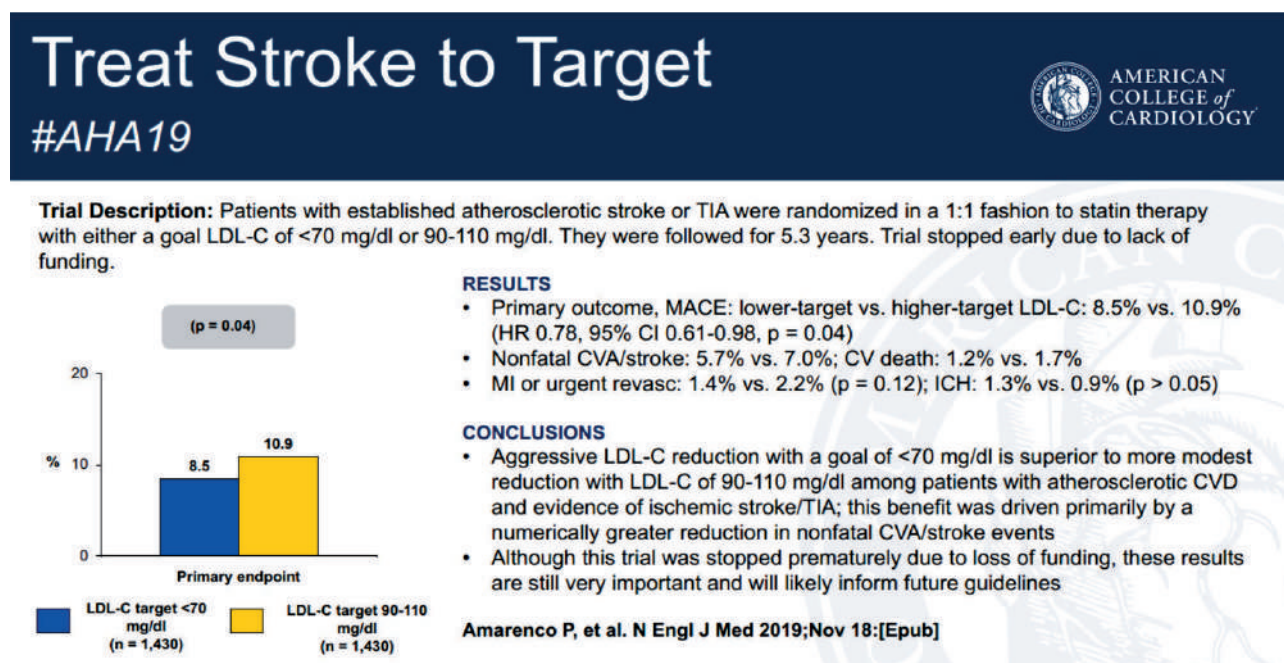


Рисунок 2 - результаты исследования Treat Stroke to Target, 2019

Так в группе пациентов с достижением уровня ЛПНП менее 70 мг/дл новые случаи инфаркта головного мозга, инсульта неопределенного происхождения, коронарные события, ТИА составили 8,5% против группы с уровнем ЛПНП более 90 мг/дл, в которой выше перечисленные события составили 10,9% (отношение рисков 0,78, доверительный интервал 95% 0,61-0,98, $p=0,04$). Между тем, во время исследования не выявлено значимой разницы в частоте смертности от всех причин (6,2% и 6,5%, $p>0,05$), ВМК (1,3% и 0,9%, $p>0,05$), вновь диагностированного сахарного диабета (7,2% и 5,7%, $p>0,05$) в двух группах [19-45].

Исследование Treat Stroke to Target демонстрирует, что достижение целевого уровня ЛПНП менее 70 мг/дл при приеме статинов (или, если требуется, эзетимиба) у пациентов после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) с признаками атеросклероза снижает риск ССС. Как отмечают исследователи, частота внутричерепных кровоизлияний, которые вызывают наибольшие опасения при агрессивной гиполипидемической терапии, в первой группе не увеличилась. Несмотря на преждевременное завершение данного исследования из-за пре-

кращения финансирования, его результаты могут влиять на последующие рекомендации относительно ведения пациентов с ишемическими кардиоваскулярными событиями.

Выше перечисленные исследования доказывают, что интенсивное снижение уровня ЛПНП имеет предпочтение над менее интенсивным в плане снижения ишемических кардиоваскулярных событий. Убедительных данных о значимом повышении геморрагических инсультов при снижении ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии не выявлено [19-44].

Таким образом, за более чем 30-летнюю историю клинических исследований со статинами, включившую не только плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, но и крупные мета-анализы, были получены весьма убедительные доказательства того, что эти препараты позволяют существенно снизить риск мозговых осложнений и улучшить прогноз в разных популяциях больных [45-49]. Длительная терапия статинами, даже в высоких дозах, не повышает риск геморрагического инсульта при условии учета предикторов этого осложнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н., Карпов С.М., и др. Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
2. Truelsen T., Piechowski-Jywiak B., Bonita R., Mathers C., Bogousslavsky J., Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data // *Eur J Neurol*. – 2006. – 13(6). – P. 581–598.
3. Paul S.L., Srikanth V.K., Thrift A.G. The large and growing burden of stroke // *CurrDrugTargets*. – 2007. – 8(7). – P. 786–793.
4. Постановление Правительства Республики Казахстан от 13 февраля 2007 года №102 «Об утверждении Программы развития кардиологической и кардиохирургической помощи в Республике Казахстан на 2007-2009 годы».
5. Приказ №809 от 19.10.2015 года Министерства здравоохранения и социального развития РК «Стандарт организации оказания неврологической помощи в Республике Казахстан».
6. Тибеккина Л.М., Дорофеева М.С., Щербук Ю.А., Кардиоэмболический инсульт: этиология, патогенез, факторы риска геморрагической трансформации (обзор) // *Вестник Санкт-петербургского университета*. – 2014. – Вып. 1. – С. 104-117.
7. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2019. – №2 (спец выпуск). С. 8-21.
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc Dis*. – 2008. – 25. – P. 457–507.
9. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта // *Атеротромбоз*. – 2012. – №1. – С. 16-25.
10. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and



