

«ҚАЗАҚСТАН НЕЙРОХИРУРГИЯСЫ  
ЖӘНЕ НЕВРОЛОГИЯСЫ» ЖУРНАЛЫ

ЖУРНАЛ «НЕЙРОХИРУРГИЯ  
И НЕВРОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА»

JOURNAL «NEUROSURGERY AND  
NEUROLOGY OF KAZAKHSTAN»

№2(71), 2023  
Научно-практический журнал  
выходит 4 раза в год  
[www.neurojournal.kz](http://www.neurojournal.kz)

Журнал издается с 2004 года

**Адрес редакции:**

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

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

**Учредитель журнала:**

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

Зак. №10322. Тираж 300 экз.

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



*The Kazakh Association of Neurosurgeons*

**Редакционная коллегия:**

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

**Редакционный совет:**

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



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*С.К. Акишулаков, М.С. Бекбосынова, Е.Б. Адильбеков, С.Г. Медуханова, Ж.Г. Байтурлин, А.Ж. Бейсенбаева, А.Г. Джолдыбаева, Д.А. Батырханов, С.А. Утеуова, Г.К. Акишулакова, А.Е. Абжанова, А.Б. Бахтияр*

**АНАЛИЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID-19 ..... 3**

*Ч.С. Нуриманов, Е.Т. Махамбетов*

**ПРЕДВЗЯТОСТЬ В НЕЙРОХИРУРГИИ: ГДЕ МЫ И ЧТО МЫ МОЖЕМ С ЭТИМ ПОДЕЛАТЬ?..... 19**

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*К.Р. Мусабекова, А.М. Адирхан, Р.Ж. Ауэзова, Н.Г. Кисамеденов*

**ЛЕЧЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ПАЦИЕНТКИ С ОСТРОЙ  
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИЕЙ ..... 25**

*Ч.Н. Турдугулов, Б.Д. Дюшеев*

**ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ СИРИНГОМИЕЛИИ  
В СОЧЕТАНИИ С МАЛЬФОРМАЦИЕЙ АРНОЛЬДА-КИАРИ 1 ТИПА И В СЛУЧАЕ  
ОСЛОЖНЕННОЙ ВНУТРЕННЕЙ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ  
(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ) ..... 31**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Г.С. Святова, Г.М. Березина, А.В. Муртазалиева, Г.Г. Уразбаева, А.Т. Терликбаева, М.С. Есет*

**ГЕНЕТИКА ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ..... 40**

*А.Я. Будник*

**АБСЦЕССЫ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ  
И СРАВНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЦИЙ ..... 49**

### РУБРИКА ПРОФЕССОРА Л.Б. ЛИХТЕРМАНА

*Л.Б. Лихтерман*

**НЕЙРОХИРУРГИЯ: АНАЛИЗ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОРЫВА..... 57**

### ПОЗДРАВЛЕНИЕ

**К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ Н.И. ТУРСЫНОВА. .... 64**



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 614.2: 616.831-005.4: 616.98

DOI: 10.53498/24094498\_2023\_2\_3

С.К. Акшулаков<sup>1</sup>, М.С. Бекбосынова<sup>2</sup>, Е.Б. Адильбеков<sup>1</sup>, С.Г. Медуханова<sup>1</sup>, Ж.Г. Байтурлин<sup>1</sup>,  
А.Ж. Бейсенбаева<sup>2</sup>, А.Г. Джолдыбаева<sup>2</sup>, Д.А. Батырханов<sup>1</sup>, С.А. Утеуова<sup>1</sup>, Г.К. Акшулакова<sup>1</sup>,  
А.Е. Абжанова<sup>3</sup>, А.Б. Бахтияр<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

<sup>2</sup> НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Казахстан

<sup>3</sup> АО «Больница медицинского центра управления делами Президента» г. Астана, Казахстан

### АНАЛИЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С LONG COVID-19

**Введение.** Симптомы инфекции COVID-19 могут сохраняться в течение нескольких месяцев и определяются в клинических рекомендациях как продолжающийся симптоматический COVID-19 (признаки и симптомы через 4 -12 недель после начала) или пост-COVID-19-синдром (>12 недель после начала). Эти симптомы коллективно называют длинным ковидом или long COVID. Long COVID характеризуется рядом проявлений в различных системах органов, включая утомляемость, одышку и когнитивные нарушения.

Мало что известно о результатах разных методов исследования, сделанных пациентам после перенесенного COVID-19, например, МРТ диагностики или электроэнцефалографии (ЭЭГ). Целью нашего исследования было выявить маркеры, указывающие на когнитивные нарушения пациентов с long COVID при проведении не только традиционной шкалы по оценке когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessments тест - MoCA тест) но и других инструментальных методов исследования.

**Методы.** 70 пациентов с long COVID проспективно были оценены по шкалам и прошли инструментальные методы исследования (полисомнография, ЭЭГ, УЗДГ сосудов шей, КТ и МРТ перфузия головного мозга). Когорта была разделена на две группы в зависимости от тяжести течения перенесенной коронавирусной инфекции: группа А - легкая и средняя степень тяжести (50 пациентов), и группа Б - тяжелое состояние (20 пациентов).

**Результаты.** При сравнении результатов когнитивного скрининга в двух группах статистически значимым оказались шкала MMSE и некоторые характеристики инструментальных методов: полисомнографии, УЗДГ сосудов шей.

**Заключение.** Однако память, как комплекс познавательных способностей и высших психических функций, сохранила функции к воспроизведению знаний, но не накоплению, для применения умений и навыков. В основном нарушения были в части снижения скорости обработки информации и запоминания. Но данные изменения коррелируют с *Ipso facto* возрастными изменениями пациентов чем с коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** long COVID-19, когнитивные нарушения, МРТ диагностика, КТ диагностика, полисомнография, электроэнцефалография, МОСА тест.

#### Ведение

Новый коронавирус, заражающий человека (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 [SARS-CoV-2]), вызывает полиорганное заболевание (COVID-19), которое может поражать и центральную нервную систему [1, 2].

Симптомы инфекции COVID-19 могут сохраняться в течение нескольких месяцев и определяются в клинических рекомендациях как продолжающийся симптоматический COVID-19 (признаки и симптомы через 4 -12 недель после начала) или пост-COVID-19-синдром (>12 недель после



начала). Эти симптомы коллективно называют длинным ковидом или long COVID. Long COVID характеризуется рядом проявлений в различных системах органов, включая утомляемость, одышку и когнитивные нарушения, часто с периодами хорошего самочувствия, сменяющимися рецидивами.

Сообщалось о продолжительных симптомах COVID-19, включая усталость, когнитивные нарушения и расстройства настроения [3-7].

Появляется все больше свидетельств того, что у пациентов с разными степенями тяжести течения COVID-19 симптомы могут сохраняться после острой фазы и переходить в раннюю хроническую фазу. Эту длительную патологию COVID-19 часто называют «long COVID». В то же время, исследования клинических случаев показали, что у людей с COVID-19 могут быть различные неврологические проблемы. А точная и доступная оценка когнитивных функций у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, приобретает все большее значение как для общественного, так и для индивидуального здоровья.

Мало что известно о результатах разных методов исследования, сделанных пациентам после перенесенного COVID-19, например, магнитно-резонансной томографической (МРТ) диагностики или электроэнцефалографии (ЭЭГ). Целью нашего исследования было выявить маркеры, указывающие на когнитивные нарушения пациентов с long COVID при проведении не только традиционной шкалы по оценке когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessments тест - MoCA тест), но и других инструментальных методов исследования.

#### **Метод**

70 пациентам с long COVID проведена компьютерная томографическая перфузия (КТ-перфузия) (аппарат «Prime Aquilion» 160 срезовой, компания «Canon»), магнитно-резонансно томографическая перфузия (МРТ-перфузия) головного мозга («Signa Architect» 3T, компания GE), ЭЭГ (аппарат ЭЭГ Nicolet/Nicolet One EEG Systems, США 2009 г.), полисомнография (полисомнологическая система SOMNOlab 2, Loewenstein medical, Германия), УЗДГ брахиоцефальных артерий (аппарат УЗИ эксперт-

ного класса Toshiba Aplio 400, Япония), а также оценка шкалами: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), шкала Рэнкина, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (PSQI), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Пациенты отбирались из числа проходивших обследование на базе АО «Кардиохирургический центр» случайным методом, имевших жалобы на когнитивные изменения после госпитализации по поводу COVID-19. Они направлялись на дополнительное обследование в АО «Национальный центр нейрохирургии», исследование проводили 3 сертифицированных невролога. Все исследования кроме полисомнографии проводились на базе АО «Национальный центр нейрохирургии» г. Астана, полисомнография проводилась на базе РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан» г. Астана.

#### **Статистический анализ**

Данные были проанализированы ретроспективно по результатам исследования. Для описания характеристик пациентов использовалась описательная статистика. Большинство переменных были непрерывными, поэтому они были выражены в виде средних значений и стандартных отклонений. В отношении категориальных переменных, то они были представлены в виде чисел наблюдений и процентов. Когорта была разделена на две группы в зависимости от тяжести течения перенесенной коронавирусной инфекции: группа А - легкая и средняя степень тяжести (50 пациентов), а группа Б - тяжелое состояние (20 пациентов). Критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни использовались для изучения непрерывных переменных в разных группах в зависимости от того, были ли выполнены допущения для параметрического теста или нет. Для категориальной переменной пола использовались критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера в зависимости от предположений и качества данных. Весь статистический анализ был выполнен с использованием STATA 16.1. Уровень значимости был установлен на уровне 0,05.



## Результаты

Таблица 1

### ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ЖАЛОБЫ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Демографические показатели	Возраст, лет	57 ( $\pm 14$ )
	Пол, n (%)	
	Женский	48 (69%)
	Мужской	22 (31%)
Анамнез (коморбидность)	Курение	8 (11%)
	Алкоголь	16 (23%)
	Инфаркт миокарда	2 (3%)
	Инсульт	6 (8%)
	Аритмия/НПС	6 (8%)
	Сахарный диабет	11 (16%)
	Гипотиреоз/Тиреотоксикоз	11 (16%)
	Атеросклероз	2 (3%)
	ХОБЛ/Бронхиальная астма	6 (8%)
	Артериальная гипертензия	15 (21%)
Жалобы	Снижение памяти	70 (100%)
	Слабость	66 (94%)
	Одышка	42 (60%)
	Головная боль	29 (41%)
	Снижение аппетита	18 (26%)
	Сердцебиение	15 (21%)
	Миалгия	8 (11%)
	Головокружение	8 (11%)
	Чувство нехватки воздуха	7 (10%)
	Отсутствие запаха	7 (10%)
	Диарея	7 (10%)
	Утомляемость	7 (10%)
	Отсутствие вкуса	5 (7%)
	Боль в суставах	4 (6%)
	Нарушение сна	4 (6%)
	Кожные проявления	1 (1%)
	Тревога	1 (1%)

Средний возраст пациентов составил 57 лет ( $\pm 14$ ), мужчин 22 и женщин 48, и составили 31% и 69% соответственно. 50 пациентов (71%) пере-

несли COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, 20 пациентов (29%) перенесли COVID-19 в тяжелой степени (табл. 1).



В анамнезе чаще всего встречалось употребление алкоголя 23%, курение 11%. Среди заболеваний в анамнезе были сахарный диабет и заболевания щитовидной железы по 11%, инсульт, аритмия сердца и заболевания дыхательной системы по 6%, инфаркт миокарда и атеросклероз по 2% и больше всего 15% пациентов страдали от артериальной гипертензии.

Жалоба на когнитивные нарушения являлась критерием отбора, поэтому у всех 70 пациентов была жалоба на разные степени нарушения памяти. Среди других жалоб чаще всего были жалобы на слабость (94%) и отдышку (60%). Другие жало-

бы, свойственные при COVID-19, были: головная боль (41%), снижение аппетита (26%), сердцебиение (21%), миалгия (11%), головокружение (11%), отсутствие вкуса (7%), боль в суставах (6%), нарушение сна (6%), чувство нехватки воздуха (10%), отсутствие запаха (10%), диарея (10%) и утомляемость (10%). Меньше всего пациенты жаловались на кожные проявления (1%) и чувство тревоги (1%).

Отмечена статистически значимая разница в возрасте пациентов в группах сравнения (табл. 2). Пациенты с тяжелыми случаями коронавируса были старше ( $p=0,0046$ ).

Таблица 2

### РЕЗУЛЬТАТЫ УЗДГ СОСУДОВ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ СОСУДОВ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	p-значение
Возраст, лет	57 ( $\pm 14$ )	54 ( $\pm 14$ )	65 ( $\pm 14$ )	0,0046
Пол, n (%)				0,464
Женский	48 (69)	33 (66)	15 (75)	
Мужской	22 (31)	17 (34)	5 (25)	
Комплекс интима-медиа сонной артерии, мм	0,103 ( $\pm 0,02$ )	0,098 ( $\pm 0,02$ )	0,115 ( $\pm 0,02$ )	0,058
Скорость крови в сонных артериях (слева)	0,466 ( $\pm 0,1$ )	0,468 ( $\pm 0,11$ )	0,462 ( $\pm 0,09$ )	0,808
Скорость кровотока в сонных артериях (справа)	0,445 ( $\pm 0,1$ )	0,442 ( $\pm 0,09$ )	0,454 ( $\pm 0,12$ )	0,629
Скорость кровотока по внутренней сонной артерии (слева)	0,463 ( $\pm 0,08$ )	0,461 ( $\pm 0,08$ )	0,469 ( $\pm 0,1$ )	0,701
Скорость кровотока по внутренней сонной артерии (справа)	0,503 ( $\pm 0,08$ )	0,493 ( $\pm 0,09$ )	0,528 ( $\pm 0,07$ )	0,114
Скорость кровотока по наружной сонной артерии (слева)	0,558 ( $\pm 0,06$ )	0,55 ( $\pm 0,06$ )	0,576 ( $\pm 0,06$ )	0,108
Скорость кровотока по наружной сонной артерии (справа)	0,528 ( $\pm 0,06$ )	0,518 ( $\pm 0,05$ )	0,555 ( $\pm 0,07$ )	0,021
Скорость кровотока в парных артериях (слева)	0,259 ( $\pm 0,06$ )	0,26 ( $\pm 0,06$ )	0,256 ( $\pm 0,06$ )	0,768
Скорость кровотока в парных артериях (справа)	0,256 ( $\pm 0,07$ )	0,249 ( $\pm 0,06$ )	0,273 ( $\pm 0,09$ )	0,247
Диаметр позвоночных артерий (слева)	0,33 ( $\pm 0,05$ )	0,327 ( $\pm 0,05$ )	0,337 ( $\pm 0,04$ )	0,423
Диаметр позвоночных артерий (справа)	0,30 ( $\pm 0,05$ )	0,30 ( $\pm 0,05$ )	0,29 ( $\pm 0,04$ )	0,238
Атеробляшка (слева)	8,6 ( $\pm 15,4$ )	6 ( $\pm 14,7$ )	15,1 ( $\pm 15,6$ )	0,025
Атеробляшка (справа)	9,3 ( $\pm 15,6$ )	5,8 ( $\pm 13,1$ )	18,2 ( $\pm 18$ )	0,002



При исследовании УЗДГ брахиоцефальных артерий комплекс интима-медиа сонных артерий в группе Б составил 0,115 мм, а в группе А - в среднем 0,098 мм, и разница имела пограничную значимость ( $p=0,058$ ). Однако скорость кровотока по наружной сонной артерии справа показала заметное различие между группами ( $p=0,021$ ), расхождение на левой стороне не было статистически значимым (0,108). Атеробляшки как слева, так

и справа были более чем в 2 раза больше в группе Б,  $p=0,025$  и  $p=0,002$  соответственно.

Сравнение результатов когнитивного скрининга в двух группах представлено в табл. 3. Тест HADS на тревожность, HADS-тест на депрессию, МОСА, NIHSS и шкала Рэнкина не показали статистически значимой разницы в двух группах. Тест MMSE показал заметное расхождение в группах интересов ( $p = 0,029$ ); однако из-за допущений использовался непараметрический точный критерий Фишера.

Таблица 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	p-значение
HADS (тревога), n (%)				0,282
Норма	44 (63)	34 (68)	10 (50)	
Субклиническая тревога	13 (18,5)	9 (18)	4 (20)	
Клинически значимое беспокойство	13 (18,5)	7 (14)	6 (30)	
HADS (депрессия), n (%)				0,221
Норма	45 (64)	34 (68)	11 (55)	
Субклиническая депрессия	13 (19)	10 (20)	3 (15)	
Клинически значимая депрессия	12 (17)	6 (12)	6 (30)	
МОСА, n (%)				0,492
Норма	16 (23)	12 (24)	4 (20)	
Не норма	54 (77)	38 (76)	16 (80)	
<b>MMSE, n (%)</b>				<b>0,029</b>
<b>Нет</b>	<b>15 (21)</b>	<b>11 (22)</b>	<b>4 (20)</b>	
<b>Легкие когнитивные нарушения</b>	<b>17 (24)</b>	<b>14 (28)</b>	<b>3 (15)</b>	
<b>Умеренные когнитивные нарушения</b>	<b>32 (46)</b>	<b>24 (48)</b>	<b>8 (40)</b>	
<b>Легкая деменция</b>	<b>6 (9)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>5 (25)</b>	
NIHSS, n (%)				0,714
Удовлетворительное состояние	69 (98)	49 (98)	20 (100)	
Легкие неврологические расстройства	1 (2)	1 (2)	0	
Шкала Рэнкина, n (%)				0,056
Степень 0	54 (77)	42 (84)	12 (60)	
Степень 1	12 (17)	7 (14)	5 (25)	
Степень 2	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
Степень 3	1 (2)	0	1 (5)	

Результаты полисомнографии когорты и сравнения двух групп представлены в таблице 4. Среднее насыщение составило 94,8 в группе А и 93,4 в группе В и показало статистически

значимую разницу ( $p=0,0008$ ). Можно оценить, что разница в БДГ-сне была заметна в двух группах: в легкой и средней степени - 18,1, а в тяжелой - 12,6 ( $p=0,053$ ).

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛИСОМНОГРАФИИ (N = 70)**

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	p-значение
Апноэ обструктивного генеза	22,8 (42,6)	23,4 (37,7)	21,5 (53,8)	0 . 869
Гипопноэ обструктивного генеза	1,61 (3,4)	1,79 (3,76)	1,15 (2,32)	0 . 478
Апноэ центрального происхождения	6,04 (14,7)	5,02 (13,6)	8,55 (17,4)	0 . 370
Индекс апноэ гипопноэ в час	6,04 (7,7)	5,57 (6,9)	7,19 (9,4)	0 . 432
обструктивный индекс АНИ	3,54 (6,15)	3,66 (5,67)	3,25 (7,37)	0 . 803
Центральный АНИ	0,84 (1,82)	0,69 (1,67)	1,21 (2,14)	0 . 285
Индекс десатурации в час	4,26 (5,69)	3,61 (4,98)	5,87 (7,03)	0 . 136
Храп %	9,98 (16,6)	9,54 (17,2)	11,1 (15,6)	0 . 737
Самое продолжительное апноэ во сне	30,9 (21,2)	30,6 (21,7)	31,6 (20,6)	0 . 866
Индекс периодических движений нижних конечностей (в час)	29,3 (30,7)	29,4 (32,9)	29,1 (25,3)	0 . 973
<b>Средняя насыщенность</b>	<b>94,4 (1,6)</b>	<b>94,8 (1,3)</b>	<b>93,4 (1,9)</b>	<b>0 . 0008</b>
Минимальная насыщенность	82,9 (5,9)	83,6 (5,4)	81,2 (7,1)	0 . 130
Средняя частота сердечных сокращений в минуту	64,2 (7,8)	63,1 (7,9)	66,9 (7,2)	0 . 062
Патология, n (%)				0 . 115
Нет	45 (64)	35 (70)	10 (50)	
Да	25 (36)	15 (30)	10 (50)	
Латентность сна, n (%)				0 . 597
Не расширен	35 (50)	24 (48)	11 (55)	
Расширенный	35 (50)	26 (52)	9 (45)	
Стадия сна	9,69 (7,15)	9,77 (7,13)	9,5 (7,37)	0 . 889
Глубокие стадии сна	9,77 (6,92)	10,1 (6,7)	9,05 (7,54)	0 . 581
быстрый сон	16,4 (10,7)	18,1 (12,1)	12,6 (4,3)	0 . 053
медленный сон	64,2 (14,6)	63,1 (16,1)	66,8 (10,2)	0 . 350
Частота микроактиваций (индекс в час)	20,2 (8,1)	20,9 (8,7)	18,6 (6,4)	0 . 296
Заключение, n (%)				0 . 154
низкий риск обструктивных нарушений сна	55 (80)	39 (78)	16 (80)	



легкий синдром обструктивного апноэ сна	7 (10)	6 (12)	1 (5)	
синдром обструктивного апноэ сна средней степени тяжести	4 (6)	4 (8)	0	
тяжелый синдром обструктивного апноэ сна	1 (1)	0	1 (5)	
синдром умеренного апноэ сна	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
Хроническая ночная гипоксемия, n (%)				0 . 194
Нет	67 (96)	49 (98)	18 (90)	
Да	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
Синдром периодических движений нижних конечностей во сне, n (%)				0 . 350
Нет	51 (73)	38 (76)	13 (65)	
Да	19 (27)	12 (24)	7 (35)	

КТ была выполнена 22 пациентам из этой когорты. Результаты этого обследования и сравнения по группам представлены в таблице 5. Однако средняя скорость кровотока и время транзита

были разными в двух группах, р-значения не показали статистической значимости.

Таблица 5

## РЕЗУЛЬТАТЫ КТ (N = 22)

Характеристика	Итого (n = 22)	Группа А (n = 19)	Группа Б (n = 3)	р-значение
Возраст, лет	56 (±13)	56 (±14)	58 (±15)	0,871
Пол, n (%)				0,571
Женский	12 (55)	10 (53)	2 (67)	
Мужской	10 (45)	9 (47)	1 (33)	
Мозговой кровоток (справа), мл/100 мин	34,7 (±10,9)	35,9 (±11,3)	27 (±4)	0,166
Мозговой кровоток (слева), мл/100 мин	35,1 (±11,4)	36,2 (±11,8)	28 (±4)	0,255
Мозговой объем крови (справа), мл/100 г	2,3 (±0,5)	2,4 (±0,5)	1,8 (±0,8)	0,166
Церебральный объем крови (слева), мл/100 г	2,3 (±0,5)	2,4 (±0,5)	1,97 (±0,7)	0,256
Среднее время прохождения (справа), сек	4,1 (±0,8)	4,2 (±0,8)	3,6 (±1,3)	0,564
Среднее время прохождения (слева), сек	4,2 (±1,1)	4,3 (±0,9)	3,8 (±1,3)	0,726
Время до пика (справа), сек	16,3 (±3,3)	16,3 (±3,2)	16,6 (±4,4)	0,916
Время до пика (слева), сек	16,5 (±3,3)	16,4 (±3,3)	16,8 (±4,4)	0,983



Перфузия, n (%)				0,442
Обычный	5 (23)	5 (26)	0	
олигемия	17 (77)	14 (74)	3 (100)	

Небольшое количество пациентов прошли МРТ-обследование (n=12). Из-за небольшого количества и допущений тестов были проведены

только непараметрические статистические тесты. Ни по одному из признаков не было выявлено существенных различий в группах (табл. 6).

Таблица 6

#### РЕЗУЛЬТАТЫ МРТ (N = 12)

Характеристика	Итого (n = 12)	Группа А (n = 10, 83%)	Группа Б (n = 2, 17%)	p-значение
Спектроскопия, n (%)				
Обычный	12 (100)	10 (100)	2 (100)	
Внутричерепная гипертензия, n (%)				0,682
Нет	10 (83)	8 (80)	2 (100)	
Да	2 (17)	2 (20)	0	
Микроангиопатия, n (%)				0,318
Нет	2 (17)	1 (10)	1 (50)	
Да	10 (83)	9 (90)	1 (50)	
Арахноидальная киста, n (%)				0,682
Нет	10 (83)	8 (80)	2 (100)	
Да	2 (17)	2 (20)	0	
Атрофия головного мозга, n (%)				0,167
Нет	11 (92)	10 (100)	1 (50)	
Да	1 (8)	0	1 (50)	
Гипоперфузия, n (%)				0,833
Нет	11 (92)	9 (90)	2 (100)	
Да	1 (8)	1 (10)	0	
Стеноз, n (%)				0,833
Нет	11 (92)	9 (90)	2 (100)	
Да	1 (8)	1 (10)	0	

Всем больным проводилось электроэнцефалографическое исследование. Результаты представлены в таблицах 7, 8 и 9. В таблице 7 представлены результаты тета-волн, их тип, амплитуда и распо-

ложение. Статистически значимой разницы между группами сравнения по степени тяжести не было.



Таблица 7

## ТЕТА ВОЛНЫ

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	р-значение
Тип, n (%)				0,194
единственное число	30 (43)	19 (38)	11 (55)	
фрагментарный	40 (57)	31 (62)	9 (45)	
Амплитуда тета-волны, n (%)				0,167
= < 30 мкВ	27 (39)	17 (34)	10 (50)	
31 - 60 мкВ	31 (44)	22 (44)	9 (45)	
>= 60 мкВ	12 (17)	11 (22)	1 (5)	
Фронт, n (%)				0,137
Нет	5 (7)	2 (4)	3 (15)	
Да	65 (93)	48 (96)	17 (85)	
Центр, n (%)				0,679
Нет	4 (6)	3 (6)	1 (5)	
Да	66 (94)	47 (94)	19 (95)	
Теменная, n (%)				0,321
Нет	66 (94)	48 (96)	178(90)	
Да	4 (6)	2 (4)	2 (10)	
Затылочная, n (%)				0,642
Нет	67 (96)	48 (96)	19 (95)	
Да	3 (4)	2 (4)	1 (5)	
Временная, n (%)				0,545
Нет	57 (82)	41 (82)	16 (80)	
Да	13 (18)	9 (18)	4 (20)	

Точный критерий Фишера выявил статистически значимую разницу в патологии тета-волн в височной доле головного мозга ( $p=0,029$ ). В отношении вертексного потенциала, сонных вер-

тен и К-комплекса, ни одна из наблюдаемых характеристик не показала заметных расхождений в группах сравнения.