- stroke: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2003. – 326. – P. 1423.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – 376. – P. 1670-1681.
 12. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. – 2006. – 355. – P. 549-559.
 13. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. for the SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. – 2006. – 355(6). – P. 549-555.
 14. Hackam D.G., Woodward M., Newby L.K., et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage. Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation*. – 2011. – 124. – P. 2233-2242.
 15. Catapano A., Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/ EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Atherosclerosis*. – 2011. – 217S. – P. S1-S44.
 16. Holmes M.V., Millwood I.Y., Kartsonaki C., Hill M.R., et al. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke // *Journal of The American college of cardiology*. – 2018. – Vol. 71, № 6.
 17. Amarenco P., Kim J.S., et al. Treat stroke to target trial design: First trial comparing two LDL targets in patients with atherothrombotic strokes // *European Stroke Journal*. – 2019. – Vol. 4(3). – P. 271-280.
 18. Amarenco P., Kim J.S., et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke // *N Engl J Med*. – 2020. – 382. – P. 9-19.
 19. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N Engl J Med*. – 2006. – 354. – P. 1706-1717.
 20. Arima H., Tzourio C., Butcher K., et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial // *Stroke*. – 2006. – 37. – P. 1497-1502.
 21. Bushnell C.D., Newby L.K., Goldstein L.B., et al. Statin use and stroke outcomes in the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study(HERS) // *Neurology*. – 2004. – 62. – P. 968-970.
 22. Bushnell C.D., Griffin J., Newby L.K., et al. Statin use and sex-specific stroke outcomes in patients with vascular disease // *Stroke*. – 2006. – 37. – P. 1427-1431.
 23. Capampangan D.J., Pearce L.A., Asbury K.L., et al. Lipid profile and statin use in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage [abstract] // *J NeuroSci*. – 2009. – 285. – P. S73.
 24. Chang C.H., Shau W.Y., Kuo C.W., et al. Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-cross-overstudy // *Stroke*. – 2010. – 41. – P. 1884—1890.
 25. Chen P.S., Li Y.H., Chang C.L., Kao Yang Y.H. Early statin therapy improves clinical outcomes than delayed statin treatment in patients with acute ischemic stroke [abstract] // *Circulation*. – 2010. – 122. – P. A13376.
 26. Douketis J.D., Melo M., Bell C.M., Mamdani M.M. Does statin therapy decrease the risk for bleeding in patients who are receiving warfarin? // *Am J Med*. – 2007. – 120. – P. 369.e9-369.e14.
 27. Simon T., Steg P.G., Gilard M., et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry // *Circulation*. – 2011. – 123. – P. 474-482.
 28. Fitz Maurice E., Wendell L., Snider R., et al. Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence // *Stroke*. – 2008. – 39. – P. 2151—2154.
 29. Gregoire S.M., Jager H.R., Yousry T.A., et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospitalbased, case-control study // *JNeuroNeurosurgPsychiatry*. – 2010. – 81. – P. 679—684.
 30. Kennedy J., Quan H., Buchan A.M., et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients // *Stroke*. – 2005. – 36. – P. 2072-2076.
 31. Sasaki J., Arakawa K., Iwashita M., et al. Reduction in serum total cholesterol and risks of coronary events and cerebral infarction in Japanese men: the Kyushu Lipid InterventionStudy // *CircJ*. – 2003. – 67. – P. 473-478.
 32. Tirschwell D.L., Smith N.L., Heckbert S.R., et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups // *Neurology*. – 2004. – 63. – P. 1868-1875.

33. Verdel B.M., Souverein P.C., Meenks S.D., et al. Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – 89. – P. 89-96.
34. Verzini F., De R.P., Parlani G., et al. Effects of statins on early and late results of carotid stenting // *J Vasc Surg.* – 2011. – 53. – P. 71-79.
35. Woo D., Kissela B.M., Khoury J.C., et al. Hypercholesterolemia, HMGCoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study // *Stroke.* – 2004. – 35. – P. 1360-1364.
36. Hackam D., Austin P., Huang A., et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study // *Arch Neurol.* – 2012. – 69(1). – P. 39-45. doi:10.1001/archneurol.2011.228.
37. Uchiyama S., Ikeda Y., Urano Y., et al. The Japanese Aggrenox (Extended Release Dipyridamole plus Aspirin) Stroke Prevention versus Aspirin Programme (JASAP) Study: a randomized, double-blind, controlled trial // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. – 31. – P. 601-613.
38. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M., et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial // *Stroke.* – 2007. – 38. P. 3198-3204.
39. Goldstein L.B., Amarenco P., Szarek M., et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study // *Neurology.* – 2008. – 70. – P. 2364-2370.
40. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2001. – 285. – P. 1711-1718.
41. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N Engl J Med.* – 1998. – 339. – P. 1349-1357.
42. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study // *JAMA.* – 1998. – 279. – P. 1615-1622.
43. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N Engl J Med.* – 1996. – 335. – P. 1001-1009.
44. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study // *N Engl J Med.* – 1995. – 333. – P. 1301-1308.
45. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – 344. – P. 1383-1389.
46. Furberg C.D., Adams H.P. Jr, Applegate W.B., et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group // *Circulation.* – 1994. – 90. – P. 1679-1687.
47. Knopp R.H., d'Emden M., Smilde J.G., Pocock S.J. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN) // *Diabetes Care.* – 2006. – 29. – P. 1478-1485.
48. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention: the GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study // *Curr Med Res Opin.* – 2002. – 18. – P. 220-228.
49. Bone H.G., Kiel D.P., Lindsay R.S., et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, doseranging trial // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – 92. – P. 4671-4677.

Д.З. Садықова (м.ғ.к.)¹, Б.Б. Адильбекова (PhD)¹, Ә.М. Мейрамова (PhD)¹, Е.А. Риб (PhD)¹, Ж.Б. Смагулов¹,
Е.Б. Адильбеков²

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

² «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ҚАН ЛИПИДТЕРІНІҢ ЖӘНЕ ГИПОЛИПИДЕМИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ИНСУЛЬТТИҢ ЕКІНШІ РЕТТІК АЛДЫН-АЛУ КЕЗІНДЕГІ ӘСЕРІ

Қазіргі уақытта ишемиялық цереброваскулярлық оқиғалардың қайталануының алдын алу үшін гипопиридемиялық ем тағайындауға жеткіліксіз көңіл бөлінуде. Дәрігерлер де, емделушілер де көп көңіл бөлетін липопротеидтердің мақсатты деңгейлері анықталған жүректің ишемиялық ауруларынан (бұдан әрі - ЖИА) айырмашылығы бірқатар жылдар бойы холестериннің деңгейі инсульттің екінші ретті алдын алудың мақсаты ретінде қарастырылмады. Цереброваскулярлық патология бүкіл әлемде және оның ішінде Қазақстанда да неғұрлым кең таралған және әлеуметтік маңызды проблемалардың бірі болып табылады. АҚШ-та, Еуроодақ елдерінде, Жапонияда, ал соңғы уақытта Қытай мен Оңтүстік Кореяда осы мәселеге арналған бірқатар зерттеулер жүргізілуде. Бұл мақалада қан липидтерінің және гипопиридемиялық терапияның даму жиілігіне және инсульт түрлеріне әсерін зерттеуге арналған зерттеу нәтижелеріне шолу жүргізілді.

Негізгі сөздер: ми қан айналымының жіті бұзылуы, инсульт, липопротеидтер, статиндер.

D. Sadykova¹, B. Adilbekova (PhD)¹, A. Meiramova (PhD)¹, E. Rib (PhD)¹, Zh. Smagulov¹, E. Adilbekov²

¹ JSC Medical University Astana, Department of № 2 Internal Diseases, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

² JSC "National Centre for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

INFLUENCE OF BLOOD LIPIDS AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON SECONDARY PREVENTION OF STROKES

Nowadays there is not enough attention is paid to lipid-lowering therapy for secondary prevention of ischemic stroke. In contrast to coronary heart disease (hereinafter referred to as CHD), in which target levels of lipoproteins are determined, and which are given great attention by both doctors and patients, for a number of years cholesterol levels have not been the goal of secondary prevention of stroke. Meanwhile, cerebrovascular pathology is the one of the most common and socially significant burden around the world and in Kazakhstan particularly. There are a number of clinical trials in this research area starting in the USA, EU, Japan, China and South Korea. This article contains a review of the results of some studies about effects of blood lipids and lipid-lowering therapy on the incidence and types of stroke.

Keywords: acute cerebrovascular accident, stroke, lipoproteins, statins.

УДК 616.831-005

Б. Адильбекова (PhD)¹, Д. Садыкова (к.м.н.)¹, Ж. Мырзабай¹, А. Омиркул¹, А. Адирахан¹, Ж. Мамиров¹, Е.Б. Адильбеков²

¹Кафедра внутренних болезней №2, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

²АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

АУТОИММУННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В настоящее время появляется все больше утверждений о том, что аутоиммунные факторы вовлечены во многие механизмы этио-патологии инсультов. В данном литературном обзоре мы даем объяснение и связь этих ролей. Системный воспалительный профиль может критически изменить реакцию ишемической травмы головного мозга. Мы также подчеркиваем необходимость в моделях инсультов вовлечение основного системного воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз, хемокин, интерлейкин, нейтрофиллы, инсульт, системное воспаление.

Системное воспаление и инсульт

Инсульт является наиболее тяжелой и распространенной формой острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и основной причиной смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах [1-4].

Большинство пациентов с инсультом имеют сопутствующие заболевания, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, диабет или инфекционные заболевания, которые могут быть активно вовлечены в развитие инсульта [1]. Увеличение заболеваемости в категории болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением и сахарным диабетом (СД) в данном случае может трактоваться как положительное, т.е. улучшение ранней диагностики (выявляемости) больных с артериальной гипертензией и СД на уровне ПМСП, благодаря внедрению скрининговых осмотров взрослого населения, направленных на раннее выявление и предупреждение болезней систем кровообращения [1]. Общей чертой этих условий является их ассоциация с повышенным системным воспалительным статусом. Показатели степени системного воспаления, такие как повышенный уровень СРБ (С-реактивный белок) в крови и повышенный уровень лейкоцитов рассчитывают, прогнозируют риск инсульта, хотя и не доказывают причинно-следственную связь, но поддерживают общую

связь между системным воспалением и восприимчивостью к инсульту [2].