Таблица 8

## ПАТОЛОГИЯ (N = 70)

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	р-значение
Тета-волны, n (%)				0,396
Да	35 (50)	26 (52)	9 (45)	
Нет	35 (50)	24 (48)	11 (55)	

Фронтальная, n (%)				0,603
Нет	28 (40)	20 (40)	8 (40)	
Да	42 (60)	30 (60)	12 (60)	
Центральная, n (%)				0,208
Нет	42 (60)	32 (64)	10 (50)	
Да	28 (40)	18 (36)	10 (50)	
Теменная, n (%)				0,309
Нет	44 (63)	30 (60)	14 (70)	
Да	26 (37)	20 (40)	6 (30)	
Затылочная, n (%)				0,214
Нет	55 (79)	41 (82)	14 (70)	
Да	15 (21)	9 (18)	6 (30)	
Временная, n (%)				0,029
Нет	55 (79)	36 (72)	19 (95)	
Да	15 (21)	14 (28)	1 (5)	

Таблица 9

**ТРАНЗИТЫ (N = 70)**

Характеристика	Всего (n = 70)	Группа А (n = 50, 71%)	Группа Б (n = 20, 29%)	р-значение
Вершинный потенциал, n (%)				
Фронтальная, n (%)				0,121
Нет	6 (9)	6 (12)	0	
Да	64 (91)	44 (88)	20 (100)	
Центральная, n (%)				0,251
Нет	4 (6)	4 (8)	0	
Да	66 (94)	46 (92)	20 (100)	
Теменная, n (%)				0,286
Нет	69 (98)	50 (100)	19 (95)	
Да	1 (2)	0	1 (5)	
Затылочная, n (%)				
Нет	70 (100)	50 (100)	20 (100)	
Временная, n (%)				0,268
Нет	62 (89)	43 (86)	19 (95)	
Да	8 (11)	7 (14)	1 (5)	
Спящие шпиндели				
Амплитуда волн, n (%)				0,092
= < 30 мкВ	3 (4)	1 (2)	2 (10)	
31 - 60 мкВ	42 (60)	28 (56)	14 (70)	
>= 60 мкВ	25 (36)	21 (42)	4 (20)	



Фронтальная, n (%)				0,556
Нет	6 (9)	4 (8)	2 (10)	
Да	64 (91)	46 (92)	18 (90)	
Центральная, n (%)				0,679
Нет	4 (6)	3 (6)	1 (5)	
Да	66 (94)	47 (94)	19 (95)	
Теменная, n (%)				0,026
Нет	60 (86)	40 (80)	20 (100)	
Да	10 (14)	10 (20)	0	
Затылочная, n (%)				0,714
Нет	69 (99)	49 (98)	20 (100)	
Да	1 (1)	1 (2)	0	
Временная, n (%)				0,361
Нет	56 (80)	41 (82)	15 (80)	
Да	14 (20)	9 (18)	5 (20)	
Индекс, n (%)				0,565
Низкий	15 (21)	11 (22)	4 (20)	
Другой	55 (79)	39 (78)	16 (80)	
К-комплекс				
Фронтальная, n (%)				0,556
Нет	5 (7)	4 (8)	1 (5)	
Да	65 (93)	46 (92)	19 (95)	
Центральная, n (%)				0,339
Нет	34 (49)	23 (46)	11 (55)	
Да	36 (51)	27 (54)	9 (45)	
Теменная, n (%)				0,444
Нет	64 (92)	45 (90)	19 (95)	
Да	6 (8)	5 (10)	1 (5)	
Затылочная, n (%)				0,493
Нет	68 (97)	49 (98)	19 (95)	
Да	2 (3)	1 (2)	1 (5)	
Временная, n (%)				0,175
Нет	65 (93)	45 (90)	20 (100)	
Да	5 (7)	5 (10)	0	

## Обсуждение

Из-за первичных и вторичных энцефалопатических признаков инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 могут проявляться как краткосрочные, так и долгосрочные когнитивные последствия в пределах психоэмоциональных нарушений (дизрегуляторный синдром) и амнезии, которые обуславливают негативный прогноз [8].

В острой фазе около трети больных испытывали нарушение памяти, концентрации

или внимания [9]. После перенесенного заболевания около одной пятой всех пациентов имели одно или несколько из вышеупомянутых когнитивных нарушений. Автор Helms J и др., в своей статье от 2020 года в журнале *The New England Journal of Medicine* указывают, что у выписанных пациентов с COVID-19 были обнаружены дизрегуляторный синдром, состоящий из «невнимательности, дезориентации или плохо организованных движений в ответ на команду». По мере появ-



ления более необычных симптомов постепенно становилось ясно, что COVID-19 может поражать самые разные органы и ткани. В связи с чем, задачей данной статьи было проведение инструментальных исследований для выявления маркеров, указывавших на поражение когниции [10].

Среди инструментов скрининга когнитивных нарушений краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) являются эффективными методами для выявления глобальных когнитивных нарушений после COVID-19 [11].

Изначально предполагалось, что показатели MoCA будут более чувствительны и выявят расхождение между группами. Так, по MoCA 77% из всех пациентов и 80% пациентов из группы Б набрали меньше 26 баллов, что свидетельствует о наличии нарушений у данной категории пациентов. Тогда как по MMSE 50% пациентов в группе А и 65% пациентов в группе Б были оценены как с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. Далее, у 6 пациентов из 70 была выявлена легкая деменция, 5 из которых среди пациентов, переболевших с тяжелой степенью COVID-19. Соответственно статистически расхождение по MMSE выявилось ( $p < 0.029$ ).

Однако кокрановский обзор не нашел доказательств, подтверждающих существенной роли MMSE как самостоятельного теста при однократном проведении в выявлении легких когнитивных нарушений у пациентов, у которых может развиться деменция [12].

В данном исследовании пациенты дополнительно были оценены и другими шкалами. Принимая во внимание, что присоединение психоэмоциональных нарушений способно усугублять выраженность когнитивных расстройств из-за повышения уровня тревоги, свойственных пациентам после коронавирусной инфекции, пациенты также были индивидуально оценены по шкалам HADS-тревоги и депрессии.

Однако у 30% пациентов в группе Б в результате оценки HADS-тестом выявилась клинически выраженная тревожность и депрессия против 12% среди группы А, значительной статистической разницы между группами среди пациентов, переболевших с тяжелой степенью COVID-19, не выявлено не было.

В литературе большое количество сообщений о нарушении когнитивной функции у пациентов [13,14], перенесших COVID-19, более того субъективно пациенты сами предъявляют жалобу на на-

рушение памяти после перенесенной коронавирусной инфекции.

Так, например, результаты крупного интернет-исследования, в котором приняли участие 84 285 участников, выздоровевших от COVID-19, свидетельствуют о более высокой частоте когнитивной дисфункции по сравнению с контрольной группой [13].

В отношении жалоб пациентов, в большинстве они были на дефицит рабочей памяти, смещении установок, рассеянное внимание и сложность вникания, при этом у большинства пациентов проявлялись симптомы от легкой до умеренной степени тяжести [14].

При сборе анамнеза и просмотре историй болезни пациентов во время их пребывания в инфекционной больнице по поводу COVID-19, другие неврологические нарушения тоже описывались, такие как парезы, нарушения чувствительности, атаксия и др. Неврологический статус пациентов оценивался по шкале NIHSS. На момент оценки легкая степень нарушения выявилась только у 1 пациента. Отсутствие очаговой симптоматики можно объяснить тем, что пациенты отбирались по истечении острой фазы и выписанных в удовлетворительном состоянии, однако целью исследования было оценить и стойкие очаговые нарушения. По шкале Рэнкин у 77% пациентов не были выявлены симптомы, в целом 3 пациента были оценены как 2 балла с легкими нарушениями жизнедеятельности и только 1 пациент с группы Б был оценен в 3 балла с умеренными нарушениями жизнедеятельности.

При ночном апноэ разной продолжительности происходит снижение минимальной сатурации. И чем длиннее апноэ, тем ниже минимальная сатурация и тем ниже показатели средней сатурации. В группе А средняя сатурация составляла 94,8%, в группе Б она соответственно снижена до 93,4%.

У пациентов, перенесших COVID-19, отмечались нарушения центральной нервной системы (сложности с засыпанием, беспокойный сон, страх смерти и т.д.) и проведенное исследование полисомнографией статистически достоверно показывает снижение процента REM-сна (Rapid Eye Movement sleep) в общей доле сна ( $p < 0.053$ ). Известно, что именно REM-сон отвечает за психологический отдых пациента [15]. В норме доля REM-сна в общей доле сна составляет 20-25% [16]. В группе А он составлял в среднем 18,1%, в группе Б всего 12,6%.



Количество сердечных сокращений у группы А 63,1/мин, у группы Б происходит учащение ЧСС до 66,9/мин, что является неблагоприятным признаком.

Индекс апноэ/гипопноэ центрального характера, связанный с проблемами сердечно-сосудистой и центральной нервной системы в группе Б повышен, в сравнении с группой А - 1,21 и 0,69 соответственно, хотя и входит в границы нормы, но статистической достоверности не выявлено.

В результате исследования выявлено, что у 52 (74,2 %) пациентов ЭЭГ в пределах нормы. У 18 (25,7 %) пациентов отмечаются изменения: из которых у 12 пациентов в возрасте от 82 до 52 лет регистрируются следующие изменения: альфа ритм фрагментарного характера или с низким индексом представленности медленноволновой активности (МВА) в виде тета и тета-дельта волн, фрагментарных, коротких б/с вспышек, в бодрствовании и во сне, с единичными острыми волнами, и у 6 пациентов в возрасте от 62 до 22 лет отмечаются изменения во время проведения функциональных проб в виде вспышек тета волн, амплитудой до 120-200 мкВ. У всех 18 пациентов изменения регистрируются преимущественно в лобно-центрально-височных отведениях. При проведении ЭЭГ исследования провокации приступов не отмечались.

Такие изменения в виде МВА [17-19] периодического и продолженного характера, с единичными острыми волнами [17, 18, 20], двусторонние и симметричные, двусторонние и асимметричные, односторонние, регистрирующиеся при проведении ФП [19], в бодрствовании и во сне, в большей степени отмечаются по данным различных международных исследований у пациентов с положительными результатами COVID-19.

КТ и МРТ перфузия головного мозга в связи с противопоказаниями проведены не всем пациентам. Однако показатели в группе Б были хуже и соответствовали изменениям которые выявляются при сосудистых нарушениях головного мозга (множественные поражения белого вещества головного мозга, микрокровоизлияния, микроинфаркты, кортикальный поверхностный сидероз и т.д.), которые в свою очередь приводят к когнитивным нарушениям. На нейровизуализации не выявлено альтернативных этиологий когнитивного синдрома (например, цереброваскулярное заболевание, воспалительное заболевание или опухоль).

### **Заключение**

Проведенное нами исследование является уникальным в части проведения обследования пациентам, переболевшим COVID-19, для поиска маркеров, указывающих что COVID-19 ухудшает когнитивные функции пациентов в долгосрочной перспективе инструментальными методами.

В этом исследовании, мы обнаружили характерный когнитивный профиль когнитивных нарушений после COVID-19, который затрагивал определенные области исполнительной функции и внимания. Однако память, как комплекс познавательных способностей и высших психических функций, сохранила функции к воспроизведению знаний, но не накоплению, для применения умений и навыков. Не смотря на то что, пациенты жаловались на нарушение памяти, в основном это были снижение скорости обработки информации и запоминания. Но данные изменения коррелируют с *Ipso facto* возрастными изменениями пациентов, чем с коронавирусной инфекцией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors // *Neurology* / - 2020. - 95(14). - e2016–e2027. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010116>.
2. Boscutti A., Delvecchio G., Pignoni A., Gereda G., Ciappolino V., Bellani M., et al. . Olfactory and gustatory dysfunctions in SARS-CoV-2 infection?: a systematic review // *Brain Behav. Immun. Health.* - 2021. - 15:100268. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100268.
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli against C-P-ACSG. persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA.* - 2020. - 324. - 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June // *MMWR Morb.*



- Mortal Wkly Rep. – 2020. - 69. - 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
5. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // *Nature*. - 2021. - 594(7862). - 259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9/>
  6. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. – 2021. – 397. - 220–232
  7. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Med.* - 2021. – 27. - 601–615.
  8. Daroische R., Hemminghyth M.S., Eilertsen T.H., Breitve M.H., Chwiszczuk L.J. Cognitive impairment after COVID-19 - a review on objective test data // *Front Neurol*. – 2021. – 12. – 1238.
  9. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry* – 2020. - 7:611–27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
  10. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 // *Infection. N Engl J Med.* – 2020. - 382(23). - 2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
  11. Daroische R., Hemminghyth M.S., Eilertsen T.H., Breitve M.H., Chwiszczuk L.J. Cognitive impairment after COVID-19 - a review on objective test data // *Front Neurol*. - 2021. – 12. – 1238.
  12. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roque-Figuls M., et al; Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI) // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021 Jul. - 277:CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
  13. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A., Grant J.E., Patrick F., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study.// *medRxiv*. - 2020. doi: 10.1101/2020.10.20.20215863.
  14. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L., et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study // *Lancet Psychiatry*. - 2020. – 7. - 875–882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
  15. Siegel J.M. REM sleep: a biological and psychological paradox // *Sleep Med Rev.* – 2011. - 15(3). - 139-42. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.001. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21482156; PMCID: PMC3091378.
  16. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* // Washington (DC): National Academies Press (US); - 2006. - 2, Sleep Physiology. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
  17. Galanopoulou A.S., Ferastraoar V., Correa D.J., et al. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report [published correction appears in *Epilepsia Open*. 2021 Jun;6(2):455] // *Epilepsia Open*. – 2020. - 5(2). - 314-324. doi: 10.1002/epi4.12399.
  18. Sáez-Landete I., Gómez-Domínguez A., Estrella-León B., Díaz-Cid A., et al. Retrospective Analysis of EEG in Patients With COVID-19: EEG Recording in Acute and Follow-up Phases // *Clin EEG Neurosci.* – 2022 May. - 53(3). - 215-228. doi: 10.1177/15500594211035923. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319186; PMCID: PMC8958306.
  19. Hatano K., Fujimoto A., Sato K., Yamamoto T., Enoki H. Omitting Hyperventilation in Electroencephalogram during the COVID-19 Pandemic May Reduce Interictal Epileptiform Discharges in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy // *Brain Sci.* – 2022. - 12(6). - 769. Published 2022 Jun 11. doi:10.3390/brainsci12060769.
  20. Kubota T., Gajera P.K., Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19 // *Epilepsy Behav.* – 2021. – 115. - 107682. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107682.



С.К. Акшулаков<sup>1</sup>, М.С. Бекбосынова<sup>2</sup>, Е.Б. Адильбеков<sup>1</sup>, С.Г. Медуханова<sup>1</sup>, Ж.Г. Байтурлин<sup>1</sup>,  
А.Ж. Бейсенбаева<sup>2</sup>, А.Г. Джалдыбаева<sup>2</sup>, Д.А. Батырханов<sup>1</sup>, С.А. Утеуова<sup>1</sup>, Г.К. Акшулакова<sup>1</sup>,  
А.Е. Абжанова<sup>3</sup>, А.Б. Бахтияр<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан

<sup>3</sup> «Президент істерін басқару медициналық орталығының ауруханасы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

## LONG COVID-19 БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КОГНИТИВТІ БҰЗЫЛЫСТАРЫНЫҢ ТАЛДАУЫ

**Кіріспе.** COVID-19 ауруының белгілері айлар ішінде анықталуы мүмкін және кейбір жағдайларда жалғасатын симптоматикалық COVID-19 (белгілер мен симптомдар басталғаннан кейін 4-12 аптадан кейін) немесе пост-COVID-19 синдромы (басталғаннан кейін > 12 аптадан кейін) ретінде байқалады. Бұл белгілер жалпы алғанда long COVID деп аталады. COVID-тің ұзақ мерзімді көріністері әртүрлі органдарда, соның ішінде шаршау, енгігу және когнитивті бұзылыстарда пайда болады.

МРТ диагностикасы немесе электроэнцефалография (ЭЭГ) сияқты COVID-19-дан кейін пациенттерге жүргізілген әртүрлі зерттеулердің нәтижелері туралы аз мәлімет бар. Біздің зерттеуіміздің мақсаты когнитивті бұзылыстарды бағалаудың дәстүрлі шкаласын (Monreal Cognitive Assessments тесті – MoCA тесті) ғана емес, сонымен қатар басқа да аспаптық зерттеу әдістерін жүргізген кезде ұзақ COVID бар науқастарда когнитивті бұзылыстарды көрсететін маркерлерді анықтау болды.

**Әдістері.** Ұзақ COVID-пен ауыратын 70 пациент шкала бойынша проспективті бағаланды және аспаптық зерттеу әдістерінен (полисомнография, ЭЭГ, жатыр мойны ультрадыбыстық, КТ және МРТ ми перфузиясы) өтті. Когорт коронавирустық инфекция ағымының ауырлығына байланысты екі топқа бөлінді: А тобы – жеңіл және орташа ауырлық дәрежесі (50 науқас) және В тобы – ауыр жағдай (20 науқас).

**Нәтижесі.** Екі топтағы когнитивтік скрининг нәтижелерін салыстыру кезінде MMSE шкаласы және аспаптық әдістердің кейбір сипаттамалары статистикалық маңызды болып шықты: полисомнография, мойын тамырларының ультрадыбыстық зерттеуі.

**Қорытынды.** Жад танымдық қабілеттердің және жоғары психикалық функциялардың кешені ретінде білімді жинақтау емес, қайта жаңғырту ғана функцияларын сақтап қалды. Негізінен, бұзылыстар ақпаратты өңдеу мен есте сақтау жылдамдығы төмендеуі қатысты болды. Бірақ бұл өзгерістер коронавирустық инфекцияға қарағанда Ipso facto пациенттердегі жасқа байланысты өзгерістермен сәйкес келеді.

**Негізгі сөздер:** ұзақ COVID-19, когнитивті бұзылулар, МРТ диагностикасы, КТ диагностикасы, полисомнография, электроэнцефалография, МОСА сынағы.

S.K. Akshulakov<sup>1</sup>, M.S. Bekbosynova<sup>2</sup>, E.B. Adilbekov<sup>1</sup>, S.G. Medukhanova<sup>1</sup>, Zh.G. Baiturlin<sup>1</sup>, A.Zh. Beisenbaeva<sup>2</sup>,  
A.G. Dzholdybaeva<sup>2</sup>, D.A. Batyrkhanov<sup>1</sup>, S.A. Uteuova<sup>1</sup>, G.K. Akshulakova<sup>1</sup>, A.E. Abzhanova<sup>3</sup>, A.B. Bakhtiyar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> JSC «National Center for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> NJSC «National Scientific Cardiosurgical Center», Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> JSC «Hospital of the Medical Center for Management of Presidential Affairs», Astana, Republic of Kazakhstan

## ANALYSIS OF THE COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH LONG COVID-19

**Introduction.** Symptoms of COVID-19 disease can be identified within months and are observed in some cases as ongoing symptomatic COVID-19 (signs and symptoms 4–12 weeks after onset) or post-COVID-19 syndrome (> 12 weeks after onset). These symptoms are collectively referred to as long COVID-19. Long-term manifestations of COVID-19 occur in various organs, including fatigue, shortness of breath, and cognitive impairment.



Little is known about the results of various examinations done on patients after COVID-19, such as MRI diagnostics or electroencephalography (EEG). The aim of our study was to identify markers that indicate cognitive impairment in patients with long COVID when conducting not only the traditional scale for assessing cognitive impairment (Montreal Cognitive Assessments test - MoCA test), but also other instrumental research methods.

**Methods.** 70 patients with long COVID were prospectively assessed by scales and underwent instrumental methods of investigation (polysomnography, EEG, cervical ultrasound, CT and MRI brain perfusion). The cohort was divided into two groups depending on the severity of the course of the coronavirus infection: group A - mild and moderate severity (50 patients), and group B - severe condition (20 patients).

**Results.** When comparing the results of cognitive screening in two groups, the MMSE scale and some characteristics of instrumental methods turned out to be statistically significant: polysomnography, ultrasound of the vessels of the neck.

**Conclusion.** Although memory, as a complex of cognitive abilities and higher mental functions, has retained the functions of reproducing knowledge, but not of accumulating, for the application of skills and abilities. The violations were in terms of reducing the speed of information processing and memorization. But these changes correlate with *Ipsa facto* age-related changes in patients than with coronavirus infection.

**Keywords:** long COVID-19, cognitive impairment, MRI diagnostics, CT diagnostics, polysomnography, electroencephalography, MOCA test.



УДК: 616.8-089

DOI: 10.53498/24094498\_2023\_2\_19

Ч.С. Нуриманов, Е.Т. Махамбетов

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

## ПРЕДВЗЯТОСТЬ В НЕЙРОХИРУРГИИ: ГДЕ МЫ И ЧТО МЫ МОЖЕМ С ЭТИМ ПОДЕЛАТЬ?

В эпоху все ускоряющегося информационного потока, доступности медицинских публикаций и разнообразия международных конференций, основными условиями для становления успешного нейрохирурга является умение ориентироваться в гетерогенности данных и правильно использовать их в своей практике. Это важно для принятия верных клинических решений и возможности точно определять оптимальную хирургическую тактику. Количество публикаций в мире неуклонно растет, появляются новые методы лечения и технологии в интервенционной и открытой нейрохирургии. При этом имеются болезни в нейрохирургической дисциплине, когда выбор метода операции является дискуссионным по причине многообразия лечебных тактик и спорности результатов, публикуемых в открытых источниках. Эти факторы создают сложности для начинающих врачей в плане выбора оптимальной лечебной тактики. Одним из ключевых аспектов в преобладании выбора тактики операции являются авторитет и предпочтения ведущих хирургов, наличие оборудования и инструментария, а также планы выполнения определенного объема операций. Также, в нейрохирургической практике встречаются случаи, когда один из методов вмешательства несомненно имеет значительные преимущества в плане безопасности и исходов лечения для пациентов, по сравнению с другими опциями. К ключевым навыкам для становления успешного врача нейрохирурга нужно отнести умение самостоятельно оценивать качество медицинской информации и подбирать наиболее оптимальную опцию лечения для каждого отдельного случая.

Основной целью данной работы является анализ современных тенденций для формирования у молодого врача стратегии поиска необходимой информации и использования её для оптимального выбора методов лечения.

**Ключевые слова:** Предвзятость. Страховая медицина. Критическое мышление.

### Ведение

В современном мире для становления успешного и грамотного нейрохирурга важным является овладение навыками не только оперировать, но и быть теоретически грамотным. Эти качества достигаются путем непрерывного образования и практики. Чтение и умение анализировать медицинскую литературу – краеугольный камень данного процесса. Основной проблемой сегодняшней реальности является многообразие информации и противоречивость некоторых данных. Порой, при чтении литературы, мы сталкиваемся с полностью противоположными результатами касательно одной темы. Так, по данным John Ioannidis и соавторов, количество только мета-анализов, за период с 2003 по 2011 годов, в одном только Китае увеличилось в 40 раз, а в США в 2,4 раз [1]. Данная тенденция с течением вре-

мени прогрессирует, что связано с появлением новых методов лечения и технологии в эндоваскулярной и микронеурологии, а также в радиохимирургии. При этом данные статьи руководствуются принципами доказательной медицины, что подразумевает высокую достоверность публикуемых результатов. Появляются множество публикаций в псевдонаучных журналах, которые сами предлагают авторам публиковать свои научные работы бесплатно или за отдельную плату. Эти издательства и входящие в них научные журналы были квалифицированы как хищнические. Также был сформирован известный список Билла, который впервые ввел данный термин [2].

В эпоху рыночной экономики высококачественные авторитетные научные издания с высоким показателем h-индекса и импакт- фактором переориентировали свою политику публикаций



к увеличению материалов с открытым доступом, при этом за размещения работ они требуют оплату в среднем около 2 тысяч долларов, которая в условиях РК для молодого ученого считается неподъемной суммой [3]. В таких условиях в подавляющем большинстве открытых публикаций больше фигурируют рекламные статьи, спонсируемые фармакологическими или другими медицинскими компаниями. Множество международных компаний, которые представляют медицинское оборудование и дорогостоящие изделия медицинского назначения ведут конкуренцию в сфере публикаций медицинских статей, так называемых «маркетинговых исследований» - которые были разработаны прежде всего для того, чтобы повлиять на принятие медицинских решений в пользу использования изделия за счет включения в названия статей самого продукта [4]. Также, одной из проблем являются публикации только положительных результатов, при замалчивании отрицательных или неэффективных результатов. Так, согласно данным Anja Maria Brænd, которая проанализировала количество неопубликованных результатов испытаний лекарственных препаратов, в Норвегии за 10 летний период, результаты 30 % всех клинических испытаний лекарственных средств не были обнародованы [5]. В данный момент коммерциализация издательств вынуждает научные журналы и их редакторов быть заложниками рекламной информации.

Будучи участниками множества международных конференций, мы порой видим предвзятость в выборе методов лечения в нейрохирургии. При этом, одной из причин можно считать финансовую поддержку спонсоров данных мероприятий, которые рекламируют свою продукцию. В то же время нельзя отрицать и их вклад в организацию конференций, что способствует распространению знаний и прогрессу в медицине.

Другой, не менее важной проблемой, которая влияет на формирование мышления начинающего нейрохирурга и выбор методов лечения, можно отнести авторитет и известность ведущих специалистов различных клиник, которые являются приверженцами какого-либо одного направления в лечении определенной болезни. Это ведёт к ограничению и стереотипному мышлению молодого специалиста при выборе опций хирургического вмешательства. Особенно эта тенденция наблюдается в практике лечения аневризм сосудов головного мозга, где уже давно сформированы школы, которые практикуют только одно

направление, такое как: исключительно открытая микрохирургия или эндоваскулярное вмешательство, при котором выбор вмешательств основывается только на предпочтении и авторитете руководителей служб, не беря в расчеты риски и пользы выбранной опции. Хотя, в иерархии доказательной медицины мнения экспертов расположены на нижней ступени пирамиды качества данных.