Атеротромбоз является основной причиной инсульта [3], и в настоящее время признано то, что воспаление имеет решающее значение для начала, развития и разрыва атеросклеротических бляшек [4]. Иммунные клетки, такие как макрофаги и Т-лимфоциты, секретируют множества медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины, свободные радикалы и протеазы, которые в конечном итоге способствуют разрыву бляшек и тромбозу [5].

В дополнение к основному сосудистому заболеванию существуют убедительные доказательства того, что несосудистые периферические воспалительные явления могут изменять восприимчивость к инсульту и, возможно, вызывать цереброваскулярные изменения. Острая бактериальная инфекция, в основном влияет на дыхательные или мочевыводящие пути, и значительно увеличивает риск инсульта [6], особенно в первые несколько дней после заражения [7].

Воспаление является одним из ключевых патофизиологических моментов церебральной ишемии, лежащей в основе развития ишемии мозга, сопровождающей ишемический инсульт и другие виды церебральной патологии [6, 8-10]. Возрастает количество данных о том, что вялотекущий воспалительный процесс, идентифицируемый,



в частности, по повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, является дополнительным фактором риска развития инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Воспалительные механизмы играют важную роль в патогенезе инсульта даже в отсутствие атеросклеротической патологии, например, в педиатрической практике.

На сегодняшний день представляет большой интерес изучение аутоиммунных факторов в патогенезе инсульта, учитывая исключительную чувствительность иммунной системы к неблагоприятным факторам внешней и внутренней среды организма [10]. Если аутоиммунные процессы, связанные с атеросклеротической этиологией инфаркта миокарда, хорошо изучены и выявлены антигены, ответственные за их развитие [10-11], то исследования, относящиеся к изучению аутоиммунных процессов при инсульте, особенно обусловленных нарушением функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), находятся на начальной стадии своего развития. Установлено, что осадка комплекса антиген-антитело в виде циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [11] на внутренней поверхности сосудов является пусковым механизмом процессов, приводящих к развитию патологических изменений сосудистой стенки, что в последующем приводит к повреждению целостности эндотелия и появлению возможности контакта тромбоцитов с подлежащим слоем коллагена [12]. При этом иммунные комплексы в зависимости от их характеристик (качественных и количественных) могут разнопланово формировать иммунный ответ, вследствие чего либо сохраняется физиологический уровень ЦИК, либо усиливается их образование с развитием патологических реакций, в том числе на уровне сосудистой стенки [13].

Когда липопротеины низкой плотности (ЛПНП) накапливаются в стенке артерии, они окисляются и фагоцитируются макрофагами, в результате чего образуются так называемые пенистые клетки. Окисленные ЛПНП способны оказывать провоспалительные эффекты. Они проявляют хемотаксический эффект, а также стимулируют экспрессию макрофагального колониестимулирующего фактора и MCP-1, синтезируемых эндотелиоцитами [14]. Также окисленные ЛПНП повышают синтез молекул адгезии на эндотелии, что способствует трансмиграции моноцитов в атероматозные участки сосудистой стенки [15].

Однако, какие именно механизмы запускают процесс лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и диапедеза воспалительных клеток в изначально интактную невоспаленную сосудистую стенку, остается до конца не выясненным. Тем не менее, определенную роль в этом процессе может играть эндотелиальная дисфункция [16].

Место соотношения эндотелиоцитов и воспалительных клеток в патогенезе инсульта была доказана в экспериментах на трансгенных гипертензивных предрасположенных к инсульту лабораторных крысах. При повторном введении интраназально лабораторным животным Е-селектина – фактора, экспрессируемого активированным эндотелием, стимулировало толерантность Т-лимфоцитов к этому фактору и усугубляло развитие ранних воспалительных изменений в периваскулярном пространстве, результатом чего явилось достоверное снижение частоты разных инсультов, причем как ишемических, так и геморрагических [16, 17]. Факторы хемотаксиса, такие как MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1) и MIP-1 α (макрофагальный воспалительный белок-1 α), экспрессируются не только на эндотелиальной, но и на паренхиматозной поверхности мозговых микрососудов.

Данные факторы могут высвобождаться резидентными глиальными клетками и перебираться к сосудистым рецепторам эндотелии. Хемотаксические факторы и субстраты, опосредующие лейкоцитарную адгезию, осуществляют хемотаксис и трансмиграцию клеток через гематоэнцефалический барьер в субэндотелиальное/периваскулярное пространство. Попав в околососудистое пространство ткани мозга, воспалительные клетки оказывают значительное влияние на функционирование эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток, высвобождая различные факторы роста и протеолитические субстанции в ответ на различные системные воздействия [17, 18].