Внедрение системы обязательного соцмедстрахования было призвано улучшить оказание медицинской помощи и решить проблему дефицита необходимых медицинских изделий. При идеальном варианте, страховая медицинская система должна была сделать доступным и качественным оказание помощи населению РК. Но на практике мы сталкиваемся с определёнными трудностями в виде ограничений квот на лечение нозологий по кодам МКБ 9, что фактически влияет на количество проводимых операций пациентам. Второй, не менее важной проблемой является несоответствие тарифов КЗГ по кодам операций к реалиям нашего времени, ведь эти показатели были внедрены более 5 лет назад, а инфляция в РК только за 2022 год составила 18,8 % [6]. Все это ведёт к удорожанию медицинских изделий и оборудованию и ограничению их использования клиниками.

### Пути решения

Для правильного выбора оптимальной лечебной тактики, современному нейрохирургу необходимо систематически пересматривать и оценивать последние научные руководства. Все самые последние новшества и медицинские открытия публикуются в зарубежных источниках. Английский – это международный язык науки и это отражается во всевозрастающей доле статей на этом языке в мировом потоке научных публикаций. Поэтому, критически важным инструментом для получения достоверной информации является знание английского языка и критический анализ научной информации.

«Мы тонем в информации, но жаждем знаний», - John Naisbitt.

Объем медицинской информации с каждым годом растет экспоненциально. Умение правильно отбирать и критически оценивать информацию - является важным для практическо-



го врача. Основные советы для подбора статьи и правильного анализа информации следующие: перед тем, как начать чтение статьи, необходимо ознакомиться, в каком журнале представлена публикация. Высококачественные журналы имеют индексацию в Pubmed и/или в Web of Science. Также к немаловажным качествам журнала можно отнести пятилетний импакт-фактор и квартиль журнала, которые отражают степень престижности и популярности среди ученых [7, 8]. Журналы с квартилем Q1-Q2 гарантируют качество опубликованных данных и имеют авторитетные редакционные советы.

Критическая оценка статей позволяет врачам правильно интерпретировать и использовать полученную информацию, следовательно, имеет прямое влияние на практическую деятельность врача. В научных изданиях следует обращать внимание на авторов и организации, которые они представляют.

Следующим шагом необходимо рассмотреть вопрос о достаточном уровне доказательств, приведенных в работе и сам дизайн исследования. Краеугольным камнем доказательной медицины является иерархическая система классификации. Для этого необходимо знать, как классифицировать исследования в зависимости от их дизайна (обсервационные или экспериментальные, проспективные или ретроспективные), а также их корреляцию с уровнями доказательств. В процессе чтения важно знать основные систематические ошибки, которые влияют на результаты исследования. Ошибки могут возникать на любой стадии: начиная от выборки в ходе самого исследования и возникающие при интерпретации результатов. Следующие ссылки представлены для более подробного изучения данной тематики [9-11].

Международные конференции являются альтернативным источником получения информации, где участники обмениваются опытом лечения и своими научными разработками. Все вышесказанное помогает врачам пополнить свои знания и генерировать новые идеи. Как правило, материалы конференций и выступления презентуются до публикации в научных журналах, соответственно представляют собой более свежую информацию. Также во время конференций можно задать вопрос докладчику и послушать его личное мнение. Вся эта дискуссия является более продуктивной, так как участники мотивированы на обсуждение и обмена мнениями. Порой сам докладчик может подчеркнуть для себя новые

идеи. В настоящее время ежегодно проводится множество крупных конференций под эгидой различных профессиональных ассоциаций (WFNS, ACNS, EANS, LINCC, WLNC, ILAE), где на официальных сайтах выставляется график расписаний и локации проведения. Дополнительно для молодых врачей выделяются гранты, которые покрывают не только регистрацию, но и расходы на проживание и перелет.

Принятие правильного решения о тактике хирургического вмешательства напрямую влияет на успех операций, следовательно, и на положительный исход лечения. В хирургических отделениях существуют две базовые модели поведения, на основе которых определяются оперативные тактики: автократическая - в которой только руководитель имеет право принимать решения, и демократическое руководство, характерной чертой которого является командное принятие решений и разделение ответственности между всеми врачами [12]. У каждого из них имеются свои преимущества и недостатки. Демократическое руководство более приемлемо в случаях плановых операций, когда имеется достаточное время на принятие оптимального решения, где учитываются все доводы и аргументы между членами группы. Также дополнительным плюсом данной модели является получение новых знаний в результате дискуссии, обмен мнениями между всеми членами группы.

«В споре рождается истина», - Сократ.

Автократическое руководство приемлемо в экстренных ситуациях, когда планирование и подготовка к операциям ограничены по времени. В данных условиях ведущую роль должен взять на себя опытный руководитель, который будет вести ход операций и направлять всю команду, разъясняя их специфические задачи [13]. После проведения незапланированных операций, для дальнейшего совершенствования навыков, важным является необходимость проведения анализа проделанной работы между сотрудниками с выводами и рекомендациями по улучшению работы в условиях ограниченного времени.

При авторитарном режиме в центрах и клиниках иногда сложно отстаивать собственную точку зрения и внедрять инновации. Основная причина данной проблемы лежит в предвзятости некоторых руководителей, которые изначально склонны к определенной позиции при тактике выбора



лечения в силу своих привычек и наработанного опыта.

В данных случаях, для решения спорных вопросов необходимо пользоваться методами аргументаций и доказательной медицины. Для этого врачам требуются профессиональные знания в своей дисциплине, доводы должны опираться на конкретные факты и быть достоверными. Для достижения этого находимы такие умения, как критический анализ информации и конструктивная аргументация.

Основной проблемой в области медицинского обеспечения и внедрения новых технологий в РК является финансирование. В сосудистой и функциональной нейрохирургии для диагностики и лечения пациентов используются высокотехнологичные операции и методы, которые регулируются механизмом квотирования, т.е. ограничительными мерами. Для каждой операции в нейрохирургии используются коды по МКБ 9 с привязками к МКБ 10 со своими ценовыми тарифами.

У многих врачей с годами вырабатываются однотипные подходы к лечению заболеваний. Врачи в силу своих привычек не пытаются внедрять другие подходы лечения, выходящие за рамки накопленных умений. Признание приоритета собственной однотипной тактики лечения перед другими свойственны многим врачам старой школы, что приводит к формированию у них профессиональных стереотипов. В таких случаях может упускаться главный принцип - «*primum non nocere*». Преимуществом является формирование мультидисциплинарной команды, для выбора оптимальной и наиболее безопасной тактики вмешательства. Дополнительными преимуществами данной модели являются интеграция междисциплинарных знаний.

Если же имеются сомнения при выборе тактики лечения, необходимо основываться на результатах высокорейтинговых публикаций и, конечно же, уметь критически оценивать и анализировать соответствующую литературу.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ioannidis J.P.A., Chang C.Q., Lam T.K., Schully S.D., Houry M.J. The Geometric Increase in Meta-Analyses from China in the Genomic Era // *PLoS One*. - 2013. - 8. - e65602. doi:10.1371/journal.pone.0065602.
- Beall's List – of Potential Predatory Journals and Publishers.
- Yuen J., Muquit S., Whitfield P.C. Correlation Between Cost of Publication and Journal Impact. Comprehensive Cross-Sectional Study of Exclusively Open-Access Surgical Journals // *J Surg Educ*. - 2019. - 76. - 107–119. doi:10.1016/j.jsurg.2018.06.029.
- Barbour V., Burch D., Godlee F., Heneghan C., Lehman R., Perera R., Ross J.S., Schroter S. Characterisation of Trials Where Marketing Purposes Have Been Influential in Study Design: A Descriptive Study // *Trials*. - 2016. - 17. doi:10.1186/s13063-015-1107-1.
- Brænd A.M., Straand J., Jakobsen R.B., Klovning A. Publication and Non-Publication of Drug Trial Results: A 10-Year Cohort of Trials in Norwegian General Practice // *BMJ Open*. - 2016. - 6. - e010535. doi:10.1136/bmjopen-2015-010535.
- Inflation in the Republic of Kazakhstan. Available online: <https://betaegov.kz/memleket/entities/stat/news/details/inflyaciya-v-respublike-kazakhstan> (accessed on 27 January 2023).
- Scimago Journal & Country Rank Available online: <https://www.scimagojr.com/> (accessed on 30 January 2023).
- Clarivate Available online: <https://access.clarivate.com/login?app=wos&alternative=true&shibShireURL=https%2F%2Fwww.webofknowledge.com%2F%3Fauth%3DShibboleth&shibReturnURL=https%2F%2Fwww.webofknowledge.com%2F%3Fmode%3DNextgen%26action%3Dtransfer%26path%3D%252Fwos%252Fwoscc%252Fbasic-search%26DestApp%3DUA&referrer=mode%3DNextgen%26path%3D%252Fwos%252Fwoscc%252Fbasic-search%26DestApp%3DUA%26action%3Dtransfer&roaming=true> (accessed on 30 January 2023).
- Burns P.B., Rohrich R.J., Chung K.C. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine // *Plast Reconstr Surg*. - 2011. - 128. - 305–310. doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171.



10. Lipman T.O. Critical Reading and Critical Thinking--Study Design and Methodology: A Personal Approach on How to Read the Clinical Literature // Nutr Clin Pract. - 2013. - 28. - 158–164. doi:10.1177/0884533612474041.
11. Subramanyam R. Art of Reading a Journal Article: Methodically and Effectively // J Oral Maxillofac Pathol. - 2013. - 17. - 65–70. doi:10.4103/0973-029X.110733.
12. Arnold D., Fleshman J.W. Leadership in the Setting of the Operating Room Surgical Team // Clin Colon Rectal Surg. - 2020. - 33. - 191–194. doi:10.1055/s-0040-1709442.
13. Florian Rosing1 Frontiers | When Timing Is Key: How Autocratic and Democratic Leadership Relate to Follower Trust in Emergency Contexts Available online: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.904605/full> (accessed on 2 February 2023).

Ч.С. Нуриманов, Е.Т. Махамбетов

“Ұлттық нейрохирургия орталығы” АҚ, Астана қ., Қазақстан

## НЕЙРОХИРУРГИЯДАҒЫ БІРЖАҚТЫЛЫҚ: БІЗ ҚАЙДАМЫЗ ЖӘНЕ БҰЛ ТУРАЛЫ НЕ ІСТЕЙ АЛАМЫЗ?

Үнемі жеделдетілген ақпарат ағыны, медициналық басылымдардың және әртүрлі халықаралық конференциялардың қолжетімділігі дәуірінде сәтті әрі табысты нейрохирург болудың негізгі шарттары деректердің біркелкі еместігін саралау және оларды өз тәжірибесінде пайдалану мүмкіндігі болып табылады. Мұның барлығы дұрыс клиникалық шешімдерді қабылдауға және хирургиялық араласудың оңтайлы нұсқасын дәл анықтауға мүмкіндік береді. Әлемде басылымдар саны тұрақты түрде өсуде. Бұл үрдіс уақыт өте эндovasкулярлық және радиохирургиялық салалардағы емдеудің жаңа әдістері мен технологиясының пайда болуымен байланысты. Сонымен қатар, нейрохирургия саласында емдеу әдісін таңдау жайлы ашық ақпарат көздерінде жарияланған нұсқалардың әртүрлілігіне және даулы нәтижелерге байланысты белгілі бір күмән тудыратын жағдайлар бар. Осы уақытқа дейін нейрохирургиялық патологияларды емдеу әдісінің басымдығы туралы мәселе ашық күйінде қалып отыр. Осы факторлардың барлығы жаңадан бастаған дәрігерлерді басылымдар мен танымал ғылыми әдебиеттерден сақ болуға мәжбүр етеді. Хирургиялық тактиканы таңдаудың басымдылығының негізгі аспектілерінің бірі орталықтың жетекші хирургтарының беделі мен қалауы, жабдықтар мен қолайлы құралдардың болуы, сонымен қатар операция көлемін орындау жоспарына негізделген қаржылық құрамдас бөлігі болып табылады. Сондай-ақ, нейрохирургиялық тәжірибеде араласу әдістерінің бірі басқа нұсқалармен салыстырғанда пациенттер үшін қауіпсіздік пен емдеу нәтижелері бойынша сөзсіз айтарлықтай артықшылықтарға ие болатын жағдайлар бар. Сәтті нейрохирург болудың негізгі дағдылары медициналық ақпараттың сапасын тәуелсіз бағалау және әрбір жеке жағдай үшін араласу нұсқасын таңдау мүмкіндігін қамтиды.

Бұл жұмыстың негізгі мақсаты – жаңадан бастаған нейрохирургтер мен резиденттерді тәжірибесі бар дәрігердің шындықтарымен таныстыру, қажетті ақпаратты табу және оларды емдеу әдісін оңтайлы таңдау үшін пайдалану тактикасы мен стратегиясын қалыптастыру.

**Негізгі сөздер:** Біржақтылық. Сақтандыру медицинасы. Сыни тұрғыдан ойлау.



*Ch.S. Nurimanov, Y.T. Makhambetov*

*National Center for Neurosurgery, Astana, Republic of Kazakhstan*

## **BIAS IN NEUROSURGERY: WHERE WE STAND AND WHAT WE CAN DO ABOUT IT?**

In an era of accelerating information flow, accessibility of medical publications, and diversity of international conferences, the main conditions for becoming a successful neurosurgeon are the ability to navigate the heterogeneity of data and use it correctly in practice. This is important for making accurate clinical decisions and the ability to accurately determine the optimal surgical strategy. The number of publications worldwide is steadily increasing, with new treatment methods and technologies emerging in both interventional and open neurosurgery. However, there are diseases in a neurosurgical discipline where the choice of surgical method is debatable due to the diversity of treatment tactics and the contentiousness of results published in open sources. These factors create difficulties for novice physicians in terms of choosing the optimal treatment strategy. One of the key aspects in the predominance of the choice of surgical strategy is the authority and preferences of leading surgeons, the availability of equipment and instruments, as well as plans for performing a certain volume of operations. Additionally, in neurosurgical practice, there are cases where one intervention method undoubtedly has significant advantages in terms of safety and treatment outcomes for patients compared to other options. Key skills for becoming a successful neurosurgeon include the ability to independently assess the quality of medical information and choose the most optimal treatment option for each individual case.

The main goal of this work is to analyze modern trends for shaping a young physician's strategy for searching for necessary information and using it for optimal selection of treatment methods.

**Keywords:** Bias. Insurance medicine. Critical thinking.



## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.22-009.7 : 616-056.46

DOI: 10.53498/24094498\_2023\_2\_25

К.Р. Мусабеева, А.М. Адирхан, Р.Ж. Ауэзова, Н.Г. Кисамеденов

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

### ЛЕЧЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ПАЦИЕНТКИ С ОСТРОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИЕЙ

Опоясывающий герпес (*Herpes zoster*, HZ) приводит к развитию постгерпетической невралгии (ПГН), которая может продолжаться годами, инвалидизируя пациента. Ведение пациентов с болью, вызванной HZ, остаётся проблематичным. Внутривенное (в/в) применение высокодозной аскорбиновой кислоты оказывает значительный противовирусный эффект, особенно в отношении таких вирусов, как HZ, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др. Введение витамина С на ранних стадиях заболевания позволяет эффективно обезболить пациента, снять отёк и убрать сыпь на коже. Описанный случай свидетельствует в поддержку этого терапевтического подхода. Целью статьи является демонстрация эффективности применения высоких в/в доз витамина С при HZ.

**Ключевые слова:** аскорбиновая кислота, опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, дерматом, везикулезная сыпь.

#### Введение

Заболеваемость опоясывающим герпесом (*Herpes zoster*, HZ) увеличивается в течение последних десятилетий и достигает более чем четырёхкратного увеличения с 1940-х годов, затрагивая в основном пожилых людей [1]. Встречаемость HZ в общей популяции варьирует от 20 до 30%, при этом риск резко возрастает после 50 лет, достигая 50% в возрасте 85 лет. Текущие оценки указывают на более чем 1 миллион новых случаев HZ в Соединенных Штатах каждый год, что обходится системе здравоохранения США в 5 миллиардов долларов в год [2-4].

Ранее считалось, что HZ встречается не более одного раза, но проведённые последние исследования показывают, что у 6,4% иммунокомпетентных людей происходит рецидив. Частота рецидивов выше среди населения с ослабленным иммунитетом [5-7].

Опоясывающий герпес — острое воспалительное нейрокожное заболевание, вызванное реактивацией вируса ветряной оспы, проявляющееся чаще односторонней везикулярной сыпью, ограниченной дерматомом, соответствующим ганглию, в котором реактивируется вирус. Поражения кожи связаны с сегментарной невралгией,

проявляющейся болью и парестезиями. [8, 9]. Частым осложнением опоясывающего герпеса является заболевание-постгерпетическая невралгия. (ПГН). Известно, что старение и подавленный клеточный иммунитет являются сильнейшими факторами риска заболеваний, как HZ, так и ПГН.

В связи с этим, усиление иммунной функции у пациентов с ПГН является важной терапевтической стратегией, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом.

#### Патогенез

Аскорбиновая кислота (витамин С) также известна как L-аскорбиновая кислота, широко изучалась начиная с 1930-х годов [10, 11]. Она является важнейшим микроэлементом во многих метаболических путях, действуя как мощный водорастворимый антиоксидант участвуя в усилении функции лейкоцитов и содействии белковому метаболизму, а также выработке нейротрансмиттеров [12, 13]. Витамин С способствует иммунной защите, поддерживая различные клеточные функции как врожденной, так и адаптивной иммунной системы.

Концентрация витамина С в плазме крови у пациентов с ПГН ниже, чем у здоровых людей. Было



проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование и обнаружено, что кратковременное внутривенное введение больших доз витамина С помогает ослабить спонтанную боль. Этот эффект достигается за счет выработки противовирусных цитокинов и интерферона и, таким образом, оказывая прямое противовирусное действие [14].

Во-вторых, стало известно, что моноамины спинного мозга, включая норадреналин и серотонин, участвуют в нисходящем ингибировании ноцицептивной передачи. Норадренергические волокна ствола головного мозга оканчиваются в поверхностных задних рогах и высвобождают норадреналин, проявляя его антиноцицептивное действие [15, 16]. Витамин С является ключевым кофактором b-монооксигеназы дофамина, посредством которого дофамин может быть преобразован в норадреналин. Причем конверсия максимально эффективна только в клетках, насыщенных внешним витамином С [17, 18]. В-третьих, сообщалось, что  $\beta$ -эндорфин способен повышать порог хронической нейропатической боли, а витамин С может увеличивать выработку и высвобождение  $\beta$ -эндорфина за счет усиления системы аденилатциклаза-циклический аденозинмонофосфат [19-21]. Благодаря исследованиям Карла и Маррола, стало известно, что витамин С участвует в амидировании пептидов в качестве кофактора биосинтеза опиоидных пептидов. Данный механизм был основан на исследованиях, которые показали снижение потребности в опиоидных анальгетиках у хирургических и онкологических больных, получавших высокие дозы витамина С [22-24].

NZ – это двухцепочечный ДНК-нейротрофический альфа-герпесвирус человека. Ветряная оспа, может протекать субклинически или сопровождаться повышением температуры, появлением везикул и болью по ходу высыпания. Вирус NZ персистирует в латентном состоянии в ганглиях черепных нервов, ганглиях дорсальных периферических корешков и вегетативных нервов. В острой стадии вирус распространяется гематогенно, посредством аксонального транспорта, вызывая кожные поражения. Спустя месяцы или годы клинические проявления NZ могут сохраняться в виде распространенного опоясывающего лишая или типичного дерматомного поражения NZ [25].

Факторы риска реактивации NZ включают пожилой возраст и ослабленный иммунитет в результате таких состояний, как ВИЧ инфекция, лим-

фома, лейкемия, трансплантация костного мозга, трансплантация солидных органов и применение иммуносупрессивных препаратов. Одним из механизмов реактивации этих факторов риска является снижение NZ-специфического клеточно-опосредованного иммунитета [26]. Имеются данные, связывающие депрессию, депривацию сна и снижение веса с риском рецидива NZ. Также к факторам риска относятся: европеоидная раса, женский пол, сахарный диабет и наследственная предрасположенность [27].

### Клиника

Классически NZ проявляется односторонней дерматомной, первоначально макулопапулезной, переходящей в везикулярно-пустулезную, сыпь. Через 7-10 дней сыпь начинает покрываться коркой и заживает в течение 2-4 недель. Локализация сыпи может быть ограничена одним дерматомом, либо захватывать соседние дерматомы, в зависимости от поражения сенсорных ганглиев, где происходит реактивация [28].

Наиболее изнуряющим последствием NZ является постгерпетическая невралгия (ПГН), поскольку она ухудшает физическое, психологическое, функциональное и социальное качество жизни. Характер болей при ПГН разнообразный, боли могут быть стреляющими, проявляться в виде аллодинии, когда даже обычные тактильные прикосновения (одежда, ветер) вызывают сильную боль [29-32].

### Диагностика

У большинства пациентов анамнез и классический дерматомный вид сыпи позволяют точно поставить клинический диагноз. Лабораторные-инструментальные исследования могут быть проведены только для подтверждения диагноза у пациентов с атипичными клиническими проявлениями NZ [33].

### Описание клинического случая

В данной статье мы приводим клинический случай лечения острой герпетической невралгии с применением в/в высокодозной аскорбиновой кислоты.

Пациентка С., 54 года, обратилась к неврологу 18 января 2023 года, с жалобами на интенсивные, постоянные, жгучие боли в левой лопаточной области, усиливающиеся в вечернее время, иррадиирующие в левую руку, общую слабость, нарушения сна. Данное состояние беспокоило в течение недели, отмечено обострение неврологических симптомов с 13 января. В анамнезе жизни – без особенностей. Принимала нестероидные

противовоспалительные препараты, с неполным и временным улучшением. Объективно: в области левой лопатки везикулёзная сыпь (рис. 1). В неврологическом статусе отмечается гиперестезия в поражённых дерматомах, легкое покачивание в позе Ромберга, больше назад, при выполнении пальце-носовой пробы выявляется дисметрия с обеих сторон. Болевой синдром по Вербальной аналоговой шкале (ВАШ) оценивался в 9 баллов, по Barrow Neurological Institute Pain Scale (BNI-PS) – 5 баллов. МРТ головного мозга без особенностей. Учитывая характерные клинические и не-

врологические симптомы был выставлен диагноз: «Герпетическая (HZ) невралгия с поражением лопаточной области слева. Инсомния».

Пациентке было рекомендовано внутривенное введение 15 грамм аскорбиновой кислоты ежедневно в течение 3-х дней. В первый же день проведённой терапии больная отметила уменьшение болевого синдрома более, чем на 50% и значительное уменьшение сыпи. На третьи сутки отмечен регресс кожного зуда (рис. 2), а также болевого синдрома (по шкале ВАШ до 4 баллов, по BNI-PS до 2 баллов).



Рисунок 1 – В момент обращения

В качестве анальгезирующего препарата был предложен прегабалин с постепенным увеличением дозы до обезболивающего интервала (300-600 мг в день). В целях поддержки гигиены сна был назначен глицинат магния по 400 мг, с последующей заменой на треонат магния 200 мг, за 15 ми-



Рисунок 2 – На третьи сутки лечения

нут до отхода ко сну. Уже на 14-е сутки отмечался регресс болевого синдрома до 1 балла по шкалам ВАШ и BNI-PS. В ходе объективного осмотра отмечалось полное исчезновение везикулёзной сыпи в левой лопаточной области (рис. 3).



Рисунок 3 – Через 2 недели

**Выводы**

Использование в/в высокодозной аскорбиновой кислоты представляется перспективной терапевтической стратегией при лечении острых случаев опоясывающего лишая, что позволяет до-

биться быстрого регресса клинических, неврологических симптомов и предотвратить хронизацию боли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kawai K., Yawn B.P., Wollan P., et al. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study // *Clin Infect Dis.* – 2016. – 63(2). – 221–6.
2. Schmader K. Herpes zoster // *Clin Geriatr Med.* – 2016. – 32(3). – 539–53.
3. Mueller N.H., Gilden D.H., Cohrs R.J., et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency // *Neurol Clin.* – 2008. – 26(3). – 675–97, viii.
4. McLaughlin J.M., McGinnis J.J., Tan L., et al. Estimated human and economic burden of four major adult vaccine-preventable diseases in the United States, 2013 // *J Prim Prev.* – 2015. – 36(4). – 259–73.
5. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective // *BMJ Open.* – 2014. – 4(6). – e004833.
6. Yawn B.P., Wollan P.C., Kurland M.J., et al. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported // *Mayo Clin Proc.* – 2011. – 86(2). – 88–93.
7. Shiraki K., Toyama N., Daikoku T., et al, Miyazaki Dermatologist Society. Herpes zoster and recurrent herpes zoster // *Open Forum Infect Dis.* – 2017. – 4(1). – ofx007.
8. Koshy E., Mengting L., Kumar H., Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: a comprehensive review // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* – 2018. – vol. 84. – no. 3. – P. 251–262.
9. Schmader K. Herpes zoster // *Annals of Internal Medicine.* – 2018. – vol. 169. – no. 3. – P. ITC17–ITC31.
10. Carr A.C., Shaw G.M., Fowler A.A., Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: A rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? // *Crit. Care.* – 2015. – 19. – e418.
11. Kuiper C., Vissers M.C. Ascorbate as a co-factor for Fe- and 2-oxoglutarate dependent dioxygenases: Physiological activity in tumor growth and progression // *Front. Oncol.* – 2014. – 4. – 359.
12. Young J.I., Zuchner S., Wang G. Regulation of the epigenome by vitamin C // *Annu. Rev. Nutr.* – 2015. – 35. – 545–564.
13. Pullar J.M., Carr A.C., Vissers M.C.M. The roles of vitamin C in skin health // *Nutrients.* – 2017. – 9. – 866.
14. Marcial-Vega V., Idxian Gonzalez-Terron G., Levy T.E. Intravenous ascorbic acid and hydrogen peroxide in the management of patients with chikungunya // *Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico.* – 2015. – vol. 107. – no. 1. – pp. 20–24.
15. Puopolo M. The hypothalamic-spinal dopaminergic system: a target for pain modulation // *Neural Regeneration Research.* – 2019. – vol. 14. – no. 6. – pp. 925–930.
16. Yoshimura M., Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord // *Journal of Pharmacological Sciences.* – 2006. – vol. 101. – no. 2. – pp. 107–117.
17. May J.M., Qu Z.-C., Nazarewicz R., Dikalov S. Ascorbic acid efficiently enhances neuronal synthesis of norepinephrine from dopamine // *Brain Research Bulletin.* – 2013. – vol. 90. – no. 1. – pp. 35–42.
18. May J.M., Qu Z.-C., Meredith M. E. Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2012. – vol. 426. – no. 1. – pp. 148–152.
19. Domith I., Socodato R., Portugal C.C., Munis A.F., Duarte-Silva A.T., Paes-de-Carvalho R. Vitamin C modulates glutamate transport and NMDA receptor function in the retina // *Journal of Neurochemistry.* – 2018. – vol. 144. – no. 4. – pp. 408–420.
20. Levine M. Ascorbic acid specifically enhances dopamine beta-monooxygenase activity in resting and stimulated chromaffin cells // *Journal of Bi-*



- ological Chemistry. – 1986. - vol. 261. - no. 16. - pp. 7347–7356.
21. Ward M.S., Lamb J., May J.M., Harrison F.E. Behavioral and monoamine changes following severe vitamin C deficiency // *Journal of Neurochemistry*. – 2013. - vol. 124. - no. 3. - pp. 363–375.
  22. Carr A.C., McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights // *Journal of Translational Medicine*. – 2017. - vol. 15. - no. 1. - P. 77.
  23. Jeon Y., Park J.S., Moon S., Yeo J. Effect of intravenous high dose vitamin C on postoperative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomized controlled trial // *Pain Research and Management*. – 2016. Article ID 9147279.
  24. Ngo B., Van Riper J.M., Cantley L.C., Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C // *Nature Reviews Cancer*. – 2019. - vol. 19. - no. 5. - pp. 271–282.
  25. Nagel M.A., Lenggenhager D., White T., et al. Disseminated VZV infection and asymptomatic VZV vasculopathy after steroid abuse // *J Clin Virol*. – 2015. – 66. - 72–5.
  26. Yawn B.P., Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster // *Neurology*. – 2013. - 81(10). - 928–30.
  27. Marra F., Chong M., Najafzadeh M. Increasing incidence associated with herpes zoster infection in British Columbia, Canada // *BMC Infect Dis*. – 2016. - 16(1). - 589.
  28. Sengupta S. Cutaneous herpes zoster // *Curr Infect Dis Rep*. – 2013. - 15(5). – P. 432–9.
  29. Rullan M., Bulilete O., Leiva A., et al. Efficacy of gabapentin for prevention of postherpetic neuralgia: study protocol for a randomized controlled clinical trial // *Trials*. – 2017. - 18(1). – P. 24.
  30. Grahn A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - prognosis, diagnostics and treatment // *J Infect*. – 2015. - 71(3). – P. 281-93.
  31. Marin M., Harpaz R., Zhang J., et al. Risk factors for herpes zoster among adults // *Open Forum Infect Dis*. – 2016. - 3(3). - ofw119.
  32. Wareham D.W., Breuer J. Herpes zoster // *BMJ*. – 2007. - 334(7605). – P. 1211–5.
  33. Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuer J., et al. Recommendations for the management of herpes zoster // *Clin Infect Dis*. – 2007. - 44(Suppl 1). - S1–26.

*К.Р. Мусабеекова, А.М. Адирхан, Р.Ж. Ауэзова, Н.Г. Кисамединов  
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан*

## **ЖЕДЕЛ ГЕРПЕТИКАЛЫҚ НЕВРАЛГИЯСЫ БАР НАУҚАСТЫ ЖОҒАРЫ ДОЗАЛЫ АСКОРБИН ҚЫШҚЫЛЫМЕН ЕМДЕУ**

Белдемелі зостер пациентті мүгедек етіп, жылдар бойы жалғасуы мүмкін постгерпетикалық невралгияның дамуына әкеледі. Белдемелі зостер ауруы бар науқастарды басқару проблемалы болып қала береді. Жоғары дозалы аскорбин қышқылын көктамыр ішіне қолдану, әсіресе белдемелі зостер, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр вирусы және т.б. сияқты вирустарға қатысты айтарлықтай вирусқа қарсы әсер етеді. Сипатталған жағдай осы терапевтік тәсілді қолдайды. Мақаланың мақсаты - БЗ-де С витаминінің ерітіндісін жоғары дозаларын көктамыр ішіне енгізу кезіндегі тиімділігін көрсету.

**Негізгі сөздер:** аскорбин қышқылы, герпес зостер, постгерпетикалық невралгия, дерматома, везикулярлы бөртпе.



*K.R. Musabekova, A.M. Adirakhan, R.J. Auezova, N.G. Kisamedinov*

*JSC "National Center for Neurosurgery", Astana, Republic of Kazakhstan*

## **TREATMENT WITH HIGH-DOSAGE ASCORBIC ACID IN A PATIENT WITH ACUTE HERPETIC NEURALGIA**

Shingles (Herpes zoster, HZ) can result in long-lasting postherpetic neuralgia (PHN), causing disability in patients. Managing pain associated with HZ remains challenging. High-dose intravenous (IV) administration of ascorbic acid has a significant antiviral effect, particularly against viruses such as HZ, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and others. Early introduction of vitamin C effectively alleviates patient pain, reduces swelling, and resolves skin rashes. This case report supports the therapeutic approach described. The objective of the article is to demonstrate the effectiveness of high IV doses of vitamin C in treating HZ.

**Keywords:** ascorbic acid, herpes zoster, postherpetic neuralgia, dermatome, vesicular rash.



УДК 616.832-007.235 : 618.531

DOI: 10.53498/24094498\_2023\_2\_31

Ч.Н. Турдугулов, Б.Д. Дюшеев

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

## ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ СИРИНГОМИЕЛИИ В СОЧЕТАНИИ С МАЛЬФОРМАЦИЕЙ АРНОЛЬДА-КИАРИ 1 ТИПА И В СЛУЧАЕ ОСЛОЖНЕННОЙ ВНУТРЕННЕЙ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

В данной работе представлены клиничко-неврологические особенности, основные диагностические критерии и тактика хирургического лечения больных с прогрессирующим течением синингомиелии ассоциированной мальформацией Арнольда-Киари 1 типа и окклюдсионной гидроцефалией. Описаны два клинических случая у которых после декомпрессивной операции на кранио-вертебральном переходе с формированием большой цистерны мозга, в раннем послеоперационном периоде отмечалось прогрессирование синингомиелии присоединением проявлений синингобульбии и окклюдсионной гидроцефалии. Подробно изложены особенности клиничко-неврологических проявлений и результаты хирургического лечения больных с данной патологией с иллюстрациями.

**Ключевые слова:** синингомиелия, мальформация Арнольда-Киари, краниовертебральный переход, синингосубарахноидальное шунтирование, вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Синингомиелия (СМ) связана с патологиями, которые приводят к нарушению циркуляции спинномозговой жидкости, обнаруживаемым при таких состояниях, как пороки развития краниовертебрального перехода (КВП), злокачественные новообразования позвоночника, синдром фиксированного спинного мозга, последствия спинальных травм, сопровождающиеся спаечной болезнью [1]. Все же подавляющее большинство случаев СМ наблюдается при мальформации Арнольда-Киари (МАК) и составляет по данным некоторых авторов от 62-80%. Наиболее широко известной теорией возникновения СМ полостей при МАК является гидродинамическая теория Гарднера (1950). Согласно которой восстановления ликвородинамики в области КВП является главной целью хирургического лечения [2]. Порок развития МАК I типа, определяемый грыжей миндалин мозжечка ниже большого отверстия, связан с гидроцефалией в 7-10% случаев. Источником гидроцефалии часто является обструкция путей оттока СМЖ из четвертого желудочка, однако, часть случаев также включает стеноз Сильвиево-

го протока. При наличии гидроцефалии операция по отводу СМЖ, чаще всего ВПШ, а также вентрикулостомия дна третьего желудочка, считаются лучшими вариантами начального лечения, которое в свою очередь может привести к регрессу вклинения структур заднего мозга в КВП и развитию СМ кист [3, 4].

Ниже приводим два клинических случая прогрессирующего течения СМ.

Больная Т. 1973 г.р. Первичная госпитализация в отделение нейрохирургии №1 НГ МЗ КР 11.08.17 г. с диагнозом: Синдром Арнольда-Киари тип I в сочетании синингомиелией шейно-грудного отдела спинного мозга. Тетрапарез. Выраженный гипертензионный вестибуло-атактический и умеренный бульбарный синдромы. Со слов пациентки головные боли беспокоят в течении многих лет. В начале болезни головные боли носили приступообразный характер, купировались самостоятельно, в последующем головные боли стали интенсивными, которые не купировались анальгетиками. Также выросла общемозговая симптоматика, присоединились вестибуло-атак-



сический и бульбарные синдромы. Затем появились слабость во всех конечностях и снижение чувствительности дистальных отделах верхних конечностей. В связи с чем, обратилась в частный МЦ и была направлена на МРТ головного мозга от 07.07.17 г., где обнаружены данные за мальформацию Арнольда-Киари 1 типа: Пролабирование миндалин ниже БЗО на 17мм.Сирингомиелию в верхне-шейном отделе. Для уточнения диагноза провели МРТ шейного отдела позвоночника от 11.07.17 г., где имеются данные за мальформа-

цию Арнольда-Киари, сирингомиелию на уровне С2-Т4 позвонка (рис. 1). После направлена к нейрохирургу, рекомендовано оперативное лечение. Была произведена операция: Экономная декомпрессивная трепанация затылочной кости и ламинэктомия С1 позвонка, с ревизией ЗЧЯ, менингоорадикуломиелолизом и пластикой ТМО широкой фасцией бедра (от 2017 г.). По стабилизации общего состояния, регресса гипертензионного и незначительно атактического синдромов, была выписана домой.

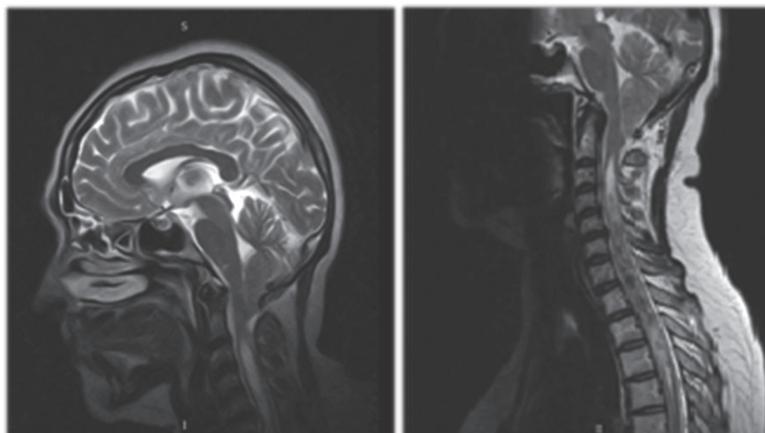


Рисунок 1 – Т2-взвешанный МРТ головного мозга (а) и шейного отдела позвоночника (б) в сагиттальной плоскости

После выписки, на 4-5 месяцы, состояние больной начало прогрессивно ухудшаться в виде: расширения зон диссоциативно-сегментарных расстройств чувствительности в восходящем направлении, т. е до внутренних скоб Зельдера с обеих сторон. Также нарастанием бульбарных нарушений в виде дисфагии и дисфонии. В связи с чем, произведено МРТ шейного отдела позвоночника (18.05.18): выявлены данные за сирингомиелию шейного, верхне-грудного отдела спинного мозга и сирингобульбии. Аномалия Арнольда-Киари (опущение миндалин мозжечка на 9-10мм) (рис. 2). МРТ грудного отдела позвоночника (18.05.18): данные за сирингомиелию верхне-грудного отдела спинного мозга. То есть регресса клинических проявлений и самой СМ кисты, а также стабилиза-

ции неврологических симптомов не наблюдались. Учитывая вышеуказанное больная была повторно госпитализирована в отделение нейрохирургии и произведена операция по поводу прогрессирующего течения сирингомиелии: Ламинэктомия С5-6 позвонков с сиринго-субарахноидальным шунтированием шейного отдела спинного мозга с установлением дренирующего шунта в полость сиринкса в восходящем направлении (рис. 3), до уровня тела С2 позвонка (от 24.05.18 г.). По стабилизации состояния и улучшения неврологического статуса в послеоперационном периоде, в виде незначительного регресса и уменьшения зон диссоциативно-сегментарных расстройств чувствительности и регресса бульбарных нарушений, больная была активизирована и выписана домой (рис. 4).

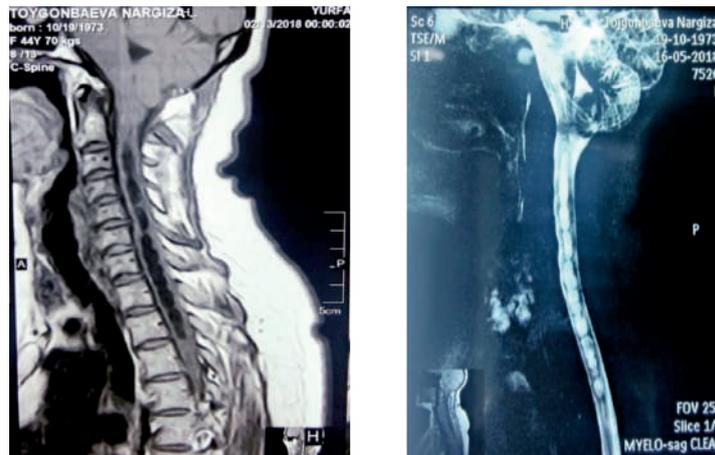


Рисунок 2 – T1-взвешанный МРТ шейного отдела позвоночника (А) и в режиме миелограммы (Б) в сагиттальных плоскостях



Рисунок 3 – T2-взвешанный МРТ шейного отдела (а) и в режиме миелограммы (б) в сагиттальной плоскости, после сининго-субарахноидального шунтирования. Стрелка (в) указывает на проксимальный конец шунта

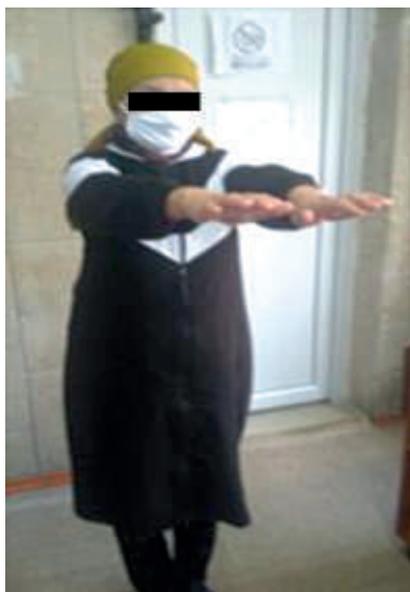


Рисунок 4 – Внешний вид пациентки

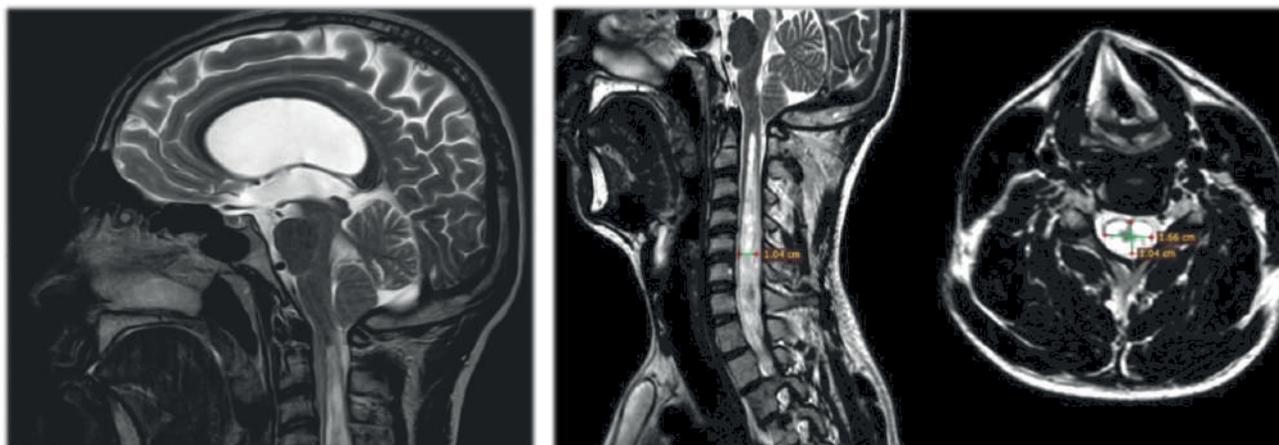
Второй случай, пациент А. 1993 г.р., болен в течение многих лет, изначально появились периодически возникающие головные боли, больше

в затылочной области стягивающего характера, усиливающиеся при физической нагрузке. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал обезболивающие препараты, на фоне приема которых был временный эффект. С 2013 года, головные боли стали интенсивными, приобрели гипертензионный характер. Постепенно присоединилось снижение болевой и температурной чувствительности правой руки, правой половины туловища и шеи, в следствие чего многократно получал травмы в виде ушибов и ожогов мягких тканей конечностей. В последующие годы больным замечено снижение объема движений в руках и правой ноги, и усугубления чувствительных расстройств (болевой, температурной, тактильной). Параллельно последним симптомам, так же отмечает появление гипотрофии конечностей, больше в дистальных отделах, изменения фонации голоса, поперхивание при приеме жидкостей, пошатывания при ходьбе и симптоматики окклюзионных кризов. И только осенью 2017 года больной обратился к невропатологу по месту жи-



тельства, там же проведено МРТ исследование головного мозга, где выявлены данные за аномалию Арнольда-Киари в сочетании с сирингомиелией. После чего получил курс консервативной терапии, на фоне которого больной видимой положительной динамики не наблюдает. На контрольной МРТ шейного отдела от 18.04.18г данные за аномалию Арнольда-Киари в сочетании с сирингомиелией шейного и верхне-грудного отделов спинного мозга и внутренней окклюзионной, тетраентрикулярной гидроцефалией (рис. 5). Пациент был госпитализирован в отделение нейрохирургии №1 с 20.04.18 г. по 08.05.18 г., где произведена операция: Экономная декомпрессивная трепанация затылочной кости и ламинэктомия С1 позвонка с ревизией ЗЧЯ, менингоградикуломиелизом и пластикой ТМО широкой фасцией бедра от 24.04.18 г. В послеоперационном периоде у больного гипертензионная симптомати-

ка незначительно регрессировала, увеличились объем движений и площадь зон с нарушением чувствительности в области дистальных отделов верхних конечностей. На 10 сутки по стабилизации состояния и по снятию швов, был выписан домой. Однако на 7 сутки после выписки у больного прогрессирует гипертензионно-гидроцефальный синдром, клиника сегментарно-диссоциативных нарушений чувствительности с нарушением сознания до глубокого оглушения, выраженным тетрапарезом, до плегии в дистальных отделах верхних конечностей и грубыми бульбарными нарушениями. На контрольном МРТ исследовании головного мозга от 29.05.18г: данные за эктопию миндалин мозжечка в БЗО с затылочной менингоцеле (рис. 6). Окклюзионная внутренняя гидроцефалия. Дисплазия мозолистого тела. Диффузный отек головного мозга.



А

Б

Рисунок 5 – T2 взвешенные МРТ пациента с аномалией Арнольда-Киари 1 типа с сирингомиелией и окклюзионной гидроцефалией на уровне КВП до операции (а) T2-взвешанные МРТ шейного отдела позвоночника пациента в сагиттальной и в аксиальной плоскостях (б). На снимке (б) показаны размеры СМ полости в сагиттальной и в аксиальной плоскостях до 1-го этапа оперативного вмешательства на КВП

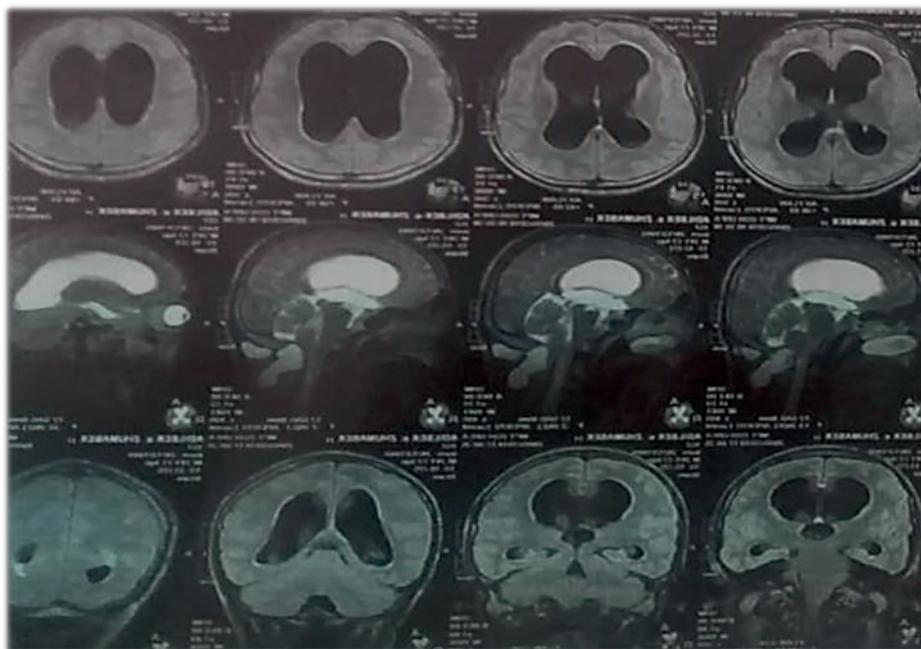


Рисунок 6 – Через 2 недели после операции. Стрелками указаны зоны декомпрессии КВП, формирование псевдоменингоцеле и прогрессирующая окклюзионная гидроцефалия

В связи с чем больной был госпитализирован в тяжелом состоянии в отделение нейрохирургии №1 и в срочном порядке произведена операция: вентрикуло-перитонеальное шунтирование справа от 05.06.18 г. В послеоперационном периоде гипертензионно-гидроцефальный синдром регрессировал, а неврологический дефицит начал значительно быстро восстанавливаться. На контрольных МРТ головного мозга, шейного и грудного отдела имеются значительный регресс окклюзионной гидроцефалии, а также значительное спадание СМ полостей (рис. 7, 8, 9). В течение последующих 10 дней больной полностью активизирован и выписан домой с дальнейшими рекомендациями (рис. 10).

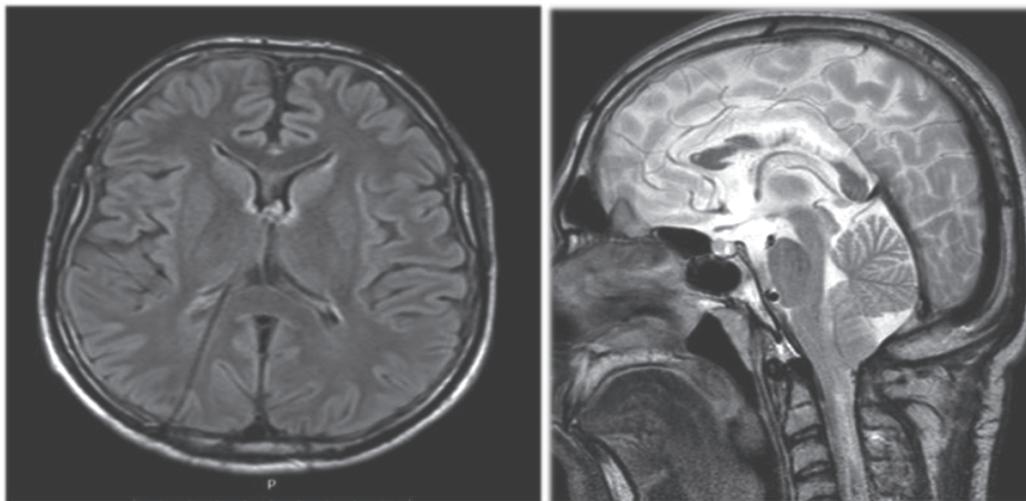


Рисунок 7 – T1 МРТ пациента после операции - ВПШ справа в аксиальной и сагиттальной плоскости

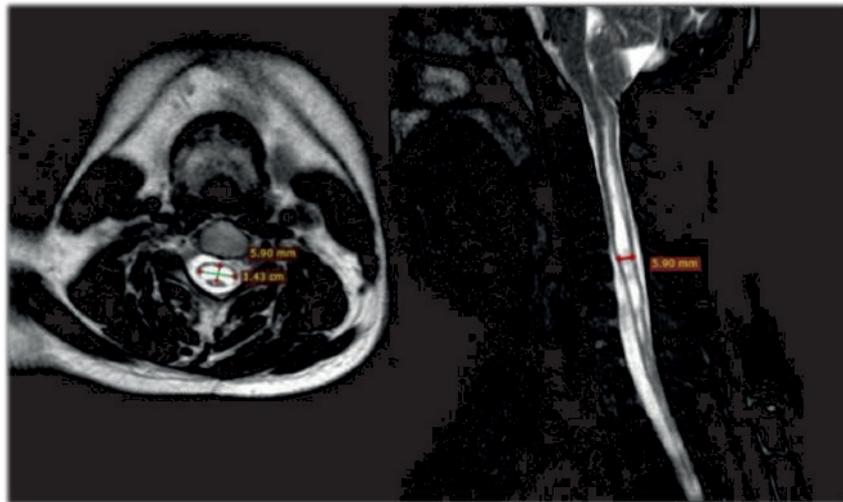


Рисунок 8 – T2 МРТ шейного отдела в аксиальной (а) и в сагиттальной (б) плоскостях. На снимках показаны размеры СМ кист, после 2-го этапа операции ВПШ справа, их значительное уменьшение

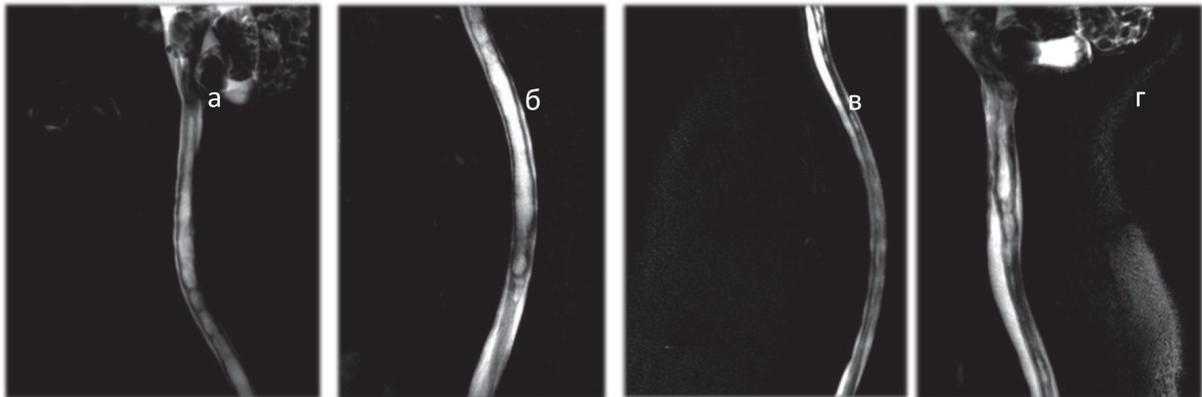


Рисунок 9 – МРТ-миелография шейного отдела спинного мозга в сагиттальной плоскости до операции (а), после операции (б), грудного отдела до операции (в) и (г) после



Рисунок 10 – Внешний вид пациента с проявлениями дизрафического статуса (стрелками указаны правосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника, короткая шея и келлоидный рубец верхней трети плеча справа) и вегетативно-трофические изменения кожи



**Обсуждение:** В первом случае мы не наблюдали регресса или стабилизации клинко-морфологических проявлений СМ, после проведенного первого этапа оперативного лечения с декомпрессией КВП и формированием большой цистерны мозга [5]. А наоборот ее прогрессирование в виде нарастания клинко-неврологических проявлений и расширением самой СМ полости, т.е. развитием сирингобульбии, с вытекающими бульбарными расстройствами. На контрольной МРТ головного мозга через 9-месяцев, последняя была верифицирована. Однако при этом данных за арахнопатию в области КВП с фиксацией ствола и спинного мозга с явным нарушением ликвороциркуляции (на фазово-контрастной МРТ) не было выявлено. Учитывая преобладание в неврологическом статусе нарастания СМ проявлений и бульбарных расстройств с расширением зон сегментарно-диссоциативных нарушений чувствительности больше слева и до внутренних скоб Зельдера, над гипертензионной и мозжечково-атактическими синдромами, было решено произвести операцию по отведению жидкости из сиринкса в субарахноидальное пространство. Интраоперационно миелотомия проведена задне-срединная, на уровне наибольшего диаметра СМ кисты (на уровне С5). В настоящее время больная в течение 1 года прошла дважды контрольные МРТ исследования головного и спинного мозга, динамика положительная, на снимках отмечается практически коллапс СМ полости и формирование задней цистерны мозга.