Селектины представляют собой семейство трех типов белков клеточной поверхности, специализирующихся на эндотелии сосудов (Е-селектин и Р-селектин), лейкоцитах (L-селектин) и тромбоцитах (Р-селектин) [19]. Е-селектин и Р-селектин в основном участвуют в свертывании и рекрутировании лейкоцитов на ранней стадии активации, тогда как L-селектин играет ключевую роль в нестимулированных лейкоцитах [19, 20]. В исследованиях на животных блокирование или торможение Р-селектина или Е-селектина снижало

повреждение головного мозга и улучшало неврологическую функцию, тогда как активация Р-селектина или Е-селектина способствовало ишемическому воспалению и повреждению головного мозга, интересно, что блокирование Р-селектина также снижает выживаемость. Причины этих парадоксальных результатов могут быть связаны с различиями между очаговыми и глобальными ишемическими моделями. Е-селектин связан с повышенным риском развития ишемического инсульта [21].

Из различных типов лейкоцитов нейтрофилы одними из первых проникают в ишемический мозг (от 30 минут до нескольких часов очаговой церебральной ишемии), достигают пика раньше (1-3 дни), а затем быстро исчезают или уменьшаются со временем. Проникающие нейтрофилы способствуют воспалению и повреждению головного мозга, высвобождая ряд провоспалительных медиаторов, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и матричные металлопротеиназы (MMP) [22], которые хранятся в гранулах и везикулах нейтрофилов. Нейтрофилы могут играть важную роль при инсульте, поскольку иммуноистощение нейтрофилов или ингибирование антителами инфильтрации нейтрофилов может значительно снизить ишемическое повреждение головного мозга и улучшить неврологический исход.

Моноциты и макрофаги играют двойную функцию в патогенезе инсульта из-за экспрессии про- и провоспалительных медиаторов. Моноциты крови делятся как минимум на два подтипа, а именно: «противовоспалительные» (Ly-6Chigh / CCR2 +) и «провоспалительные» (Ly-6Clow / CCR2-) субпопуляции [23, 24]. «Провоспалительные» моноциты проявляют противовоспалительное свойство за счет экспрессии противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 10 (IL-10). Напротив, «противовоспалительные» проявляют провоспалительное свойство за счет экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и фактор некроза опухоли (TNF- α) [25]. Во время церебральной ишемии моноциты периферической крови мигрируют в ишемические ткани мозга, где они созревают в различные типы микроглия- и макрофагоподобных клеток или дендритных клеток [18-19, 26]. Тем не менее, точная роль инфильтрирующих моноцитов в острой ишемической травме головного мозга и восстановлении после инсульта еще предстоит выяснить. Макрофаги также подразделяются на два подтипа:

воспалительные M1 и противовоспалительные M2 макрофаги. Макрофаги M1 проявляют воспалительные свойства, продуцируя медиаторы воспаления, такие как IL-1 β , TNF- α и хемокины (например, MCP-1, MIP-1 α), тогда как макрофаги M2 проявляют противовоспалительные свойства, продуцируя противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β).

Лимфоциты играют комплексную роль в патогенезе ишемического инсульта. Существует много подтипов лимфоцитов, и несколько подтипов Т-клеток вовлечены в патогенез ишемического инсульта [27, 28]. В последние годы все больше исследований было посвящено роли специфических подтипов Т-клеток в ишемическом инсульте. Тем не менее, время хода рекрутирования различных подтипов Т-клеток в ишемический мозг остается в значительной степени неопределенным. Недавние исследования подтверждают важность CD4 +, CD8 + Т-клеток и $\gamma\delta$ Т-клеток в патогенезе ишемического инсульта [29]. Эти подтипы Т-клеток играют злокачественную роль при инсульте, продуцируя провоспалительные цитокины (например, IFN- γ и IL-17), тогда как клетки Treg (CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg-клетки), по-видимому, играют добракачественную роль, продуцируя противовоспалительные цитокины (например, Ил-10).

Клетки моноцитарно-макрофагального ряда, а также Т-лимфоциты индуцируют развитие локального воспалительного статуса сосудистого сегмента, продуцируя медиаторы воспаления и ростовые факторы, такие как интерлейкины, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерфероны, трансформирующий ростовой фактор- β (ТРФ- β) [29]. Некоторые из этих медиаторов способствуют дальнейшему развитию воспалительного процесса и прокоагулянтного статуса, повышая экспрессию эндотелиальных молекул адгезии (Е-селектина и др.) и прокоагулянтов (например, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1) и снижая при этом экспрессию тромбомодулина и активатора тканевого плазминогена. Все вышеописанные ранние воспалительные изменения в наибольшей степени характерны для сосудов мелкого и среднего калибра. Помимо этого имеются сообщения о повышении в плазме уровней растворимых молекул адгезии (sICAM-1, sE-селектина) как при атеросклерозе крупных интракраниальных сосудов, так и при патологии сосудов мелкого калибра (сосудистой подкорковой энцефалопатии) [30].



Как уже было сказано выше, воспаление не только предрасполагает к развитию инсульта, но и влияет на степень повреждения мозга в том случае, когда инсульт уже произошел и достоверно как в отношении ишемических инсультов, так и геморрагических. Острая гипоксия мозговой ткани сопровождается миграцией лейкоцитов в зону повреждения и активацией клеток микроглии [31, 32]. Результаты, полученные в экспериментах на животных, а также в клинических исследованиях, демонстрируют, что воспалительные и иммунные взаимодействия на внутренней поверхности капилляров мозга играют огромную роль в патогенезе ишемического повреждения мозговой ткани [33, 34].