Во втором случае учитывая изначальное развитие клинко-неврологической патологии КВП: локальная боль в шейно-затылочной области, усиливающаяся при наклонах и физических нагрузках с преобладанием мозжечково-атактических нарушений, над гипертензионно-гидроцефальным и прогрессирующим СМ проявлениями, первым этапом было решено провести декомпрессию ЗЧЯ с формированием большой цистерны мозга. Но при этом скорее за счет выраженной арахнопатии 2-типа (что было косвенно заметно нейровизуализационным исследованием, на контрольном снимке МРТ - рис. 4), за счет фиксации ствола и верхнего сегмента спинного мозга на уровне КВП. Выше уровня КВП образовалась ложная менингоцеле (ликворная подушка) и выросла окклюзионная гидроцефалия на уровне отверстия Мажанди, плюс ко всему расширение полости СМ кисты. Что в конечном итоге привело больного в тяжелое де-

компенсированное состояние в виде нарушения сознания до глубокого оглушения, нарастанием бульбарных расстройств и тетрапареза. При повторной госпитализации больному в срочном порядке было выполнено ВПШ справа, после чего мы наблюдали регресс, развившихся неврологических дефицитов. Больной также наблюдается в течение 1 года, на контрольных МРТ исследованиях головного и спинного визуализируется значительное уменьшение размеров СМ полостей, полное разрешение окклюзионной гидроцефалии и с частичным формированием задней цистерны мозга.

**Заключение:** При прогрессирующем течении СМ в сочетании МАК 1, зная о том, что первопричиной является последнее, предпочтение отдается в первую очередь декомпрессии КВП и пластики ТМО с целью формирования БЦМ. Ориентируясь на это, многие авторы считают данное вмешательство достаточным для достижения положительных результатов при СМ [2]. Но на основании приведенных нами случаев, мы можем полагать, что данная операция не всегда решает проблему связанной с СМ и в этих случаях опираясь на клинко-неврологический статус, нейровизуализационные данные т.е. дальнейшее прогрессирование СМ, целесообразно установление сиринго-субарахноидального шунта.

В случаях прогрессирования СМ сочетающейся с МАК 1 типа, другими косто-невральными аномалиями развития КВП (базиллярная импрессия, платибазия, ретропозиция зубовидного отростка С2 позвонка и др.) и гидроцефалией, которая часто развивается из-за окклюзии в области отверстия Мажанди, при достаточном аксиальном вклинении миндалин мозжечка при МАК 1 или же из-за врожденной атрезии последней, конечно же мы придерживаемся мнений большинства авторов [2, 3, 6, 7] и на основании приведенного нами случая, настоятельно рекомендуем первым этапом провести шунтирующую операцию на головном мозге. По данным некоторых авторов, шунтирование желудочков мозга разрешает проблемы вклинения структур заднего мозга в КВП и стабилизирует СМ [4]. Если после шунтирующей операции все же сохраняются стволовые и мозжечковые расстройства и яркие клинические проявления СМ, то вторым этапом мы рекомендуем декомпрессию КВП и формирование БЦМ, а вопрос сирингостомии следует оставить для динамического наблюдения.



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soo T.M., Sandquist L., Tong D., Barrett R. Surgical treatment of idiopathic syringomyelia: Silastic wedge syringosubarachnoid shunting technique // *SurgNeuroInt.* – 2014. – 5. – 114. PMID:25101209. DOI: 10.4103/2152-7806.137536.
2. Зуев А.А., Педяш Н.В., Епифанов Д.С., Костенко Г.В. Результаты хирургического лечения сирингомиелии, ассоциированной с аномалией Киари 1-го типа. Анализ 125 наблюдений // «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – 80(1). – 27-34.
3. Hayhurst C., Osman-Farah J., Das K., Mallucci C. Initial management of hydrocephalus associated with Chiari malformation Type I-syringomyelia complex via endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis // *J Neurosurg.* – 2008. – 108(6). – 1211-4. doi: 10.3171/JNS/2008/108/6/1211.
4. Jong-Ho H., Sun-Chul H. Presyrinx Associated with Post-Traumatic Hydrocephalus Successfully Treated by Ventriculoperitoneal Shunt // *Korean J Neurotrauma.* – 2019 Oct. – 15(2). – 187–191. Published online 2019 Sep 11. doi: 10.13004/kjnt.2019.15.e22.
5. Зуев А.А., Костенко Г.В. Лечение сирингомиелии у пациентов с аномалией Киари // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2017. – 117(3). – 102-106.
6. Young C.C., Ellenbogen R.G., Hauptman J.S. Acute traumatic presentation of Chiari I malformation with central cord syndrome and presyrinx in an infant // *Surg. Neurol. Int.* – 2019 Dec 27. – 10. – 253. doi: 10.25259/SNI\_256\_2019. eCollection 2019.
7. Klekamp J., Samii M. Syringomyelia - Diagnosis and Treatment. Heidelberg, Germany: Springer Verlag // *European Journal of Paediatric Neurology.* – 2001. – 6(6). – 336-337.

Ч.Н. Турдугулов, Б.Д. Дюшеев

И.К. Ахунбаев атындағы Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы, Бішкек қ., Қырғыз Республикасы

## СИРИНГОМЕЛИЯНЫҢ 1-ТИПТІ АРНОЛЬД-КИАРИ МАЛФОРМАЦИЯСЫМЕН ЖӘНЕ АСҚЫНҒАН ІШКІ ОККЛЮЗИВТІ ГИДРОЦЕФАЛИЯМЕН ҮЙЛЕСКЕН ПРОГРЕССИВТІ КУРСЫН ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫ (ТӘЖІРИБЕДЕН АЛЫНҒАН ЖАҒДАЙ)

Бұл мақалада 1-типті Арнольд-Киари мальформациясымен және окклюзиялық гидроцефалиямен байланысты сирингомиелияның үдемелі ағымы бар науқастардың клиникалық және неврологиялық ерекшеліктері, негізгі диагностикалық критерийлері мен хирургиялық емдеу тактикасы берілген. Екі клиникалық жағдай сипатталған, оларда бас миының үлкен цистернасының пайда болуымен бассүйек-омыртқа қосылысында декомпрессивті операциядан кейін сирингобульбия және окклюзиялық гидроцефалия көріністері қосылған операциядан кейінгі ерте кезеңде сирингомиелияның прогрессиясы байқалды. Клиникалық және неврологиялық көріністердің ерекшеліктері және осы патологиясы бар науқастарды хирургиялық емдеу нәтижелері иллюстрациялармен егжей-тегжейлі сипатталған.

**Негізгі сөздер:** сирингомиелия, Арнольд-Киари мальформациясы, бассүйек-омыртқа қосылысы, сирингосубарахноидты шунт, қарыншалық-перитонеальды шунт.



*Ch.N. Turdugulov, B.D. Dyusheev*

*Kyrgyz State Medical Academy named after. I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic*

## **TACTICS OF SURGICAL TREATMENT OF THE PROGRESSIVE COURSE OF SYRINGOMYELIA IN COMBINATION WITH CHIARI MALFORMATION TYPE 1 AND IN THE CASE OF COMPLICATED INTERNAL OCCLUSAL HYDROCEPHALUS (CASE STUDY)**

This paper presents the clinical and neurological features, the main diagnostic criteria and tactics of surgical treatment of patients with progressive course of syringomyelia associated Arnold-Chiari malformation type 1 and occlusive hydrocephalus. Two clinical cases are described in which, after decompressive surgery on the cranio-vertebral junction with the formation of a large cisterna of the brain, progression of syringomyelia was noted in the early postoperative period with the addition of manifestations of syringobulbia and occlusive hydrocephalus. The features of clinical and neurological manifestations and the results of surgical treatment of patients with this pathology are described in detail with illustrations.

**Keywords:** syringomyelia, Arnold-Chiari malformation, craniovertebral junction, syringosubarachnoid shunt, ventriculoperitoneal shunt.



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.3/7-06:616.831-005-036.11

DOI: 10.53498/24094498\_2023\_2\_40

Г.С. Святова (проф., д.м.н.), Г.М. Березина (доцент, д.б.н.), А.В. Муртазалиева, Г.Г. Уразбаева (PhD),  
А.Т. Терликбаева (к.м.н.), М.С. Есет

АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», г. Алматы, Казахстан

### ГЕНЕТИКА ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Патогенез возникновения острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии окончательно не установлен. Предполагается, что аномальный сосудистый ответ на плацентацию и дисфункцию эндотелиальных клеток приводит к нестабильности тонуса сосудов со спазмом сосудов в различных органах и активации системы свертывания с образованием микротромбов и, как следствие, к возникновению ишемического повреждения во многих органах. Генетическая обусловленность развития острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии описана недостаточно. Выявить конкретные полиморфные варианты генов либо генные мутации, определяющие развитие ишемического инсульта при беременности, и разработать алгоритм прогноза по его развитию, до сих пор не удалось. Все исследования, связанные с изучением генетических факторов риска острого нарушения мозгового кровообращения, проведены по его развитию в различных популяциях без связи с беременностью, наличием преэклампсии и показывают, что в их развитии задействовано большое число генов, детерминирующих различные звенья патогенеза заболевания. Ряд крупных опубликованных генетических исследований острого нарушения мозгового кровообращения были проведены у лиц европейского происхождения, где частота преэклампсии является одной из самых низких в мире. Поэтому геномные исследования поиска генетических ассоциаций острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии в центральноазиатской популяции казахов являются актуальными.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, преэклампсия, полиморфизмы генов.

#### Введение.

Преэклампсия (ПЭ) является наиболее серьезным из гипертонических расстройств беременности, частота которой составляет от 2-5% беременностей в Западной Европе и Северной Америке и до 18% в некоторых странах Африки [1-2]. Доказано, что ПЭ повышает риск развития инсульта [2], в среднем, частота острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при ПЭ варьирует от 6% до 47% [3]. Статистика ряда стран свидетельствует, что ОНМК при ПЭ в структуре причин материнской смертности составляет около 12% [4, 5]. По данным Мединформ в 2018 году в Республике Казахстан ПЭ отмечена у 3852 (0,95%) беременных, в структуре причин материнской смертности от акушерских причин ПЭ занимает второе место - 21,4% [6].

Известно, что ПЭ связана с повышенной вероятностью ишемического инсульта (OR: 1,59; 95% CI: от 1,00 до 2,52) [1,7]. При этом, относительный риск геморрагического и ишемического инсульта при ПЭ составил 10,68 (95% ДИ, 3,40–33,59) и 40,86 (95% CI, 12,14–137,47), соответственно, во время беременности; 11,76 (95% CI, 4,05–34,11) и 11,60 (95% CI, 3,30–40,82), соответственно, до 6 месяцев после родов [7].

Патогенез возникновения ОНМК при ПЭ окончательно не установлен. Предполагается, что аномальный сосудистый ответ на плацентацию и дисфункцию эндотелиальных клеток приводит к нестабильности тонуса сосудов со спазмом сосудов в различных органах и активации системы свертывания с образованием микротромбов [8-10]



и, как следствие, к возникновению ишемического повреждения во многих органах.

**Анализ GWAS и мета-исследований по мировым геномным базам данных для QC контроля и отбора статистически значимых однонуклеотидных SNPs полиморфизмов, ассоциированных с риском развития ОНМК.**

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) основаны на генотипировании всего генома для выявления полиморфизмов, связанных с заболеванием. Этот подход позволил выявить различные полиморфизмы, связанные с рядом сложных мультифакторных патологий таких как: диабет [11], сердечно-сосудистые заболевания [12], осложнения беременности [1, 3], рак [13] и другие.

Для поиска ассоциаций носительства значимых полиморфизмов с риском ОНМК при ПЭ, рядом авторов была использована двухэтапная стратегия GWAS [14, 15]. На первом этапе проводилось GWAS генотипирование с использованием большого числа SNP-маркеров ~ 300000 в группе «случай- контроль», на втором этапе – SNP с наиболее значимыми ассоциациями были генотипированы в нескольких независимых этнических популяциях. Двухэтапная стратегия в настоящее время является наиболее эффективной, так как использование нескольких репликативных независимых исследований защищает от ложных результатов. При этом, P-значения ~  $1.0 \times 10^{-7}$  могут рассматриваться как свидетельства значимости на уровне всего генома [14, 15].

Большое число полиморфизмов, тестируемых в GWAS (несколько тысяч - миллионов), привело к необходимости повысить требуемый уровень значимости для ассоциации между генетическим вариантом и фенотипом до  $P < 5 \times 10^{-7}$ , а не стандартным уровнем  $p < 0,05$  [14, 15]. Это привело к значительному ограничению возможностей для выявления ассоциаций генотип-фенотип с использованием общегеномных подходов, и только геномные вариации со значимым эффектом отвечают требованиям GWAS анализа. Таким образом, поиск статистически значимых полиморфизмов требует минимизировать вариации негенетических факторов риска и максимизировать размер выборки, чтобы повысить вероятность обнаружения ассоциаций между геномной изменчивостью и интересующим фенотипом.

Многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) возможных генов кандидатов депонированы в публичных базах данных: Наци-

ональный центр информации по биотехнологии [16], Ensembl [17], база генотипов и фенотипов [18], Национальный каталог исследований генома человека (NHGRI) [19], международных проектов по изучению SNP, таких как: проект генома человека, проект HarMap [20] и проект 1000 геномов [21].

По результатам анализа GWAS и мета-анализа для проведения последующего независимого репликативного генотипирования в этнически однородной популяции казахов отобраны 21 высоко значимые однонуклеотидные SNPs полиморфизмы, ассоциированные с развитием ОНМК, как осложнение ПЭ. Это SNPs полиморфизмы коагуляции и фибринолиза; ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции; иммунного ответа; липидного обмена и гены, GWAS ассоциированные с ПЭ в казахской популяции.

**Гены предрасположенности к развитию острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии.**

Все исследования, связанные с изучением генетических факторов риска ОНМК, показывают, что в их развитии задействовано большое число генов, детерминирующих различные звенья патогенеза заболевания.

*Гены коагуляции и фибринолиза: F5 (rs6025), F2 (rs1799963), F7 (rs604), SERPINE1 (rs179988), ITGA2 (rs1126643), THBD (rs1042580)*

Отбор полиморфизмов генов факторов коагуляции и фибринолиза обусловлен тем, что большое количество функциональных полиморфизмов ДНК вызывают значительный или незначительный риск тромбоза [22,23], что лежит в основе развития ПЭ и ее осложнений ОНМК.

Наиболее важными наследственными факторами, ассоциированными с тромбозами, являются F5 Leiden F5 (Coagulation factor V, rs6025) и F2 (Coagulation factor II, thrombin, rs1799963). Так, по данным литературы, носительство полиморфизма rs6025 F5 Leiden вызывает 20–25% изолированных тромботических событий и 40–45% случаев семейной тромбофилии, внутриутробной гибели плода [24,25]. В европейских популяциях Лейденская мутация встречается до 9%, гетерозиготное носительство минорного аллеля до 15%, в азиатских популяциях до 4,5% и очень редко в популяциях Африки [24, 25]. Проведенные многочисленные исследования и GWAS мета-анализ подтвердили достоверный вклад данного полиморфизма в развитие тяжелых форм ПЭ - синдрома HELLP и ОНМК [24, 25].



Мутация F2 (Coagulation factor II, thrombin, rs1799963) опосредует повышение уровня протромбина в плазме и в четыре раза увеличивает риск развития венозных тромбозов у гетерозиготных носителей [24, 26, 27]. Гетерозиготное носительство мутации G20210A также приводит к нарушению функции почек и повышению артериального давления, что характерно для ПЭ и ее осложнений, в том числе ОНМК [28, 29]. Частота носительства гетерозиготного генотипа F2 имеет частоту 1,3–4,5% в европейских популяциях [26].

F7 (Coagulation factor VII, rs6046) это трансмембранный гликопротеин, взаимодействующий с фактором свертывания крови (FVII/FVIIa). С участием тканевого фактора в контакте с плазмой на поверхности клетки образуется комплекс, который посредством протеолиза активируется до FVIIa и продуцирует активированный фактор X (FXa) и тромбин, что приводит к коагуляции. Носительство полиморфизма rs6046 гена FVII ассоциировано с развитием ПЭ и инсультов [30, 31].

Полиморфизм rs1799889 гена SERPINE1 (Serpin family E member 1) (ингибитор активатора плазминогена-1, PAI-1) связан с фибринолизом и достоверно ассоциирован с риском развития венозных тромбозов и ОНМК [32].

В ряде источников описана связь риска развития цереброваскулярных заболеваний и ОНМК с полиморфизмом гена ITGA2 (Integrin subunit alpha 2, rs1126643), кодирующим интегрин A2 (тромбоцитарный гликопротеин Ia) [23, 33]. Под влиянием этого рецептора происходит взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, что вызывает агрегацию тромбоцитов и образование тромба. Носительство полиморфизма rs1126643 вызывает повышенную склонность к агрегации тромбоцитов, что приводит к развитию тромбоза мозговых сосудов и инсульту [33].

Носительство полиморфизма rs1042580 гена тромбомодулина THBD (Thrombomodulin) способствует более низкому уровню экспрессии гена, за счет чего снижается продукция белка тромбомодулина. В европейских популяциях ассоциация rs1042580 полиморфизма с развитием тромбоза незначительна, но в популяциях Восточной Азии в соответствии с более высокой популяционной частотой полиморфизма rs1042580 гена THBD возможен генетический вклад в тромбозы и ОНМК на более высоком уровне [23, 34].

*Гены, ответственные за ангиогенез и эндотелиальную дисфункцию: PGF (rs12411), FLT1 (rs476961), KDR (rs2071559), ACE (rs4340).*

Известно, что нарушение функциональных свойств эндотелия является пусковым механизмом патогенеза ишемической болезни мозга, что приводит к изменению тонуса сосудистой стенки и прогрессированию патологического процесса [35].

Ряд исследований показали связь гестационных сосудистых заболеваний с носительством полиморфизмов генов факторов роста плаценты PGF (rs12411) и FLT1 (rs476961), отвечающих за ангиогенез и вазоконстрикцию [36, 37].

PGF (Placental growth factor, rs12411) важен для стимуляции роста, миграции и деления эндотелиальных клеток, играет значительную роль в регуляции развития сосудов и плацентации, роста и дифференцировки трофобластов, и, следовательно, в патологическом ангиогенезе [38–40].

Известно, что свободный PGF в первом триместре беременности снижается, а уровень FLT1 в кровотоке повышается при риске возникновения ПЭ по сравнению с нормально протекающей беременностью, что в последующем вызывает ангиогенез дисбаланса плаценты и приводит к ПЭ во втором или третьем триместре [41, 42]. Sorice R et al. (2012) провели исследование для 1812 европейских пациенток с ПЭ и выявили ассоциацию ряда полиморфизмов rs12411, rs1464547123, rs1399853427, rs1312670436 гена PGF с развитием ПЭ [43].

FLT1 (Fms related receptor tyrosine kinase 1, rs476961) является одним из важнейших факторов ангиогенеза, отвечающим за этиологию ПЭ, что подтверждено результатами исследования общегеномной ассоциации (GWAS) [44,45]. Этот ген отвечает за синтез белка, который экспрессируется плацентой и оказывает влияние на физиологию материнского кровообращения. Полиморфный транскрипт гена FLT1 связывается с VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и PGF (фактор роста плаценты), препятствуя связыванию этих белков с внутренней поверхностью сосудов, в конечном итоге приводит к повреждению эндотелия, вазоконстрикции и повышению АД в материнском кровообращении [44, 45].

Исследования гена KDR (Kinase insert domain receptor, rs2071559) заслуживают особого внимания, так как он отвечает за рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и задействован в фетальном и плацентарном ангиогенезе [46].



Исследование Nagy B et al. (2008) показало, что при носительстве полиморфизма rs2071559 риск развития синдрома HELLP ( $n = 71$ ) повышен по сравнению с контролем ( $n = 93$ ). Частота минорного аллеля составила 71% в группе HELLP и 54% в контрольной здоровой группе, неблагоприятный гомозиготный генотип также встречался чаще в группе HELLP, чем в контроле (45% против 22%). Результаты этого исследования показали значительную роль полиморфизма rs2071559 гена KDR в развитии синдрома HELLP и ОНМК при взаимодействии с факторами окружающей среды [47].

Полиморфизм rs4340 гена ACE (Angiotensin I converting enzyme) отвечает за повышенный уровень ACE в плазме крови и тем самым опосредует развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инсультов. Носительство неблагоприятного полиморфизма rs4340 гена ACE играет роль пускового механизма ишемической болезни мозга за счет нарушения тонуса сосудистой стенки и функций эндотелия, что является основой патогенеза ОНМК [35, 45].

*Гены иммунного ответа: TLR4 (rs4986790), PLEKHA1 (rs2281673), PLEKHG1 (rs9478812).*

Рецепторы TLRs (TLR4, Toll like receptor 4, rs4986790) это компоненты врожденной иммунной системы [48]. Van Rijn et al. (2008) провели исследование носительства вариантов toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) и гена NOD2 (регулятор апоптоза) у 344 женщин с ПЭ, из которых у 177 развился синдром HELLP и 113 женщин контрольной группы [49]. В группе с синдромом HELLP была выявлена наибольшая частота носительства неблагоприятного rs4986790 полиморфизма гена TLR-4 ( $OR = 4,1$ ;  $P < 0,05$ ). В группе с ПЭ выявлен высокий уровень TLR-4 и NOD2, который по сравнению с контролем увеличивает риск развития ПЭ в 6,9 раза ( $OR = 6,9$ ;  $P < 0,05$ ). Полученные результаты доказывают, что рецептор TLR-4 и иммунная система вовлечены в развитие синдрома HELLP и ПЭ [49].

По данным ряда проведенных метаанализов известно, что носительство неблагоприятного аллеля гена PLEKHA1 (Pleckstrin homology domain containing A1, rs2281673) повышает риск ишемического инсульта [50, 51] и тяжелой формы ПЭ с ранним началом ( $OR = 1,40$ ;  $P < 0,05$ ) [50-53].

Было выявлено, что полиморфизмы гена PLEKHG1 играют важную роль в регуляции артериального давления (АД), в частности, rs9478812 полиморфизм регулирует сайты связывания факто-

ров транскрипции GATA и HLF и может быть использован как ген предрасполагающий к развитию ПЭ [51, 53].

*Гены, регулирующие липидный обмен: APOE (rs7412), FTO (rs1421085), LPL (rs285).*

Важнейшими этиологическими факторами развития ПЭ являются аномальные липидные профили, связанные с перекисным окислением липидов. Липопротеинлипаза (LPL), аполипопротеин E (ApoE), ген ожирения (FTO) отвечают за липидный обмен и вносят существенный вклад в развитие ПЭ и ее осложнений [45, 54, 55].

Ген аполипопротеин E APOE (Apolipoprotein E, rs7412) участвует в транспорте и метаболизме липидов, представлен тремя аллелями  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$  и шестью генотипами [54, 55]. Наиболее высокую частоту встречаемости в европейских популяциях имеет аллель  $\epsilon 3$  (75%), аллели  $\epsilon 2$  и  $\epsilon 4$  являются менее распространенными с частотой 8% и 15%, соответственно. Преимущественно связывается с богатыми триглицеридами липопротеинами низкой и очень низкой плотности аллель  $\epsilon 4$ , другие изоформы имеют более высокое сродство к липопротеинам высокой плотности [55]. Носительство аллеля  $\epsilon 4$  увеличивает не только риск развития ОНМК в 2,5 раза ( $OR = 2,5$ ;  $P < 0,05$ ), но и ухудшает течение субарахноидальных кровоизлияний и черепно-мозговых травм [56, 57].

Метаанализ 13124 носителей неблагоприятного аллеля APOE  $\epsilon 4$  в США выявил увеличение риска внутримозгового кровоизлияния у белых пациентов ( $OR = 1,51$ ; 95% CI 1,23-1,85;  $P < 0,001$ ) и латиноамериканцев ( $OR = 1,14$ ; 95% CI, 1,03-1,28;  $P = 0,01$ ) [58]. Также известны данные об ассоциации аллеля C ( $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) с развитием ПЭ и ОНМК, тогда как носительство аллеля  $\epsilon 2$  снижает риск ПЭ ( $OR = 0,86$ ) и может рассматриваться как протективный аллель [58].

По данным GWAS исследований выявлена ассоциация полиморфизма гена FTO (alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase, rs1421085) с ПЭ, повышенным АД, ожирением, высоким индексом массы тела, диабетом 2 типа ( $OR = 1,11$ ;  $P < 0,05$ ) [44].

Фермент липопротеинлипаза (LPL, rs285) отвечает за метаболизм липопротеинов, регулирует уровень триглицеридов в плазме крови, дефицит его активности вызывает нарушения липидного обмена (гиперлипидемия, атеросклероз) и, в конечном итоге, может привести к развитию инфаркта миокарда, инсульта. Однако для большинства популяций по данным метаанализа носительство



минорного аллеля rs285 полиморфизма является протективным генетическим маркером риска развития ОНМК при ПЭ [59].

Гены, GWAS ассоциированные с ПЭ в казахской популяции: MECOM (rs419076), SH2B3 (rs3184504), ZNF831 (rs259983, rs6015450), ATP2B1 (rs1458038).

В рамках 7 рамочной программы Европейской Комиссии (грантовое соглашение №. 282540) по проекту «Генетические исследования преэклампсии в популяциях Центральной Азии и Европы» проведено GWAS исследование ПЭ в казахской популяции и оценка связи 11 796 347 вариантов последовательностей с ПЭ, из них 7 219 случаев заболевания в Европе, 2296 случаев в Центральной Азии и 157 719 случаев контроля [44, 60].

Результаты проведенного геномного анализа выявили ассоциативные связи с ПЭ полиморфизмов: rs1421085 гена FTO ( $P=1,2 \times 10^{-9}$ , OR=1,11, 95% CI: 1,07-1,15), rs259983 гена ZNF831 ( $P=2,9 \times 10^{-10}$ , OR = 1,17, 95% CI: 1,11-1,23), что подтверждает данные крупных мета-анализов по их ассоциации с артериальным давлением [44, 61, 62].

Также были выявлены еще три полиморфизма в локусах АД - (MECOM / 3q26, ATP2B1/4q21 и SH2B3/12q24) ( $P=1,2-1,7 \times 10^{-8}$ ) [63]. Наиболее значимая связь была обнаружена для rs16998073 в локусе ATP2B1 ( $P=8,8 \times 10^{-8}$ ), за которым следует rs6015450 в локусе ZNF831 ( $P=4,8 \times 10^{-7}$ ), затем rs3184504 миссенс-вариант в гене SH2B3 ( $P=5,3 \times 10^{-7}$ ) и rs419076 в гене MECOM ( $P=7,7 \times 10^{-6}$ ), которые ассоциированы с ПЭ.

### Обсуждение

По мировым базам данных проанализированы современные сведения о генетической обусловленности ОНМК при беременности, осложненной ПЭ. Анализ современной научной литературы показал, что до настоящего времени ОНМК при беременности представляют особую проблему, так как не существует единого мнения в правильности использования существующей терминологии, методах диагностики и лечения, не описан патогенез и генетические аспекты ОНМК при беременности. В Республике Казахстан и во всех странах мира сохраняются высокие риски гестационно обусловленного ОНМК. Считается доказанным тот факт, что ПЭ при беременности повышает риск церебральных нарушений у матери по типу острого или хронического нарушения материнского мозгового кровообращения, что является одной из основных акушерских причин материнской заболеваемости и смертности.

Многими исследованиями доказано, что индивидуальная восприимчивость к ПЭ и ее тромботическим заболеваниям, включая венозную тромбоземболию, ишемический и геморрагический инсульт зависит от генетической предрасположенности в дополнение к образу жизни.

Для поиска значимых полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушениями мозгового кровообращения при беременности, осложненной ПЭ, проанализированы доступные публичные базы данных и проведенный информационный анализ показал отсутствие полногеномных GWAS исследований, посвященных поиску генетических ассоциаций с развитием ОНМК при преэкламптической беременности, что объясняется невозможностью собрать достаточную выборку при условии однородности этнического состава обследуемых.

Следует отметить, что результаты GWAS мета-анализов подвергаются сомнению, в силу недостаточного размера исследуемых выборок или неадекватного контроля качества генотипирования, кроме того большинство крупных опубликованных генетических исследований при ПЭ были проведены у женщин европейского происхождения и не могут быть использованы в азиатских популяциях.

Важная составляющая поиска генетической компоненты любого мультифакторного заболевания, каковым являются ПЭ и ОНМК, это – обязательное проведение репликативных исследований генетических маркеров, выявленных в GWAS или полногеномном анализе сцепления, на независимых популяционных выборках. Проблема заключается в том, что устойчивые сочетания генетических вариантов полиморфизмов, лежащих в основе развития ПЭ и ОНМК, формируются в контексте структуры генофонда и неравновесия по сцеплению, сложившихся в каждой конкретной этнической популяции в ходе действия микроэволюционных факторов.

Планируемое нами исследование по поиску ассоциаций неблагоприятных генетических полиморфизмов с ПЭ и ее цереброваскулярными осложнениями в группе женщин с ОНМК при преэкламптической беременности, позволит предложить значимые генетические маркеры прогнозирования этих зачастую летальных осложнений беременности. Своевременное генетическое консультирование и предсимптомное молекулярно-генетическое тестирование на значимые полиморфизмы, ассоциированные с ПЭ



и ОНМК, позволит сыграть важную роль в профилактике тромбофилии, предупредить развитие ПЭ и ОНМК, тем самым сохранить жизнь матери и ребенку.

Работа выполнена в рамках научно-технической программы «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан», OR12165486, ID NCT05121415.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. // *Nutr Rev.* – 2013. – Vol. 71. Suppl 1. – 18-25.
2. Villar J., Say L., Gulmezoglu A. M. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. / In: Critchly, H.; MacLean, A.; Poston, L.; Walker, J., editors. *Pre-eclampsia.* // RCOG Press; London. – 2003. – 189-207.
3. Brown D.W., Dueker N., Jamieson D.J. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the stroke prevention in young women study. // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – No. 4. – 1055-1059.
4. Tate J., Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. // *Womens Health (Lond. Engl).* – 2011. – Vol. 7 (3). – 363-74.
5. Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G. Stroke in pregnancy and the puerperium. // *Postgrad Med. J.* – 2008. – Vol.84 (991). – 238-45.
6. [Electronic resource] URL: [https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=118&slug=-94&cat\\_id=3&lang=ru](https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=118&slug=-94&cat_id=3&lang=ru).
7. Tang C-H., Wu C-S., Lee T-H. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (4):1162-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540880
8. Арустамян Р.Р., Адамян Л.В., Шифман Е.М., Коньшева О.В., Дорошенко и др. Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу во время беременности, родов и в послеродовом периоде. // *Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal.* – 2017. – Vol. 23 (5). doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-5-242-247 [Arustamyanyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M., Konyshcheva O.V., Doroshenko i dr. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashheniya po ishemicheskomu tipu vo vremya beremennosti, rodov i v poslerodovom periode. // *Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal.* – 2017. – Vol. 23 (5). doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-5-242-247. In Russian]
9. Kamel H., Navi B.B., Sriram N. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — №370. — 1307-1315. doi: 10.1056/NEJMoa1311485.
10. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. Stroke Risk Factors Unique to Women. // *Stroke.* — 2018. — №49 (3). — 518-523. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018415.
11. Li Y.Y., Gao W., Pang S.S. TAP1 I333V gene polymorphism and type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis of 2248 cases. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 18. – 929-937. doi.org/10.1111/jcmm.12244.
12. Glessner J.T., Bick A.G., Ito K. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 115. – 884-896. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304458.
13. Zhou L.P., Yao F., Luan H. CYP3A4\*1B polymorphism and cancer risk: A HuGE review and meta-analysis. // *Tumour Biol.* – 2013. – Vol. 34. – 649-660. doi.org/10.1007/s13277-012-0592-z.
14. Wason J.M., Dudbridge F.A. General framework for two-stage analysis of genome-wide association studies and its application to case-control studies. // *Am J Hum Genet.* – 2012. – 90(5) – 760-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.007.
15. Pecanka J., Jonker M.A., International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Zoltan Bochdanovits, Aad W. Van Der Vaart, A powerful and efficient two-stage method for detecting gene-to-gene interactions in GWAS. // *Biostatistics.* – 2017 - Volume 18, Issue 3. – 477-494. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxw060>.
16. [Electronic resource] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
17. [Electronic resource] URL: <http://asia.ensembl.org/index.html>.
18. [Electronic resource] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>.



19. [Electronic resource] URL: <http://www.genome.gov>.
20. [Electronic resource] URL: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>.
21. [Electronic resource] URL: <http://www.1000genomes.org>.
22. Reitsma P.H. Genetics in thrombophilia. An update. // *Hämostaseologie*. – 2015. – Vol.35. – 47–51.
23. Yapijakis C., Serefoglou Z., Nixon A.M. Prevalence of thrombosis-related DNA polymorphisms in a healthy Greek population. // *In Vivo*. – 2012. – Vol. 26. – 1095–1102.
24. Bauduer F. and Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylene tetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. // *Mol. Genet. Metab.* – 2005. – Vol. 86 – 91– 99.
25. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. // *Archives Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol.1. – N. 3. – 671–679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.
26. Rodger M.A., Betancourt M.T. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7.
27. Ozdemir O., Yenicesu G. I., Silan F. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2012. – Vol. 16. – 279–286.
28. Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(5). – 488–494.
29. Valenzuela F.J., Perez-Sepulveda A., Torres M.J. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. // *J. Pregnancy*. – 2012. – Vol. 2012632732. doi: 10.1155/2012/632732.
30. Mashayekhi A, Ghasemi E. Coagulation Factor VII: Genetic, Molecular, and Clinical Characteristics. // *Trends in Med Sci*. – 2022. – 2(1). – e128397. doi: 10.5812/tms-128397.
31. Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. // *Best Pract. & Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25(4) – 405–417. PMID 21429808.
32. Qiang Z., YunRui J., XueMei L., XingQiao P., Na P., JiFang S., Mingfang X. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review // *Vasa*. – 2020. – 49:2. – 141–146. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839141>.
33. Джумашева Р.Т. Генетические аспекты ишемического инсульта. // *Вестник КазНМУ*. – 2013. – №4 (1). [Dzhumasheva R.T. Geneticheskie aspekty` ishemicheskogo insul'ta. // *Vestnik KazNMU*. – 2013. – #4 (1). In Russian]
34. Cole J.W., Xu H., Ryan K., Jaworek T., Dueker N., McArdle P., et.al. Genetics of the thrombomodulin-endothelial cell protein C receptor system and the risk of early-onset ischemic stroke. // *PLoS One*. – 2018. – 13(11). – e0206554. doi: 10.1371/journal.pone.0206554.
35. Mol B.W., Roberts C.T., Thangaratinam S. Pre-eclampsia. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10022). – 999–1011
36. Cheng D., Hao Y., Zhou W. Vascular endothelial growth factor +936C/T, -634G/C, -2578C/A, and -1154G/A polymorphisms with risk of preeclampsia: a meta-analysis. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(11). – e78173.
37. Laresgoiti-Furuya M., Kurasawa K., Nagahama K. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. // *J Pregnancy*. – 2011. – Vol. 2011:123717. doi: 10.1155/2011/123717.
38. Gomez-Lopez N., Olson D.M. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. // *Hum. Reprod. Update*. – 2010. – Vol. 16(5). – 510–524.
39. Dewerchin M., Carmeliet P. PIGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a011056
40. Aasa K.L., Zavan B., Luna R.L. Placental growth factor influences maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in mice. // *Biol. Reprod.* – 2015. – Vol. 92(2). – 44. doi: 10.1095/biolreprod.114.124677.
41. Haram K., Mortensen J.H., Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. // *J. Pregnancy*. – 2014. – Vol. 2014. – 910751. doi: 10.1155/2014/910751.
42. Kurtoglu E., Avci B., Kokcu A. Serum VEGF and PGF may be significant markers in prediction of severity of preeclampsia. // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29(12). – 1987–92. doi: 10.3109/14767058.2015.1072157.



43. Sorice R., Ruggiero D., Nutile T. Genetic and environmental factors influencing the Placental Growth Factor (PGF) variation in Two Populations. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(8). – e42537. doi: 10.1371/journal.pone.0042537
44. Steinhorsdottir V., McGinnis R., Williams N. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11. – 5976. doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6.
45. Gray K.J., Saxena R., Karumanchi S.A. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near, a gene involved in the regulation of angiogenesis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 218. – 1-8.
46. Lee H.H., Hong S.H., Shin S. Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol.93. – 1244–1247.
47. Nagy B., Savli H., Molvarec A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analyses. // *Clinica. Chimica. Acta.* – 2008. – Vol. 389(1-2). – 126–131.
48. Yeon M.K., Romero R., Seo Y.O. Toll-like receptor 4: a potential link between “danger signals,” the innate immune system, and preeclampsia. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 193(3). – 921.e1–921.e8.
49. Van Rijn B.B., Franx A., Steegers E.A.P., et al. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome. // *PLoS ONE*. – 2008. – 3(4). – e1865.
50. Kilarski L.L., Achterberg S., Devan W.J., Traylor M., Malik R., Lindgren A., Pare G., Sharma P., et.al. Meta-analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12. // *Neurology*. – 2014. – 83(8). – 678-85. doi: 10.1212/WNL.0000000000000707.
51. Gray K.J., Kovacheva V.P. Gene-Centric Analysis of Preeclampsia Identifies Maternal Association at PLEKHG1. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72(2). – 408-416. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.117.10688.
52. Hachiya T., Kamatani Y., Takahash A. Genetic Predisposition to Ischemic Stroke A Polygenic Risk Score. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72(2). – 408-416. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014506.
53. Franceschini N., Fox E., Zhang Z. Genome-wide association analysis of blood-pressure traits in African-ancestry individuals reveals common associated genes in African and non-African populations. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol.5;93(3). – 545–54.
54. Balcerzyk A., Zak I., Niemiec P. APOE gene epsilon polymorphism does not determine predisposition to ischemic stroke in children. // *Pediatr Neurol.* – 2010. – Vol. 43. – 25–8.
55. Braga L.W., Borigato E.V., Speck-Martins C.E. Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy. // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2010. – Vol. 52. – 666–71.
56. Xin X.Y., Song Y.Y., Ma J.F. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 124. – 619–24.
57. Lanterna L.A., Biroli F. Significance of apolipoprotein E in subarachnoid hemorrhage: neuronal injury, repair, and therapeutic perspectives--a review. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 18. – 116–23.
58. Marini S., Crawford K. Association of Apolipoprotein E With Intracerebral Hemorrhage Risk by Race/Ethnicity. A Meta-analysis. // *JAMA Neurol.* – 2019. – Vol. 76(4). – 480-491. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4519
59. Nejati M., Atlasi M.A., Karimian M. Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis. // *Iran J Basic Med Sci.* – 2018. – Vol. 21(7). – 701–708. doi: 10.22038/IJBMS.2018.29009.7001.
60. McGinnis R. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49. – 1255–1260.
61. Feitosa M.F. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcoholinteraction in up to 570K individuals across multiple ancestries. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – e0198166.
62. Sung Y.J. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 102. – 375–400.
63. Evangelou E. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. // *Nat. Genet.* – 2018. – Vol. 50. – 1412–1425.



Г.С. Святова (проф. м.ф.д.), Г.М. Березина (доцент, б.ф.д.), А.В. Мұртазалиева, Г.Г. Оразбаева (PhD),  
А.Т. Терлікбаева (м.ф.к.), М. С. Есет

«Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан

## ПРЕЭКЛАМПСИЯДАҒЫ ЖЕДЕЛ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРЛЫҚ БҰЗЫЛУЫНЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Преэклампсиядағы жедел цереброваскулярлық бұзылуының пайда болуының патогенезі түпкілікті анықталған жоқ. Эндотелий жасушаларының плацентациясы мен дисфункциясына қан тамырларының қалыптан тыс реакциясы әртүрлі органдарда вазоспазмы бар тамырлардың тонусының тұрақсыздығына және микротромбтар түзу үшін коагуляция жүйесінің белсендірілуіне және соның салдарынан көптеген органдарда ишемиялық зақымданудың пайда болуына әкеледі деп болжануда. Преэклампсиядағы жедел цереброваскулярлық бұзылуының дамуының генетикалық шарты жеткіліксіз сипатталған. Жүктілік кезінде ишемиялық инсульттің дамуын анықтайтын гендердің немесе гендік мутациялардың нақты полиморфты нұсқаларын анықтау және оның дамуы туралы болжам алгоритмін жасау әлі мүмкін болмады. Преэклампсияның жедел цереброваскулярлық бұзылуының генетикалық қауіп факторларын зерттеуге байланысты барлық зерттеулер жүктілікке, преэклампсияның болуына байланысты емес әртүрлі популяцияларда преэклампсияның жедел цереброваскулярлық бұзылуының дамуы бойынша жүргізілді және олардың дамуына аурудың патогенезінің әртүрлі буындарын анықтайтын көптеген гендер қатысатынын көрсетеді. Преэклампсия жиілігі әлемдегі ең төменгі көрсеткіштердің бірі болып табылатын Еуропалық тектегі адамдарда жедел цереброваскулярлық бұзылуының туралы жарияланған бірқатар ірі генетикалық зерттеулер жүргізілді. Сондықтан қазақтардың Орталық Азиялық популяциясындағы преэклампсия жанындағы жедел цереброваскулярлық бұзылуының генетикалық бірлестіктерін іздеудің геномдық зерттеулері өзекті болып табылады.

**Негізгі сөздер:** жедел цереброваскулярлық бұзылуы, преэклампсия, гендік полиморфизмдер.

G.S. Svyatova (Prof., D.Med.Sci.), G.M. Berezina (Assoc.Prof., D.Biol.Sci.), A.V. Murtazalieva, G.G. Urazbaeva (PhD),  
A.T. Terlikbaeva (Cand.Med.Sci.), M.S. Eset

JSC «Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology», Almaty, Republic of Kazakhstan

## GENETICS OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN PREECLAMPSIA: LITERARY REVIEW

The pathogenesis of acute cerebrovascular accident in preeclampsia has not been definitively established. It is assumed that an abnormal vascular response to placentation and dysfunction of endothelial cells leads to instability of vascular tone with vascular spasm in various organs and activation of the coagulation system with the formation of microthrombs and, as a consequence, to the occurrence of ischemic damage in many organs. The genetic conditionality of the development of acute cerebrovascular accident in preeclampsia is insufficiently described. It has not yet been possible to identify specific polymorphic variants of genes or gene mutations that determine the development of ischemic stroke during pregnancy, and to develop an algorithm for predicting its development. All studies related to the study of genetic risk factors for acute cerebrovascular accident in preeclampsia have been conducted on the development of acute cerebrovascular accident in various populations without connection with pregnancy, the presence of preeclampsia and show that a large number of genes are involved in their development, determining various links in the pathogenesis of the disease. A number of large published genetic studies of acute cerebrovascular accident have been conducted in people of European origin, where the frequency of preeclampsia is one of the lowest in the world. Therefore, genomic studies of the search for genetic associations of acute cerebrovascular accident in preeclampsia in the Central Asian population of Kazakhs are relevant.

**Keywords:** acute cerebrovascular accident, preeclampsia, gene polymorphisms.



УДК 616.831-002.3

DOI: 10.53498/24094498\_2023\_2\_49

А.Я. Будник

Казенное государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Экибастузская городская больница», г. Экибастуз, Казахстан

## АБСЦЕССЫ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СРАВНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЦИЙ

Абсцесс ствола головного мозга – нечастое, но потенциально фатальное заболевание. В литературе не удастся найти информацию о эпидемиологических и этиологических особенностях абсцессов ствола головного мозга. Не существует и консенсуса о предпочтительном методе хирургического лечения. Автором выполнен систематический обзор литературы с целью ответить на вопросы:

1. Каковы эпидемиологические и этиологические особенности абсцессов ствола головного мозга по сравнению с абсцессами головного мозга вообще?
2. Пациенты с абсцессами какого минимального диаметра могут быть рассмотрены как кандидаты на хирургическое лечение?
3. Какова эффективность различных хирургических методов в лечении абсцессов ствола головного мозга?

В то время как абсцессы ствола головного мозга могут иметь эпидемиологические и этиологические отличия, следует с осторожностью относиться к данным наблюдениям ввиду малого размера выборки в данной работе.

Абсцессы ствола с минимальным диаметром 15 мм могут быть безопасно прооперированы. Микрохирургическое и стереотаксическое дренирование, а также тотальная резекция приводят к сходным функциональным результатам.

**Ключевые слова:** абсцесс ствола, хирургическое лечение, стереотаксис, этиология.

### Введение

Абсцессы ствола головного мозга встречаются нечасто, однако, могут приводить к гибели пациента [1-4]. В то время как точная частота их встречаемости неизвестна, по некоторым оценкам, абсцессы ствола составляют около 1% от всех интракраниальных абсцессов [5, 6].

Научная литература, посвященная абсцессам ствола, скудна и, большей частью, представляет из себя описания клинических случаев и несистематические обзоры литературы.

Также не удастся найти в литературе информацию об эпидемиологических и этиологических особенностях абсцессов ствола головного мозга, однако, такая информация имеет потенциальную клиническую ценность. Не существует также и утвержденных клинических рекомендаций и консенсуса о хирургическом лечении этой подгруппы абсцессов центральной нервной системы.

Авторами был проведен систематический обзор литературы с целью получить ответы на следующие вопросы:

1. Каковы эпидемиологические и этиологические особенности абсцессов ствола головного мозга по сравнению с абсцессами головного мозга вообще?
2. Пациенты с абсцессами какого минимального диаметра могут быть рассмотрены как кандидаты на хирургическое лечение?
3. Какова эффективность различных хирургических методов в лечении абсцессов ствола головного мозга?

### Материалы и методы

Был выполнен поиск по трем базам научных данных (PubMed, Google Scholar, BASE) в соответствии с гайдлайнами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [7].



Поисковые запросы для каждой из баз данных указаны в таблице 1. Все идентифицированные таким образом публикации на английском и русском языках с 1960 года по 16 апреля 2023 года

были включены в обзор. Личная оффлайн коллекция автора также была просмотрена на предмет дополнительных работ.

Таблица 1

PubMed	Google Scholar	BASE
(((brainstem[MeSH Terms]) OR (brain stem[MeSH Terms]) OR (pontine[MeSH Terms]) OR (medulla[MeSH Terms]) OR (midbrain[MeSH Terms])) AND ((abscess[MeSH Terms]) AND ((surgery[MeSH Terms]) OR (puncture[MeSH Terms]) OR (drainage[MeSH Terms]))) OR (((brainstem[Title/Abstract]) OR (brain stem[Title/Abstract]) OR (pontine[Title/Abstract]) OR (medulla[Title/Abstract]) OR (midbrain[Title/Abstract])) AND ((abscess[Title/Abstract]) AND ((surgery[Title/Abstract]) OR (puncture[Title/Abstract]) OR (drainage[Title/Abstract]) OR (stereotactic[Title/Abstract]) OR (aspiration[Title/Abstract])))	allintitle: abscess brainstem OR pons OR medulla OR midbrain	brainstem AND abscess AND (surgery OR puncture OR drainage OR stereotactic OR aspiration) doctype:(1* 7 F) year:[1960 TO 2023]

Критерии включения и исключения изложены в таблице 2.

Таблица 2

Критерии включения	Критерии исключения
Описание случая хирургического лечения абсцесса ствола головного мозга.	Абстракт не найден онлайн либо в оффлайн-коллекции авторов; Случай хирургического лечения абсцесса ствола головного мозга не описан; Ветеринарный случай; Статья не найдена в английском либо русском варианте; Абсцесс преимущественно расположен вне ствола головного мозга; Очаг не является истинным абсцессом (напр., туберкулёма, гематома и т.п.); Нет описания клинического статуса пациента.

Процесс селекции статей суммирован в рисунке 1.

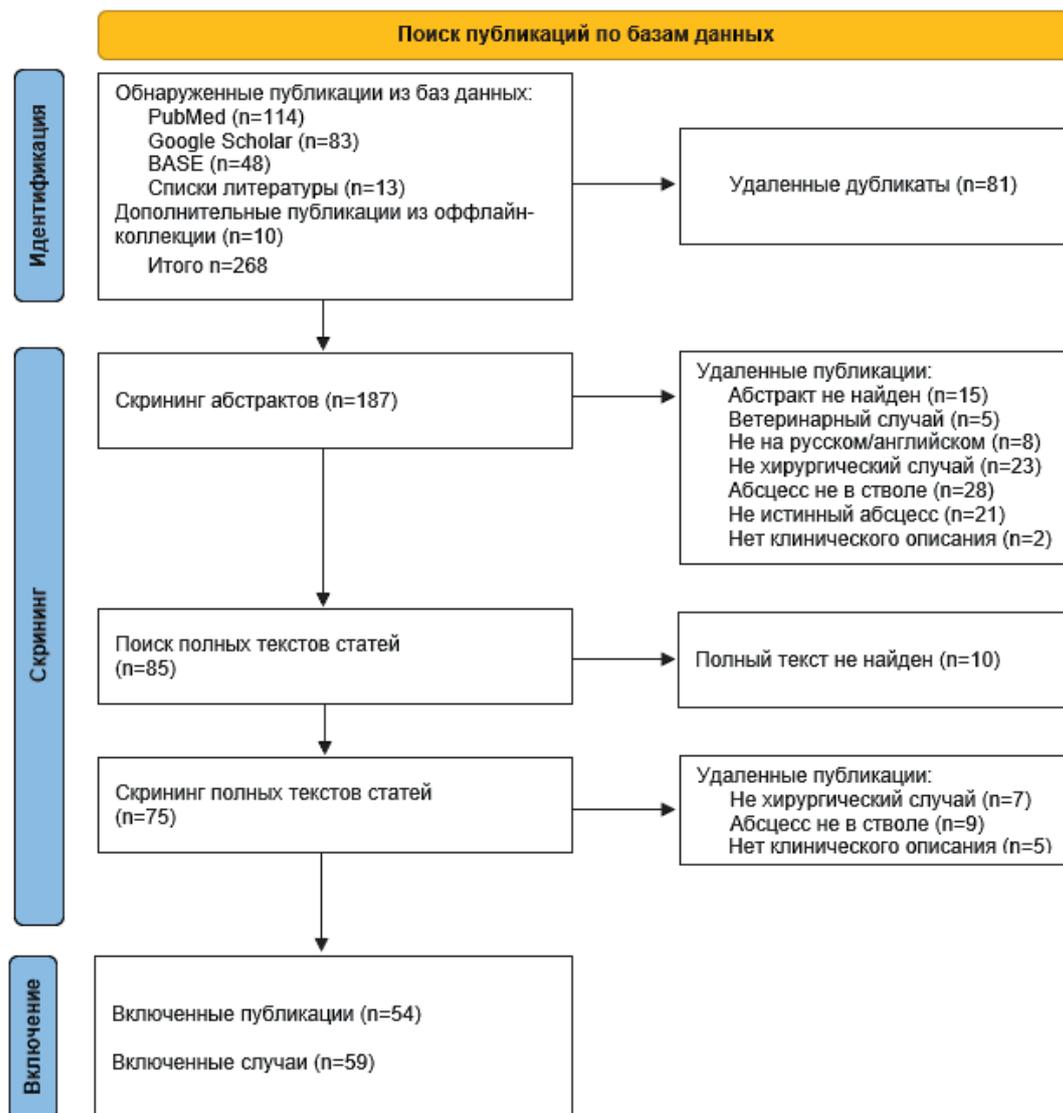


Рисунок 1 - Процесс селекции статей

Из полученной выборки статей была собрана следующая информация: возраст, пол, локализация абсцесса, наибольший диаметр абсцесса, хирургический метод, доступ, количество реопераций, объем дренированного гноя, клинический исход.