После артериальной окклюзии возрастает продукция макрофагами воспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), «заставляющих» эндотелиальные клетки усиленно экспрессировать молекулы адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии 1-го типа, Р-селектин и Е-селектин, и способствующих прилипанию лейкоцитов к стенке сосуда и миграции их в ишемизированную ткань мозга. Картину воспалительного ответа в остром периоде инсульта дополняет повышение в плазме крови концентрации ФНО- α – цитокина с ярко выраженными провоспалительными свойствами [35]. ФНО- α мощный провоспалительный цитокин, активируется в головном мозге как после постоянной, так и временной артериальной окклюзии. Его экспрессия первоначально увеличивается через 1–3 ч после начала ишемической болезни, а затем имеет второй пик через 24–36 ч [36]. ФНО- α управляет плеiotропными функциями при ишемической травме головного мозга. Увеличение ФНО- α в мозге до инсульта усиливает повреждение головного мозга, а блокирование ФНО- α снижает ишемическое повреждение головного мозга. Однако ФНО- α также участвует в нейропротективных механизмах ишемического повреждения головного мозга [36, 37]. Предварительное воздействие на культивируемые нейроны ФНО- α вызывало защиту от гипоксического повреждения, а ингибирование ФНО- α в клетках, предварительно обработанных гипоксией, устраняло толерантное состояние [37, 38]. СРБ, концентрация которого возрастает в крови больных уже в первые часы после острой церебральной ишемии, запускает активацию системы комплемента по классическому пути, что также способствует развитию воспаления в ишемизированной зоне и увеличению размера ИМ [23, 39].

Другой важный механизм, с помощью которого системное воспаление вносит вклад в патогенез ишемического инсульта, может быть связан с церебральной микрососудистой дисфункцией. Хорошо известно, что структура и функция церебрального микроциркуляторного русла может быть глубоко изменено после ишемического инсульта [40]. Разнообразные реакции микроциркуляторного русла на инсульт включают усиление окислительного стресса, активацию эндотелиальных клеток головного мозга, взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелиальными клетками в микроциркуляторном русле мозга и образование тромба в сосудах головного мозга, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и геморрагической трансформации. Эти церебральные микрососудистые реакции могут ухудшаться из-за ранее существовавшей инфекции или системного воспаления. Было показано, что системное воспаление вызывало изменение кинетики разрушения гематоэнцефалического барьера за счет превращения переходного процесса в устойчивое, разрушение белка плотного соединения, клаудина-5, а также заметно усугубленное разрушение цереброваскулярного базального белка ламина, коллагена-IV, после экспериментального инсульта у мышей [40–42].

Кроме того, хроническое системное воспаление при ревматоидном артрите по своим механизмам связано с развитием атеросклероза сосудов, артериальной гипертонии. По результатам больших статистических данных, у больных РА гораздо быстрее развиваются обменные нарушения холестерина, появляются атеросклеротические бляшки, резко повышается риск тяжелых сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта.

Холестерин является одним из факторов, активирующих моноциты (при атеросклерозе холестерин накапливается в моноцитах в процессе их превращения в тканевые макрофаги и затем в пенные клетки); в ряде исследований был показан союз гиперхолестеринемии с активацией воспалительных клеток и эндотелия сосудов [43, 44].

Среди аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, сопровождающийся системным васкулитом, наиболее высокий риск развития инсульта отмечается при системной красной волчанке (СКВ), он превышает популяционный в 2–3 раза [45, 46]. Развитие инсульта при СКВ сопряжено с наличием как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска: мужского пола, молодого возраста, отягощенного по сердечно-сосудистым

заболеваниям семейного анамнеза, артериальной гипертензии, курения, диабета, гиперлипидемии, нейролупуса, поражения клапанов сердца, серозитов, снижения активности комплемента, выявления аутоантител, приема азатиоприна [47]. Особую важность в механизме ряда нейропсихических симптомов и, в частности, инсульта при СКВ принадлежит антифосфолипидным антителам (аФЛ) [48-50]. аФЛ — это гетерогенная популяция антител, из которых три группы — волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1 (анти- $\beta 2$ -ГП1) — включены в перечень диагностических критериев антифосфолипидного синдрома (АФС), проявляющегося венозным и/или артериальным тромбозом и/или рецидивирующим синдромом потери плода. Таким образом, АФС представляет собой приобретенную аутоиммунную тромбофилию, которая нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто с СКВ.