Эпидемиологические и этиологические характеристики пациентов были суммированы; было выполнено их сравнение с данными литературы.

В качестве первичного исхода был выбран послеоперационный функциональный статус. Он был интерпретирован как отличный (нет неврологического дефицита либо минимальный дефицит, не препятствующий ежедневной активности), удовлетворительный (умеренный неврологический дефицит со значимым нарушением

ежедневной активности, но без потери способности самостоятельно передвигаться), или неудовлетворительный (пациент не может передвигаться самостоятельно). Использование одной из шкал функциональных исходов (например, модифицированной шкалы Рэнкина) не представлялось возможным, так как многие из статей, включенных в обзор, не содержали достаточно детального описания клинического статуса пациента.

Автору не удалось обнаружить случаи, закончившиеся летально.

В связи с малым количеством случаев статистический анализ не проводился.

Главным источником систематических ошибок являлась интерпретация автором послеоперационного функционального статуса.



## Результаты и обсуждение

Выборка статей включила 59 случаев.

Эпидемиологические характеристики выборки, а также локализация и диаметр абсцессов суммированы в таблице 3.

Таблица 3

Возраст, годы	Пол	Локализация	Наибольший диаметр, мм
Медиана: 26 Среднее: 29.6 (0.67-69) Из них детей: 22 (37.3%)	Мужчины: 20 Женщины: 36 Соотношение М:Ж=1:1.8	Средний мозг 14 (23.7%) Мост 47 (79.7%) Продолговатый мозг 12 (20.3%)	Медиана 22 Среднее 25.7 (15-50)

В отличие от абсцессов головного мозга вообще, где наблюдается преобладание мужского пола, в настоящей выборке случаев преобладали женщины (М:Ж=1:1.8).

Средний возраст пациентов с абсцессами ствола в данном обзоре был несколько меньше (29,6 лет) чем средний возраст пациентов с абсцессами головного мозга вообще (34 года) по данным литературы [8].

По данным литературы, среди этой довольно редкой подгруппы абсцессов головного мозга по частоте преобладают абсцессы моста; средний мозг является вторым по частоте местом, а абсцессы продолговатого мозга встречаются наиболее редко [9,10]. Это распределение локализаций справедливо и для настоящего обзора.

Этиология абсцессов суммирована на рисунке 2.

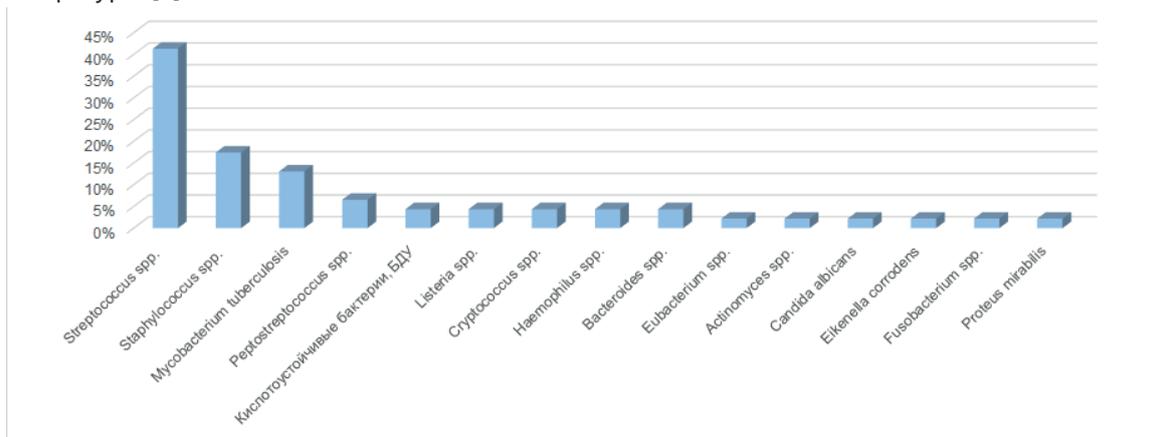


Рисунок 2 – Этиология абсцессов ствола головного мозга

Инфекционный агент (или их сочетание) был идентифицирован в 77,9%, что несколько выше, чем соответствующий процент для абсцессов головного мозга (68%), выявленный в мета-анализе, проведенном Brouwer и соавт. в 2014 году [8]. Это может быть связано с тем, что в настоящий обзор включены только хирургические случаи.

В 10,9% положительных культур высевалось несколько возбудителей, что ниже, чем было идентифицировано в упомянутом выше мета-анализе (23%) [8]. Это может быть объяснено как большой разницей размера выборок (n), так и техникой забора материала, способами бактериологических посевов и т.д.

Этиологическое распределение, в целом, сходно с таковым абсцессов головного мозга, где наиболее частыми возбудителями также являются

стрептококки и стафилококки [8]. Это может указывать на преимущественно гематогенный и контактный пути проникновения возбудителей в ствол головного мозга [3].

Обращает на себя внимание тот факт, что в настоящем обзоре довольно распространенной этиологией являлась туберкулёзная палочка (13%), тогда как в мета-анализе Brouwer и соавт. (2014) такая доля составила 0,7% [8]. При этом в проанализированных автором публикациях не обнаружено указаний на иммунокомпромированный статус таких пациентов. Большинство таких случаев были выявлены в эндемичных по туберкулезу странах (Индия, Китай).

В настоящее время не выработаны единые показания для операции. Некоторые авторы указывают, что, помимо клинических показаний, важно



также то, чтобы абсцесс достигал диаметра 2 см или более [3, 9]. Однако, очевидно, что даже очаги меньшего размера в таком компактном месте как ствол мозга могут приводить к значимому масс-эффекту и серьезному неврологическому дефициту. В литературе обнаружено пять случаев хирургического лечения (стереотаксис и микро-

хирургическое дренирование) абсцессов ствола мозга с диаметром 15-18 мм; были достигнуты удовлетворительные и отличные функциональные результаты [11-15].

Обзор хирургических методов представлен в таблице 4.

Таблица 4

	<b>Стереотаксическая аспирация/биопсия</b>	<b>Микрохирургическое дренирование</b>	<b>Тотальная резекция</b>
n	24 (40.7%)	27 (45.7%)	8 (13.6%)
Случаи с выявленной этиологией, n	20 (83.3%)	17 (62.9%)	8 (100%)
Послеоперационный функциональный статус	Отличный 11 (45.83%) Удовлетворительный 10 (41.67%) Неудовлетворительный 3 (12.5%)	Отличный 13 (48.2%) Удовлетворительный 12 (44.4%) Неудовлетворительный 0 Не указано 2 (7.4%)	Отличный 4 (50%) Удовлетворительный 3 (37.5%) Неудовлетворительный 1 (12.5%)
Реоперации, n	4 (16.7%)	5 (18.5%)	0
Объем дренированного гноя, мл	медиана 4, среднее 5.3 (1-15)	медиана 4, среднее 7.41 (0.5-40)	медиана 5, среднее 5.7 (2-10)
Наибольший диаметр абсцесса, мм	медиана 22, с реднее 24.5 (15-34)	медиана 24, среднее 26.8 (15-43)	медиана 21, среднее 28 (20-50)

Самым часто применяемым методом в нашем обзоре было микрохирургическое дренирование. Очевидно, что прямой визуальный контроль способствует минимизации повреждения мелких неврологических и васкулярных структур в зоне операции [16-20].

Важным недостатком открытого вмешательства является его инвазивность, что может быть препятствием для операции, если пациент находится в критическом состоянии. Еще один важный потенциальный недостаток – возможность рецидива.

Вторым по частоте методом хирургического вмешательства была стереотаксическая аспирация. Этот метод менее инвазивен и может быть выполнен под местной анестезией, в том числе на пациентах в критическом состоянии [21, 22]. Потенциальным недостатком этого метода,

как и в случае с микрохирургическим дренированием, является возможность рецидива.

Третьим по частоте методом в настоящем обзоре явилась тотальная резекция. Этот метод был рекомендован в литературе для хирургии туберкулезных абсцессов. Гистологическое подтверждение туберкулеза – один из критериев диагноза истинного туберкулезного абсцесса головного мозга [23].

Несмотря на то, что тотальная резекция описывалась в литературе гораздо реже, чем микрохирургическое и стереотаксическое дренирование, этот метод минимизирует риск рецидива. Очевидный потенциальный недостаток этого метода – его высокая инвазивность. Единственный случай послеоперационного ухудшения после тотальной резекции абсцесса был описан в работе 1974 года Danziger и соавт., тогда как более поздние рабо-



ты показали удовлетворительные и отличные результаты [24, 25, 26].

### Выводы

Абсцессы ствола головного мозга – редкая и опасная подгруппа абсцессов центральной нервной системы. Эпидемиологические характеристики пациентов с этими образованиями, в целом, сходны с таковыми абсцессов головного мозга вообще, однако, могут иметь особенности в половом и возрастном соотношениях.

Инфекционная этиология абсцессов ствола головного мозга также может иметь некоторые отличия от этиологии абсцессов головного мозга. Возможные особенности следует рассматривать с осторожностью ввиду малого размера выборки.

Абсцессы ствола с диаметром 15 мм и более могут быть безопасно дренированы с помощью микрохирургической техники либо стереотаксиса.

Микрохирургическое и стереотаксическое дренирование, а также тотальная резекция показали, в целом, хорошие функциональные результаты. Все три метода позволяют в большинстве случаев идентифицировать инфекционный агент. Такие характеристики как объем дренированного

гноя и наибольший размер абсцесса также были сходными для всех трех методов.

Тотальная резекция выделяется нулевой частотой реопераций и стопроцентным выявлением этиологии, чему, вероятно, способствует резекция капсулы; однако, этот метод довольно редко был использован для хирургии ствола.

Микрохирургическое дренирование и стереотаксис достаточно малоинвазивны, относительно безопасны для пациента и приводят к хорошим исходам, что делает их предпочтительными опциями для хирургического лечения абсцессов ствола головного мозга. Однако, в тех случаях, когда пациент достаточно стабилен, гистологическое или бактериологическое подтверждение диагноза имеет особую важность, а также высок риск рецидива (например, при туберкулезных абсцессах), тотальная резекция может быть рассмотрена как приоритетная хирургическая опция.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antkowiak L., Putz M., Mandera M. Clinical features, microbiology, and management of pediatric brainstem abscess // *Child's Nervous System*. – 2020. - 36(12). - 2919-2926.
2. Mandapat A.L., Eddleman C.S., Bissonnette M.L., Batjer H.H., Zembower T.R. Idiopathic pontine *Streptococcus salivarius* abscess in an immunocompetent patient: Management lessons through case illustration and literature review // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2011. - 43(11-12). - 837-847. doi:10.3109/00365548.2011.593544.
3. Suzer T., Coskun E., Cirak B., Yagci B., Tahta K. Brain stem abscesses in childhood // *Child's Nervous System*. – 2005. - 21(1). - 27-31. doi:10.1007/s00381-004-1024-1.
4. Muranovs P., Gillon C., Norris J. Medullary abscess: a rare clinical presentation // *BMJ Case Reports*. – 2020. - 13(3). - e233286. doi:10.1136/bcr-2019-233286.
5. Russell J.A., Shaw M.D. Chronic abscess of the brain stem // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1977. - 40(7). - 625-629. doi:10.1136/jnnp.40.7.625.
6. Danziger J., Allen K.L., Bloch S. Brain-stem abscess in childhood. Case report // *Journal of Neurology*. – 1974. – 40. - 391-393.
7. Vangilder J.C., Lesser R.A. Pontine abscess: survival following surgical drainage Case report // *J Neurosurg*. – 1974. - 40(5).
8. Brouwer M. C., Coutinho J. M., van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis // *Neurology*. – 2014. - 82(9). – 806-813. doi:10.1212/wnl.000000000000172.
9. Ruelle A., Zerbi D., Zuccarello M., Andrioli G. Brain stem abscess treated successfully by medical therapy // *Neurosurgery*. – 1991. – 742. doi:10.1097/00006123-199105000-00020.
10. Bouillot F.P., Regis J. Management of brain stem abscess // *British Journal of Neurosurgery*. – 2001. - 15(1). - 57-62. doi:10.1080/026886901300004120.



11. Imai H., Ono N., Zama A., Tamura M. Diagnosis and Treatment of Brainstem Abscess Using Magnetic Resonance Imaging and Microsurgical Aspiration—Case Report // *Neurologia medico-chirurgica*. – 1995. – 35(3). – 160-164.
12. Medina-Flores R., Germanwala A., Molina J.T., Meltzer C.C., Wiley C.A. October 2003: a 59-year-old woman with sudden onset of diplopia. Listerial rhombencephalitis // *Brain Pathology*. – 2004. – 14(2). – 225-226. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00100.x.
13. Martinez S.A., Mendelsohn D.B., Ginsburg M.I., Steele J.R., Mickey B., Roland P. Brain stem abscess with direct extension through the internal auditory canal // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 1999. – 121(4). – 474-475. doi:10.1016/S0194-5998(99)70240-8.
14. Wiswell W., McGuire M. A Rare Case of a Medulla Oblongata Brain Abscess in a 23-Month-Old Child // *Pediatric Emergency Care and Medicine Open Access*. – 2019. – 4(1). – 01.
15. Kniss M.S., Sivakumar K. Solitary pyogenic abscess of the medulla oblongata: survival after aspiration and antibiotics // *Neurology*. – 2006. – 66(12). – 1836. doi:10.1212/01.wnl.0000210495.56520.5a.
16. Gurjar H.K., Joshua S.P., Agrawal D., Mahapatra A.K. Large pontine tubercular abscess treated surgically // *British Journal of Neurosurgery*. – 2013. – 27(1). – 134-136. doi:10.3109/02688697.2012.703351.
17. Messina A.V., Guido L.J., Liebeskind A.L. Preoperative diagnosis of brain-stem abscess by computerized tomography with survival: Case report // *Journal of Neurosurgery*. – 1977. – 47(1). – 106-108. doi:10.3171/jns.1977.47.1.0106.
18. Arzoglou V., D'Angelo L., Koutzoglou M., Rocco C.D. Abscess of the medulla oblongata in a toddler: case report and technical considerations based on magnetic resonance imaging tractography // *Neurosurgery*. – 2011. – 69(2). – E483-E487.
19. Shoap W., Hayden E.A., Crabill G.A. Persistent brainstem abscess requiring repeat microsurgical drainage: case report // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2021. – (8). – rjab376.
20. Ghannane H., Laghmari M., Aniba K., Lmejjati M., Benali S.A. Diagnostic and management of pediatric brain stem abscess, a case-based update // *Childs Nervous System*. – 2011. – 27(7). – 053-1062. doi:10.1007/s00381-011-1441-x.
21. Nakajima H., Iwai Y., Yamanaka K., Kishi H. Successful treatment of brainstem abscess with stereotactic aspiration // *Surgical Neurology International*. – 1999. – 52(5). – 445-448. doi:10.1016/s0090-3019(99)00146-9.
22. Nauta H.J., Contreras F.L., Weiner R.L., Crofford M.J. Brain stem abscess managed with computed tomography-guided stereotactic aspiration // *Neurosurgery*. – 1987. – 20(3). – 476-480. doi:10.1227/00006123-198703000-00022.
23. Whitener D.R. Tuberculous brain abscess. Report of a case and review of the literature // *Archives of Neurology*. – 1978. – 35(3). – 148-155. doi:10.1001/archneur.1978.00500270030007.
24. Hur J.H., Kim J.H., Park S.W., Cho K.G. Cryptococcal brainstem abscess mimicking brain tumors in an immunocompetent patient // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2015. – 57(1). – 50.
25. Xu B., Zhang Y., Yu J. Brainstem tuberculous abscesses successfully treated by microsurgical excision: A case report and review of the literature // *Oncology Letters*. – 2017. – 13(4). – 2708-2712.
26. Джинджихадзе Р.С., Древаль О.Н., Лазарев В.А., Поляков А.В., и др. Успешное микрохирургическое удаление абсцесса ствола головного мозга: случай из практики и обзор литературы // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. – 2022. – 86(3). – 56-62. doi: 10.17116/neiro20228603156. [Dzhindzhihadze R.S., Dreval O.N., Lazarev V.A., Polyakov A.V., i dr. Uspeshnoe mikrokhirurgicheskoe udalenie abscessa stvola golovnogo mozga: sluchai iz praktiki i obzor literatury (Successful microsurgical removal of a brainstem abscess: a case report and a review of the literature) // *Journal of Problems of Neurosurgery named after N. .N. Burdenko*. – 2022. – 86(3). – 56 62. doi: 10.17116/neiro20228603156. In Russian].



А.Я. Будник

*«Екібастұз қалалық ауруханасы» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік қазыналық кәсіпорны, Екібастұз қ., Қазақстан*

## **МИ БАҒАНАСЫНЫҢ АБСЦЕССТЕРІ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ ЖӘНЕ ХИРУРГИЯЛЫҚ ОПЦИЯЛАРДЫ САЛЫСТЫРУ**

Бас ми бағанының абсцесі сирек кездеседі, бірақ өлімге әкелуі мүмкін ауру. Әдебиетте бас ми бағанының абсцесінің эпидемиологиялық және этиологиялық ерекшеліктері туралы ақпарат табу мүмкін емес. Хирургиялық емдеудің қолайлы әдісі туралы консенсус жоқ. Автор сұрақтарға жауап беру үшін, әдебиеттерге жүйелі шолу жасады: 1. Жалпы бас ми абсцесімен салыстырғанда бас ми бағанының абсцесінің эпидемиологиялық және этиологиялық ерекшеліктері қандай? 2. Ең төменгі диаметрлі абсцеспен ауыратын науқастарды, хирургиялық емдеуге кандидат ретінде қарастыруға бола ма? 3. Бас ми бағанының абсцесін емдеуде әртүрлі хирургиялық әдістердің тиімділігі қандай? Бас ми бағанының абсцесі эпидемиологиялық және этиологиялық айырмашылықтарға ие болуы мүмкін болса да, осы жұмыстағы үлгінің аз мөлшеріне байланысты, аталған бақылауларға сақтықпен қарау керек. Ең аз диаметрмен 15 мм баррель абсцесіне қауіпсіз операция жасауға болады. Микрохирургиялық және стереотактикалық дренаж, сондай-ақ жалпы резекция ұқсас функционалдық нәтижелерге әкеледі.

**Негізгі сөздер:** ми бағанының абсцесі, хирургиялық емдеу, стереотаксис, этиология.

A.Y. Budnik

*«Ekibastuz City Hospital» State-owned state enterprise on the right of economic management, Ekibastuz, Republic of Kazakhstan*

## **BRAIN STEM ABSCESSSES: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE AND A COMPARISON OF SURGICAL OPTIONS**

A brainstem abscess is an infrequent, potentially lethal lesion. The author could not find any information in the scientific literature on epidemiology and etiology of these lesions and no consensus on surgical treatment.

The author conducted a systematic review of the literature to answer the following questions: 1. What are epidemiologic and etiologic features of brainstem abscesses compared to cerebral abscesses? 2. What is the minimal abscess size for surgery to be considered? 3. What is the efficacy of various surgical treatment options in the management of brainstem abscesses?

While there may be differences in epidemiology and etiology between brainstem abscesses and cerebral abscesses, one should cautiously interpret these observations in light of the small sample size of this review.

Abscesses as small as 15 mm in diameter may be safely surgically treated. Stereotactic aspiration, microsurgical draining, and total excision seem to result in similarly good functional outcomes.

**Keywords:** brainstem abscess, surgical management, abscess size, stereotactic, etiology.



## РУБРИКА ПРОФЕССОРА Л.Б. ЛИХТЕРМАНА

УДК 616.8-089

Л.Б. Лихтерман

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, г. Москва, Россия

### НЕЙРОХИРУРГИЯ: АНАЛИЗ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОРЫВА

*Проведен анализ современных технологий в нейрохирургии. Обсуждены связанные с ними революционные преобразования в диагностике и лечении патологии головного и спинного мозга. Благодаря технологиям распознавание поражений ЦНС стало дистантным, а их лечение минимально инвазивным. Вместе с тем выявлены угрозы, которые несут великолепные методы: атрофия клинического мышления, гипоскиллия, разобщение врача с пациентом.*

*Обоснованы меры, предупреждающие развитие обезчеловечивания медицины и, в частности, нейрохирургии.*

**Ключевые слова:** *нейровизуализация, микронеурхирургия, клиническое мышление, медицинская этика.*

Высокие технологии – неотъемлемое и важнейшее слагаемое современной нейрохирургии (как и любой другой отрасли медицины). Их ныне повсеместное использование кардинально изменило эту сравнительно молодую клиническую дисциплину. Настала пора от безграничного применения технологий перейти к философскому и практическому осмыслению накопленного опыта, выявить, наряду с очевидными приобретениями, утраты и опасности разрушительного порядка и разработать меры по наиболее полезному для врачей и пациентов дальнейшему использованию [1].

#### **Что в нейрохирургии изменили технологии?**

Топическая диагностика в нейрохирургии всегда была необходимой предпосылкой для целенаправленного оперативного вмешательства. Однако первые методы визуализации патологии головного и спинного мозга (такие, как пневмоэнцефалография, вентрикулография, миелография и др.) были болезненны, травматичны, кровавы, тяжело переносились пациентами и нередко со-

провождались осложнениями вплоть до летального исхода.

Современные диагностические технологии по своим характеристикам приблизились к критериям идеального метода распознавания.

Компьютерная рентгеновская томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковая томография и их различные варианты и модификации обеспечили безболезненное, бескровное, безопасное, дистантное немедленное и прямое видение головного и спинного мозга [2, 3]. Диагноз через страдания ушел в историю. Стало реальностью неинвазивное прослеживание динамики патологии и реакций центральной нервной системы, дистрофических и репаративных процессов, анатомии и топографии отдельных мозговых структур (рис. 1, 2). Особенно важно, что открылись непредставляемые ранее возможности исследований функций мозга и организации его деятельности [4].