Вывод

Аутоиммунное воспаление играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта и других форм ишемической травмы головного мозга. Появляется все больше свидетельств того, что воспалительный ответ усугубляет вторичное повреждение головного мозга в острой стадии инсульта. В результате мы приходим к пониманию того, что механизм развития инсульта в определенной степени связан с индукцией воспалительных и протромботических процессов в артериальном сосудистом русле. Степень тяжести системной воспалительной реакции увеличивают риск развития осложнения воспалительного характера, а также развитие инсульта. Ишемический инсульт сопровождается изменениями в системе нейтрофильных фагоцитов с образованием реакционноспособных активных форм кислорода и нарушением в цитокиновом статусе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hankey G.J. Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke What Is Their Potential? // *Stroke*. – 2006. – 37. – P. 2181–2188.
2. Barone F.C., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1999. – 19. – P. 819–834.
3. Samson Y., Lapergue B., Hosseini H. Inflammation and ischaemic stroke: current status and future perspectives // *Rev Neurol*. – 2005. – 161. – P. 1177–1182.
4. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2019. - №2 (спец выпуск). – P. 8-21.
5. Yilmaz G., Granger D.N. Cell adhesion molecules and ischemic stroke // *Neurol Res*. – 2008. – 30. – P. 783–793.
6. Emsley H.C., Hopkins S.J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts // *Lancet Neurol*. – 2008. – 7. – P. 341–353.
7. McColl B.W., Allan S.M., Rothwell N.J. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke // *Neurosci*. – 2009. – 158. – P. 1049–1061.
8. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells // *J Leukoc Biol*. – 2010. – 87. – P. 779–89.
9. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation // *Nat Med*. – 2011. – 17. – P. 796–808.
10. Hallenbeck J.M. Significance of the inflammatory response in brain ischemia // *Acta Neurochir Suppl*. – 1996. – 66. – P. 27–31.
11. Chopp M., Li Y., Jiang N., Zhang R.L., Probst J. Antibodies against adhesion molecules reduce apoptosis after transient middle cerebral artery occlusion in rat brain // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 1996. – 16. – P. 578–584.
12. Connolly E.S. Jr, Winfree C.J., Prestigiacomo C.J., Kim S.C., et al. Exacerbation of cerebral injury in mice that express the P-selectin gene: identification of P-selectin blockade as a new target for the treatment of stroke // *Circ Res*. – 1997. – 81. – P. 304–310.
13. Garau A., Bertini R., Colotta F., Casilli F., et al. Neuroprotection with the CXCL8 inhibitor repertaxin in transient brain ischemia // *Cytokine*. – 2005. – 30. – P. 125–131.
14. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., et al. An early and sustained peripheral in-



- flammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – 139. – P. 93–101.
15. Tanaka R., Komine-Kobayashi M., Mochizuki H., Yamada M., et al. Migration of enhanced green fluorescent protein expressing bone marrow-derived microglia/macrophage into the mouse brain following permanent focal ischemia // *Neurosci.* – 2003. – 117. – P. 531–539.
 16. Spencer S.J., Mouihate A., Pittman Q.J. Peripheral inflammation exacerbates damage after global ischemia independently of temperature and acute brain inflammation // *Stroke.* – 2007. – 38. – P. 1570–1577.
 17. Lehnardt S., Massillon L., Follett P., Jensen F.E., et al: Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – 100. – P. 8514–8519.
 18. Xue M., Del Bigio M.R. Immune pre-activation exacerbates hemorrhagic brain injury in immature mouse brain // *J Neuroimmunol.* – 2005a. – 165. – P. 75–82.
 19. Nguyen M.D., D'Aigle T., Gowing G., Julien J.P., Rivest S. Exacerbation of motor neuron disease by chronic stimulation of innate immunity in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurosci.* – 2004. – 24. – P. 1340–1349.
 20. Bargatze R.F., Kurk S., Butcher E.C., Jutila M.A. Neutrophils roll on adherent neutrophils bound to cytokine induced endothelial cells via L-selectin on the rolling cells // *J Exp Med.* – 1994. – 180. – P. 1785–1792.
 21. Moore K.L., Eaton S.F., Lyons D.E., Lichenstein H.S., Cummings R.D., McEver R.P. The P-selectin glycoprotein ligand from human neutrophils displays sialylated, fucosylated, O-linked poly-N-acetyl-lactosamine // *J. Biol. Chem.* – 1994. – 269. – P. 23318–23327.
 22. Konsman J.P., Drukarch B., Van Dam A.M. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology // *Clin Sci (Lond).* – 2007. – 112. – P. 1–25.
 23. Shigematsu T., Wolf R.E., Granger D.N. T-lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion // *Microcirculation.* – 2002. – 9 (2). – P.99–109.
 24. Templeton A.J., McNamara M.G., Seruga B., Vera-Badillo F.E., et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // *Journal of National Cancer Institute.* – 2014. – 29. – P. 106(6).
 25. Watt D.G., Horgan P.G., McMillan D.C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review // *Surgery.* – 2015. – 157(2). – P. 362–380.
 26. Wang I.K., Muo C.H., Chang Y.C., Liang C.C., et al. Risks, subtypes, and hospitalization costs of stroke among patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study in Taiwan // *J Rheumatol.* – 2012. – 39(8). – P. 1611–1618.
 27. Fernández-Nebro A., Rúa-Figueroa Í., López-Longo F.J., Galindo-Izquierdo M., et al. EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of Spanish Society of Rheumatology). Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – 94(29). – P. e1183.
 28. Ballocca F., D'Ascenzo F., Moretti C., Omedè P., et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. – 22(11). – P. 1435–1441.
 29. Benveniste E.N. Cytokine actions in the central nervous system // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 1998. – 9. – P. 259–275.
 30. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – 1813. – P. 878–888.
 31. Krakauer J.W. The complex dynamics of stroke onset and progression // *Curr Opin Neurol.* – 2007. – 20. – P. 47–50.
 32. Che X., Ye W., Panga L., Wu D.C., Yang G.Y. Monocyte chemoattractant protein-1 expressed in neurons and astrocytes during focal ischemia in mice // *Brain Res.* – 2001. – 902. – P. 171–177.
 33. Lefer D.J., Granger D.N. Monocyte rolling in early atherogenesis: vital role in lesion development // *Circ. Res.* – 1999. – Vol.84. – P.1353–1355.
 34. Lehtonen-Smeds E.M.P., Mäyränpää M., Lindberg P.J., Soinne L., et al. Carotid plaque mast cells associate with atherogenic serum lipids, high-grade carotid stenosis and symptomatic artery disease // *Cerebrovasc Dis.* – 2005. – 19. – P. 291–301.
 35. Meng C.Q. Atherosclerosis is an inflammatory disorder after all // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6, N 2. – P. 93–102.
 36. Nakase T., Yamazaki T., Ogura N., Suzuki A., Nagata K. The impact of inflammation on the