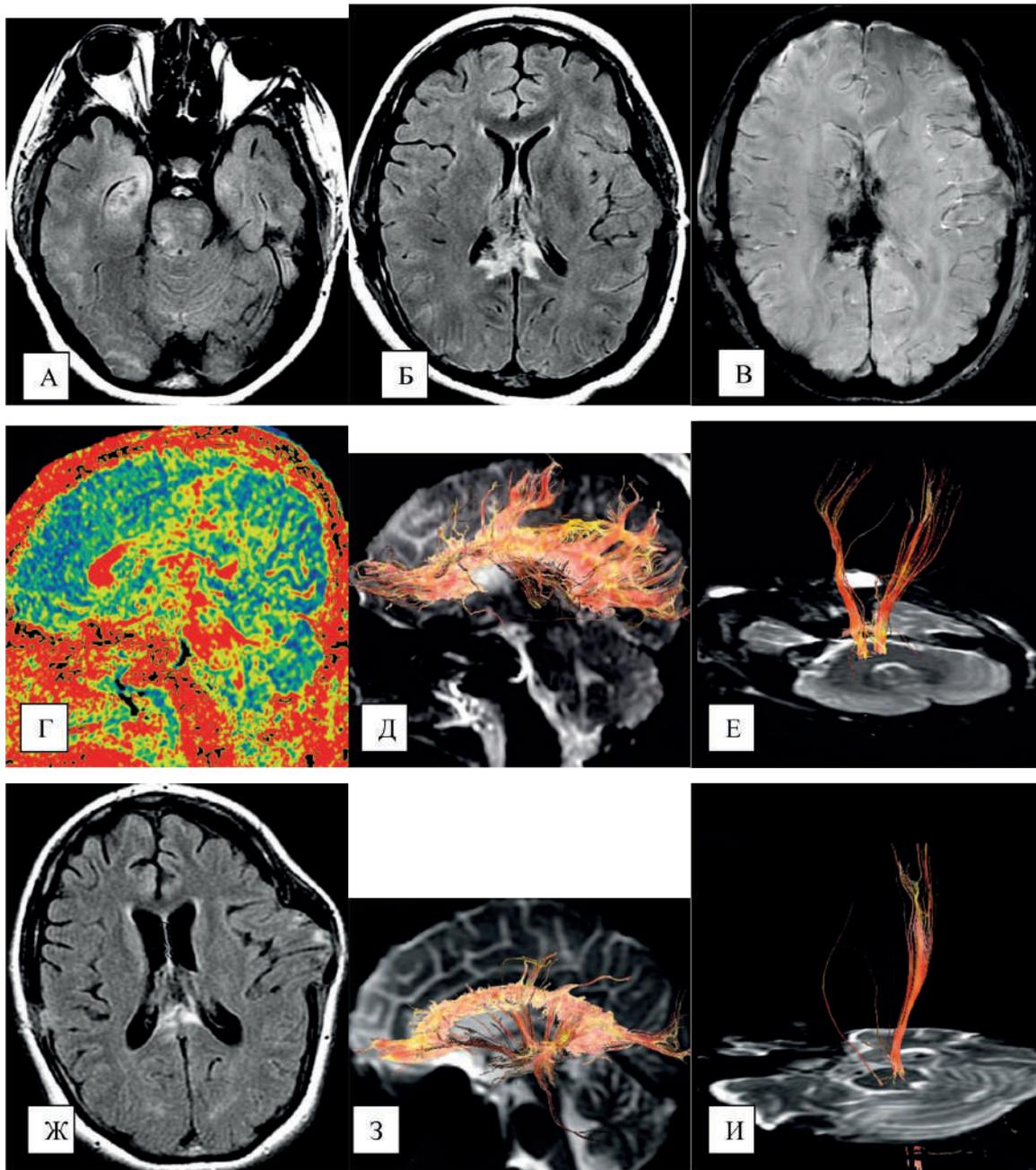


Рисунок 1 – МРТ исследование пострадавшей 22 лет с диффузным аксональным повреждением и неблагоприятным исходом (тяжелая инвалидизация, правосторонняя гемиплегия, афазия). При первом исследовании (4-е сутки после травмы) определялись двусторонние очаги повреждения в области перехода мост – средний мозг, геморрагические очаги в задней половине мозолистого тела, в области форникса, постоперационные изменения в заднелобной области, режим T2-FLAIR (А, Б), SWAN (В); снижение анизотропии в задних 2/3 мозолистого тела: карта ФА (Г). При трактографии определялось частичное укорочение и отсутствие части волокон мозолистого тела (Д); выраженной асимметрии кортикоспинального тракта не было выявлено (Е). При втором исследовании (33-и сутки после травмы) – умеренно выраженные атрофические изменения мозга (T2-FLAIR – Ж), отмечалось формирование менингоэнцефалоцеле в области операции, сохранялись гетерогенные изменения МР-сигнала от мозолистого тела. При трактографии определялось диффузное укорочение и отсутствие большинства восходящих волокон мозолистого тела («облысение») (З); истончение левого кортикоспинального тракта (И)

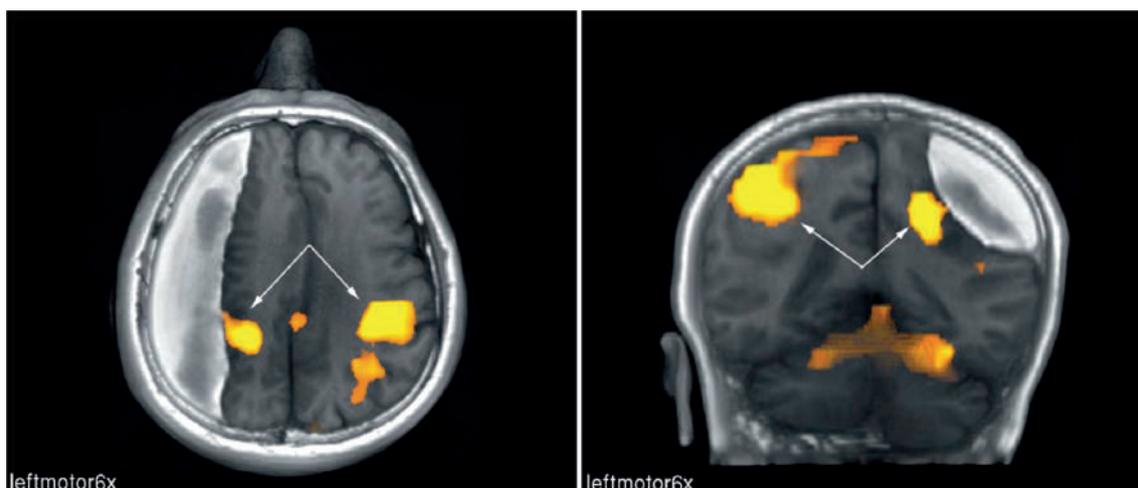


Рисунок 2 - Функциональная МРТ при посттравматической левосторонней хронической субдуральной гематоме: выявляются выраженные различия в корковых представителях двигательных зон (у больного правосторонний гемипарез) пораженного и здорового полушарий головного мозга (стрелки – желтый цвет)

Дистантная нейровизуализация обусловила появление нового направления – превентивной нейрохирургии [5]. Факт прижизненной констатации заболеваний или скрытых уродств развития головного и спинного мозга требует врачебных решений, одни из которых могут оказаться спасительными, а другие – губительными.

Подчеркнем, что диагноз при асимптомной нейрохирургической патологии всегда картиночный, иным он стать и не может. Но решение о тактике ведения пациента должно быть только клиничко-философским.

Приведем иллюстрацию. Младенец 6 месяцев. Никаких жалоб матери на поведение и состояние

мальчика. Окружность головы и общее развитие соответствуют возрасту ребенка. При плановой нейросонографии обнаружена асимптомная опухоль прозрачной перегородки (рис. 3). Несмотря на клиническое благополучие, принято решение о радикальном хирургическом вмешательстве (т.к. неминуема угроза скорой блокады монроевых отверстий с развитием окклюзионно-гипертензионного синдрома, что сделает необходимой срочную оперативную помощь). Опухоль была удалена радикально (рис. 3). Послеоперационный период – без осложнений. Катамнез в течение 5 лет показал нормальное психическое и физическое развитие мальчика.



Рисунок 3 – Клинически асимптомная опухоль прозрачной перегородки: сверху – слева младенец 6 месяцев, справа – нейросонограмма, внизу – динамика МРТ

А вот пример с противоположным решением. У 27-летнего претендента во время подготовки к матчу на звание чемпиона мира по шахматам заболела голова. Сделали МРТ и обнаружили значительную ликворную кисту в левой височной области (рис. 4). Предложили оперативное вмешательство. Тренерский совет решил осуществить его в Институте нейрохирургии. Консультируя пациента, я обнаружил явные признаки врожденной патологии, а головные боли мигренозного типа нередко и раньше посещали шахматиста. Необходимость хирургической помощи представилась более чем сомнительной, не говоря о том, что операция могла нарушить весь ход подготовки к матчу в Нью-Йорке. Со мной все согласились. Пациент с кистой стал чемпионом мира по шахматам.



Рисунок 4 – МРТ в сагиттальной проекции.

Видна височная арахноидальная киста

Так же, как диагностику, технологии круто изменили и оперативные вмешательства. Произошел глобальный переход от макронеурхирургии к микроурхирургии. Во многих разделах хирургии центральной нервной системы стали доминировать минимально инвазивные вмешательства – эндоскопические, эндоваскулярные, стереотаксические. При этом операции стали несравненно менее травматичными и более результативными.

Операционные микроскопы и микрохирургическая техника, ультразвуковой аспиратор, системы наведения (ультразвукового, оптического,

В клинической медицине долго преобладали феноменологические описания явлений и симптомов, которые можно было обнаруживать и изучать преимущественно за счет наблюдательности исследователя.

электромагнитного, метаболического), интраоперационный мониторинг, электрофизиологическое картирование обеспечили прицельность и деликатность воздействия на ткани и сосуды мозга.

Деструктивные воздействия в функциональной нейрохирургии уступили место стимуляционным и моделирующим. Стало возможным хирургическое лечение поражений ранее недоступных областей мозга – опухоли, аневризмы, АВМ, гематомы ствола мозга, третьего желудочка, эпифиза, зрительного бугра, ската и др. [6]

Благодаря технологиям расширилась сфера нехирургического лечения очаговых поражений ЦНС: гамма-нож, кибер-нож при первичных и вторичных опухолях, артериовенозных мальформациях; лучевая терапия – при герминомах шишковидной железы; таргетная химиотерапия – при лимфомах; парлодел – при пролактиномах гипофиза; моноклональная иммунотерапия – при метастазах меланомы и др. На основе компьютерного моделирования, лазерных и аддитивных технологий принципиально другой стала реконструктивная и косметическая нейрохирургия – врожденные пороки развития черепа и позвоночника, головного и спинного мозга, приобретенные дефекты костей черепа и позвоночника и др.).

Получило развитие электронное и иное технологичное протезирование утраченных функций – зрения, слуха, движений и др.

Высокие технологии вносят решающий вклад в углубление знаний по структуре и функциям нервной системы, патогенезу и саногенезу ее болезней, по иммуногистохимии и молекулярно-генетической патологии головного и спинного мозга. Это открывает новые пути предупреждения и лечения заболеваний и травм ЦНС с нарастающим использованием возможностей искусственного интеллекта, автоматизации и роботизации исследований и действий.

Современные методы неинвазивной нейровизуализации не только подняли диагностику на небывалый уровень, но и резко повысили ответственность клинического мышления. Раньше его выводы проверялись наблюдением в динамике, операцией или секцией, т.е. контроль отставал от возможностей коррекции диагноза. Теперь клиницист получил немедленную обратную связь.



В XX и особенно в XXI веке доминируют описания сути явлений, что обусловлено использованием высоких технологий. Дальнейшие доказательства научных идей и развитие наших знаний исключительно связано с применением специальных технологий.

### Какие опасности могут нести технологии?

Технологии – огромное благо – обусловили, однако, и появление новых опасностей в нейрохирургии.

Рассмотрим эти угрозы. Переживаемый нейрохирургией технологический бум приводит к кризису клинического мышления. Загипнотизированный картинками нейрохирург слишком часто отдает им приоритет в диагностике. Клиническое мышление при этом начинает атрофироваться, и нейрохирург теряет свою врачебную состоятельность. Утрачиваются навыки сбора анамнеза и неврологического обследования больного – наступает так называемая гипоскилллия. Клиническое мышление, по существу, превращается в картинное мышление.

Между тем клинический диагноз – всегда творчество. Любой инструментальный метод исследования запрограммирован на получение очень нужной, но лишь заданной информации. Клиническое мышление, основанное на всеохватном системном подходе, позволяет адекватно использовать все данные о больном, что придает невровизуализационной картине её истинное предназначение для тактики лечения [7].

Приведем пример. У 16-летнего юноши при прохождении в военкомате призывной комиссии обнаружили смещение срединного эха влево на 11 мм. Очень тревожный сигнал нейрохирургической опасности. Как правило, это показатель необходимости оперативного вмешательства. Для выяснения причины патологии и операции пациента перевели в Институт нейрохирургии.

Юноша не предъявлял жалоб. Кроме значительного увеличения окружности головы, никакой неврологической симптоматики не было обнаружено. Чувствовались одаренность и огромное трудолюбие призывника.

На компьютерных томограммах, вместе с тем, предстала картина, поразившая даже опытных специалистов. Открытая водянка мозга была выражена в предельной степени: правое полушарие практически отсутствовало, его территорию зани-

мала цереброспинальная жидкость. Много ликвора находилось и в левом полушарии.

На таком гидроцефальном фоне все срединные структуры мозга были грубо смещены влево. По картинке, на первый взгляд, казалось, что надо срочно отводить избыточную жидкость из мозга, т.е. делать шунтирующую операцию. Но, сопоставив данные компьютерной томографии с клиникой, мы пришли к противоположному выводу. Гидроцефалия у мальчика с первых дней рождения. Организм и, прежде всего, головной мозг устойчиво компенсировали болезненные изменения, продемонстрировав удивительные пластические возможности нервной системы. Будучи формально правы, если поставим шунт, резко нарушим сложившееся ликвородинамическое равновесие и можем спровоцировать каскад осложнений, вырвав тем самым юношу из полноценной жизни. Наблюдать, конечно, надо, но от операции следует воздержаться. Прошло свыше 30 лет. Пациент блестяще закончил университет, успешно работает. Женится. Наш прогноз оправдался.

Подобные наблюдения далеко не единичны!

Может быть, наибольший урон технологии несут общению врача с больным. Нейрохирурги видят, например, опухоль мозга, её расположение, размеры, особенности кровоснабжения и т.д. Ему ясно, как наилучшим образом осуществить хирургическое вмешательство. И кажется, что общение с больным для осуществления операции вряд ли необходимо. Не задумываясь о деонтологии, врач не тратит время на столь жданный больным беседу, проходит мимо личности пациента и его души. Но больной человек не сводим к своей болезни, как бы она ни была значима или даже фатальна для него.

Возникает опасный синдром разобщения врача и пациента. Так технологии угрожают медицинской этике и гуманизации [8].

Крупный специалист по невровизуализационным технологиям академик РАН И.Н. Пронин рассказал мне свежий пример этого негативного явления. Он спросил поступивших к нему ординаторов, почему они избрали своей специальностью лучевую диагностику. Ответ изумил Игоря Николаевича: «Потому, что эта специальность позволяет не говорить с пациентами».

### Заключение

Современные технологии – коренным образом изменили нейрохирургию, как и всю медицину. Они сделали диагностику дистантной и исчер-



пывающей, а также способны выявлять бессимптомную патологию мозга. Технологии преобразовали нейрохиргию, позволив доминировать минимально инвазивным вмешательствам и принципиально улучшили результаты операций. Они обеспечили распространение высокоточных радиологических методик, преодолевающих ограничения оперативных вмешательств [9].

Но это великое благо сопровождается опасности иного рода: атрофия клинического мышления, гипоскиллия с утратой навыков клинического обследования, разобщение врача с больным.

Пора понять, что для предупреждения и преодоления указанных негативных явлений необходимо, наряду с широким внедрением технологий,

развивать гуманистическое, философское и этическое слагаемые в деятельности нейрохирурга.

Технологическая диагностика в отрыве от клиники нередко чревата ненужными и опасными действиями.

Клиническая диагностика в отрыве от технологий часто оказывается далекой от точного распознавания патологии.

Вместе же они обеспечивают оптимальные решения по тактике ведения пациента – оперативной, лучевой, лекарственной, наблюдательной, а также последовательности их применения или комбинации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Likhberman L., Long D., Lichterman B. Clinical philosophy of Neurosurgery. Athena, Modena, Italy, 2018, 229 p.
2. Pronin I., Kornienko V. CT and MRT of Skull Base Lesions. - Springer International Publishing AG, 2018, 825 p.
3. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга /Авт. Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко, А.А. Потапов, И.Н. Пронин. – М.: Б.и., 2013, 156 с. [Neirovizualizatsiya strukturnykh i gemodinamicheskikh narushenii pri travme mozga (Neuroimaging of structural and hemodynamic disorders in brain trauma) / N.E. Zakharova, V.N. Kornienko, A.A. Potapov, I.N. Pronin. – М.: B.i., 2013, 156 p. In Russian]
4. Neuroimaging of traumatic brain injury. / Avt. N.Zakharova, V. Kornienko, A. Potapov, I. Pronin. – Heidelberg: Springer, 2014, 159 p.
5. Steiger H.J. Preventive neurosurgery: population-wide chek-up examination and cerrection of asimpomatic pathologies of the nervous system // Acta Neurochir. – 2006. - Vol. 148. - P. 1075-1083.
6. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии./ Ред. А.Н. Коновалов. Т. 1-3. – М.: Б.и., 2012. – 368, 355, 320 с. [Sovremennye tekhnologii i klinicheskie issledovaniya v neurokhirurgii (Modern technologies and clinical research in neurosurgery) / Ed. A.N. Konovalov. Т. 1-3. – М.: B.i., 2012. – 368, 355, 320 p. In Russian]
7. Лихтерман Л.Б. Высокие технологии и клиническое мышление в нейрохирургии и неврологии // Нейрохирургия. – 2012. - № 1. - с. 9-17. [Lihberman L.B. Vysokie tekhnologii i klinicheskoe myshlenie v neurokhirurgii i neurologii (Advanced technologies and clinical thinking in neurosurgery and neurology) // Neurosurgery. – 2012. - № 1. - p. 9-17. In Russian]
8. Лихтерман Л.Б. Этика и противоречия современной нейрохирургии. В кн. Неврология черепно-мозговой травмы, М., 2009, с. 364-376. [Lihberman L.B. Etika i protivorechiya sovremennoi neurokhirurgii. V kn. Nevrologiya cherepno-mozgovoï travmy (Ethics and contradictions of modern neurosurgery. Book B. Neurology of traumatic brain injury), М., 2009, p. 364-376. In Russian]
9. Нейрохирургия. Национальное руководство, т. 1. Диагностика и принципы лечения. М., 2022, 607 с. [Neirokhirurgiya. Natsionalnoe rukovodstvo, t. 1. Diagnostika i printsipy lecheniya (Neurosurgery. National guide, Vol. 1. Diagnosis and principles of treatment). М., 2022, 607 p. In Russian]



*Л.Б. Лихтерман*

*Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің «Ак. Н.Н.Бурденко атынд. Нейрохирургия ФМЗО» ФМММ,  
Мәскеу қ., Ресей*

## **НЕЙРОХИРУРГИЯ: ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ СІЛКІНІСТІ ТАЛДАУ**

Мақалада нейрохирургиядағы заманауи технологияларға талдау жасалды. Бас миының және жұлынның патологияларын диагностикалау мен емдеудегі революциялық өзгертулер талқыланды. Технологиялар арқасында ОЖЖ зақымдарын айқындау дистантты түрге ауысты, ал оларды емдеу минималды инвазиялы түрде жүргізіле бастады. Сонымен бірге осы озық әдістердің қауіп-қатерлері анықталды, мысалы клиникалық ойлаудың атрофиясы, гипоскиллия, дәрігер мен пациенттің қарым-қатынасының үзілуі.

Медицинадағы, соның ішінде нейрохирургиядағы дегуманизацияның дамуын алдын алатын шаралар негізделді.

**Негізгі сөздер:** нейровизуализация, микронеурхирургия, клиникалық ойлау, медициналық этика.

*L.B. Likhterman*

*"NMRC of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko" FGAI of the Ministry of Health of Russia, Moscow,  
Russia*

## **NEUROSURGERY: ANALYSIS OF TECHNOLOGICAL BREAKTHROUGH**

Modern technologies in neurosurgery are analyzed. Revolutionary transformations related to them in the diagnosis and treatment of pathology of the brain and spinal cord are discussed. Thanks to technology, recognition of lesions of the CNS has become remote, and their treatment is minimally invasive. At the same time, the threats that magnificent methods carry are revealed: atrophy of clinical thinking, hyposkillia, disconnection between the doctor and the patient.

Grounded measures preventing the development of dehumanizing medicine and, in particular, neurosurgery.

**Keywords:** neuroimaging, microneurosurgery, clinical thinking, medical ethics.

## Поздравление



*18 июля 2023 г. отмечает 70-летний юбилей известный казахстанский нейрохирург Турсынов Нуртас Исатаевич, внесший значительный практический, научный и педагогический вклад в развитие нейрохирургии Казахстана.*

Нуртас Исатаевич начал трудовую деятельность в 1976 году в системе здравоохранения Жезказганской области, куда был направлен после окончания Карагандинского государственного медицинского института.

После прохождения в 1978 году цикла по первичной специализации по нейрохирургии в АГИУВ г. Алматы, Нуртас Исатаевич был переведен нейрохирургом в первую Жезказганскую городскую больницу. С этого времени начинается долгий, плодотворный путь именинника нейрохирургом.

В 1983-1985 гг. Нуртас Исатаевич проходил клиническую ординатуру по нейрохирургии при КГМИ, после окончания которой продолжил работу нейрохирургом в 1-ой городской больнице.

С 1989 по 2001 гг. работал заведующим нейрохирургическим отделением Жезказганской областной многопрофильной больницы.

С июля 2001 года по сентябрь 2002 года работал в г. Караганде заведующим нейрохирургическим отделением КОМЛДО. С 2003 по 2007 гг. главный внештатный нейрохирург ОДЗ Карагандинской области.

Турсынов Н.И. один из немногих, который успешно совмещал практическую работу врача с наукой. В 2004 г. он защитил кандидатскую работу в дискомиссии при медицинском институте имени Ж. Асфендиярова г. Алматы. С сентября 2002 года по 2007 г. по результатам конкурса он назначен доцентом курса травматологии, ортопедии и нейрохирургии и кафедры неврологии, нейрохирургии и восточной медицины Карагандинской государственной медицинской академии.

В 2007 г. Турсынов Н.И был назначен приказом министра здравоохранения Республики Казахстан заместителем директора по научно-клинической работе РГП «Республиканский научный центр нейрохирургии» в г. Астане, затем здесь же главным врачом.



По семейным обстоятельствам в 2009 г. он вернулся в г. Караганда, где по 2012 г. проработал заместителем директора по нейрохирургии Областного медицинского центра г. Караганда.

В 2013 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Травма позвоночника и спинного мозга: клинико-прогностические и судебно-медицинские критерии».

С 2009 по 2017 год возглавлял кафедру неврологии и нейрохирургии КГМУ.

С 2018 года ответственный за нейрохирургию, ассоциированный профессор кафедры неврологии, психиатрии и реабилитологии НАО МУК, консультант по специальности нейрохирургия г. Караганда (Многопрофильная больница им. профессора Х.Ж. Макажанова, Областная клиническая больница, консультации беременных по г. Караганда), г. Жезказган (ЦБ г. Жезказган), г. Темиртау (ЦБ г. Темиртау).

Нуртас Исатаевич является членом редакционного совета журнала «Нейрохирургия и неврология Казахстана», членом Национальной Медицинской Ассоциации РК, членом Всемирной и Европейской Медицинской Ассоциации. Независимый аккредитованный эксперт МЗ РК по нейрохирургии и организации здравоохранения РК. Член экспертной комиссии по нейрохирургии РК. Председатель ФОМС РК по аккредитации. Председатель комитета «Нейрохирургия» УМО РУМС. Председатель ревизионной комиссии ассоциации нейрохирургов РК. Руководитель филиала ассоциации нейрохирургов Карагандинской области. Член Комитета ОО «Казахская ассоциация нейрохирургов» по присуждению Премии академика С.К. Акшулакова по нейрохирургии для резидентов РК.

Автор более 200 научных работ, 10 учебно-методических пособий, автор 2 монографий, 17 внедрений, 2 изобретения и новых технологий в нейрохирургии, автор 2 учебников по нейрохирургии и по детской нейрохирургии на государственном языке. Руководитель научного проекта «Прогностическая оценка влияния клинико-генетических факторов на риск развития и характер течения заболевания при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии (2020-2021 гг., МОН РК). Участник программы по профилактике инсульта, по заказу МЗ РК снят фильм «Инсульт знать, чтобы жить» с участием Турсынова Н.И., 2012 год г. Караганда. Разработчик Республиканской научной программы МЗ РК «Разработка и совершенствования современной технологии, диагностики и лечения

при сосудистых заболеваниях головного мозга» 2009-2011. Разработчик Республиканской научной программы МЗ РК «По спинальной хирургии» на 2012-2014.

Турсынов Н.И. грамотный педагог, один из ведущих преподавателей медицинского университета Караганды. Под его руководством в 2009 году впервые в медицинском университете Караганды организована интернатура по нейрохирургии, неоднократно являлся научным руководителем магистрантов и докторантов. За многие годы работы Нуртас Исатаевич подготовил не один десяток грамотных, высококвалифицированных врачей нейрохирургов, которыми он по праву может гордиться. Его выпускники успешно трудятся практически во всех уголках нашей родины.

Богатый трудовой опыт позволяет ему на высоком профессиональном уровне проводить занятия, которые отличаются высокой организацией учебной деятельности резидентов (будущих высококвалифицированных врачей). Создаваемая на занятии атмосфера доброжелательности, педагогической требовательности и взаимопомощи способствует формированию позитивной мотивации резидентов к прочному освоению учебного материала. Высоко эрудированный специалист, дисциплинирован, трудолюбив, принципиален, пользуется уважением и авторитетом среди сотрудников университета, кафедры, студентов и слушателей.

Обладая широким жизненным и профессиональным кругозором, высоким уровнем самообразования и саморазвития, Нуртас Исатаевич использует в образовательном процессе активные и интерактивные формы проведения занятий в сочетании с внеаудиторной работой для формирования и развития общих и профессиональных компетенций обучающихся, систематически проводит дополнительные занятия и консультации, уделяя особое внимание подготовке резидентов к разработке и защите курсовых и дипломных проектов. За плодотворную работу заслуженно удостоен звания «Лучший ассистент» (2006 г.), «Лучший преподаватель» КГМА (2008 г.).

Турсынов Н.И. врач-нейрохирург высшей категории, с 45 летним стажем работы. Неоднократно поощрялся за многолетний добросовестный труд, за весомый вклад в развитии нейрохирургии в нашей стране, грамотами, медалями и знаками отличия за успехи в области здравоохранения. Является отличником здравоохранения Республики Казахстан, награжден нагрудным знаком и удосто-



верением Отличника здравоохранения Республики Казахстан (1997).

Награжден Почетной Грамотой правительства Республики Казахстан за особые заслуги в деле охраны здоровья РК (1996, 2011), Почетной Грамотой Акима Карагандинской области за активное участие в общественно-политической жизни области и личный трудовой и творческий вклад в дело построения нового казахстанского общества (2010, 2012), Почетной Грамотой Департаментом здравоохранения Карагандинской области за достигнутые успехи в деле охраны здоровья населения, за многолетний безупречный труд в системе здравоохранения (1988, 1995, 2001, 2011).

Награжден медалью Министерства Здравоохранения и Социального развития за заслуги в развитии здравоохранения РК (2013).

Награжден медалью «Алтын Дәрігер» за большой вклад в развитие отечественного здравоохранения и бескорыстный труд на благо здоровья народа Казахстана (2013).

2015 г. Награжден медалью П.М. Пospelова «За вклад в развитие КГМУ».

Награжден орденом «AVE VITAE» (ЗА ЖИЗНЬ) Национального медицинской ассоциации за боль-

шой вклад в развитие отечественного здравоохранения и бескорыстный труд на благо здоровья народа Казахстана (2017).

Награжден медалью «За заслуги в развитии нейрохирургической службы РК» (2018).

Награжден медалью «Білім беру саласының үздігі» (2019).

2019 г. Внесен в энциклопедию в области науки, образования и культуры РК «Алтын кітап», награжден нагрудным знаком «Алтын адам» (2019).

Награжден медалью Министерства Здравоохранения Республики Казахстан «Еңбек ардагері» (2022).

На протяжении всей своей многогранной практической, педагогической и научной деятельности Нуртас Исатаевич показал себя ответственным руководителем, профессионалом высокого уровня, инициативным, творческим ученым и педагогом, отзывчивым человеком и надежным другом.

***Поздравляя уважаемого Турсынова Нуртаса Исатаевича с 70-летним юбилеем, мы от всей души желаем ему отличного здоровья, бодрости духа, творческих успехов и счастья в кругу его прекрасной семьи на долгие годы.***

*С глубоким уважением,  
сотрудники медицинского университета Караганды, и  
редколлегия журнала «Нейрохирургия и неврология Казахстана».*