- pathogenesis and prognosis of ischemic stroke // J Neurol Sci. – 2008. – 271. – P. 104-109.
37. Patti G., Melfi R., Di Sciascio G. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences // Recenti Prog Med. – 2005. – Vol. 96(10). – P. 499-507.
38. Reiss A.B., Glass A.D. Atherosclerosis: immune and inflammatory aspects // J. Investig. Med. – 2006. – Vol. 54, №3. – P. 123-131.
39. Rodríguez-Yáñez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia // Current Opinion in Neurology. – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 353-357.
40. Rothwell P.M., Villagra R., Gibson R., Donders R.C.J.M., Warlow C.P. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques // Lancet. – 2000. – 355. – P. 19-24.
41. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis // Acta Med. Indones. 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 86-93.
42. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z., Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994 // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1588-1601.
43. Barone F.C., Arvin B., White R.F., Miller A., Webb C.L., Lysko P.G., Feuerstein G.Z. Tumor necrosis factor- α : a mediator of focal ischemic brain injury // Stroke. – 1997. – 28. – P. 1233-1244.
44. Murakami Y., Saito K., Hara A., Zhu Y., et al. Increases in tumor necrosis factor-alpha following transient global cerebral ischemia do not contribute to neuron death in mouse hippocampus // J Neurochem. – 2005. – 93. – P. 1616-1622.
45. Hallenbeck J.M. The many faces of tumor necrosis factor in stroke // Nat Med. – 2002. – 8. – P. 1363-1368.
46. Barone F.C., Arvin B., White R.F., Miller A., et al. Tumor necrosis factor-alpha. A mediator of focal ischemic brain injury // Stroke. – 1997. – 28. – P. 1233-1244.
47. Meistrell M.E. 3rd, Botchkina G.I., Wang H., Di Santo E., et al. Tumor necrosis factor is a brain damaging cytokine in cerebral ischemia // Shock. – 1997. – 8. – P. 341-348.
48. Barger S.W., Horster D., Furukawa K., Goodman Y., Kriegelstein J., Mattson M.P. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca^{2+} accumulation // Proc Natl Acad Sci USA. – 1996. – 92. – P. 9328-9332.
49. Huang J., Choudhri T.F., Winfree C.J., McTaggart R.A., et al. Postischemic cerebrovascular E-selectin expression mediates tissue injury in murine stroke // Stroke. – 2000. – 31. – P. 3047-3053.
50. Mocco J., Choudhri T., Huang J., Harfeldt E., et al. HuEP5C7 as a humanized monoclonal anti-E/P-selectin neurovascular protective strategy in a blinded placebo-controlled trial of nonhuman primate stroke // Circ Res. – 2002. – 91. – P. 907-914.

Б. Адильбекова (PhD)¹, Д. Садыкова (к.м.н.)¹, Ж. Мырзабай¹, А. Әмірқұл¹, А. Адирахан¹, Ж. Мамиров¹,
Е.Б. Адильбеков²

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

² «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТ ДАМУЫНЫҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ АУТОИММУНДЫ ФАКТОРЛАР

Қазіргі уақытта аутоиммунды факторлар инсульттердің этио-патологияларының көптеген тетіктеріне тартылғандығы туралы мәлімдемелер көптеп кездеседі. Осы әдеби шолуда біз осы рөлдерге түсініктеме және байланыс береміз. Жүйелік қабыну профилі мидың ишемиялық жарақатының реакциясын сыни өзгерте алады. Біз сондай-ақ инсульт үлгілерінде негізгі жүйелік қабынуды тарту қажеттілігін атап өтеміз.

Негізгі сөздер: атеросклероз, хемокин, интерлейкин, нейтрофилдер, инсульт, жүйелік қабыну.

B. Adilbekova (PhD)¹, D. Sadykova¹, Zh. Myrzabay¹, A. Omirgul¹, A. Adirahan¹, J. Mamirov¹, E.B. Adilbekov²

¹ JSC "Medical University Astana", Department № 2 of Internal Diseases, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

² JSC "National Centre for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

AUTOIMMUNE FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

Currently, there are more and more claims that autoimmune factors are involved in many mechanisms of stroke etiology. In this literature review we give an explanation and the relationship of these roles. A systemic inflammatory profile can critically alter the response of an ischemic brain injury. We also emphasize the need for stroke models to involve underlying systemic inflammation.

Keywords: atherosclerosis, chemokine, interleukin, neutrophils, stroke, systemic inflammation.



Руководство и коллектив АО «Национальный центр нейрохирургии» поздравляет профессора, доктора медицинских наук, Председателя Совета директоров АО «Национальный центр нейрохирургии» Шайдарова Мажита Зейнуловича с избранием действительным членом (Академиком) Национальной академии наук Республики Казахстан. Избрание академиком НАН РК является признанием больших заслуг в научной деятельности, высочайшей оценкой весомого вклада в разработку научных проблем, и подтверждением высокого авторитета в отечественной науке. Желаем Мажиту Зейнуловичу дальнейших успехов и побед в научной деятельности, крепкого здоровья и семейного благополучия!