

*from the standpoint of lean production. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2021;28(1):70-83(In Russ.).]. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-70-83*

6. *Степулева Л.Ф., Туголукова А.О. Оценка удовлетворенности потребителей парикмахерских услуг в г. Владивостоке Приморского края. Азимут научных исследований: экономика и управление. 2017;6(3-20):329-332. [Stepuleva LF, Tugolukova AO. Evaluation of the satisfaction of consumers of hairdressing services in the city of Vladivostok, Primorsky Krai. Azimut nauchnyh issledovaniy: ekonomika i upravlenie. 2017;6(3-20):329-332.(In Russ.).].*
7. *Чашленкова Е.В. Атрибуты айдентики бренда и их роль в формировании стратегии бренда. Аллея науки. 2017;7:21-26. [Chashlenkova EV. Brand identity attributes and their role in shaping brand strategy. Alleya nauki. 2017;7:21-26.(In Russ.).].*
8. *Morag I., Heylighen A., Pintelon L. Evaluating the inclusivity of hospital wayfinding systems for people with diverse needs and abilities. Journal of health services research & policy. 2016;21(4):243-248.*
9. *Saurabh S.R., Prateek S.S., Jegadeesh R. Exploring the role of color-coding in ensuring delivery of quality-assured healthcare services. Menoufia Medical Journal. 2017;30(1):3.*
10. *Treuillet S., Royer E. Outdoor/indoor vision-based localization for blind pedestrian navigation assistance. International journal of Image and Graphics. 2010;10(04):481-496.*

УДК 612.09-13.613.009

<https://doi.org/10.34920/min.2021-3.012>

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Д.К. Хайдарова<sup>1</sup>, А.У. Самадов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия

<sup>2</sup>Бухарский государственный медицинский институт

### АННОТАЦИЯ

Заболееваемость ишемическим инсультом в последние годы возросла повсеместно. Этот факт объясняется повышением в популяции числа пожилых людей и широкой распространенностью таких факторов риска инсульта, как артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердца и др. По данным ВОЗ в прошедшем десятилетии от нарушения мозгового кровообращения умерло более 5 млн. человек, а из 15 млн. выживших более 80% остались инвалидами. На сегодняшний день нейропротекторная терапия является наиболее важным методом лечения этого заболевания, и в этой статье действительно описаны ее улучшающие свойства.

**Ключевые слова.** *вертебробазиллярный бассейн, артериальная гипертония, нейропротекторная терапия, инсульт.*

# IMPROVEMENT OF NEUROPROTECTIVE THERAPY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

D.K. Khaydarova<sup>1</sup>, A.U. Samadov Alibek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Medical Academy

<sup>2</sup>Bukhara State Medical Institute

## ABSTRACT

In recent years, the incidence of ischemic stroke has increased everywhere. This fact is explained by the increase in the number of elderly people and the prevalence of risk factors for stroke, such as arterial hypertension, diabetes, obesity, heart disease, etc., more than 80% of survivors are disabled. To date, neuroprotective therapy is the most important treatment in the treatment of this disease, and this article really describes its improving properties.

**Keywords.** *vertebrobasilar bassen, arterial hypertension, neuroprotective therapy, stroke.*

**Актуальность.** Более 80% пациентов, перенесших инсульт, стойко утрачивают трудоспособность и лишь 10,2% выживших больных возвращаются к трудовой деятельности (1). К 2030 г. прогнозируется рост смертности от инсульта во всем мире до 7,8 млн. человек в год, в случае если не будет предпринято активных глобальных мер по борьбе с этой эпидемией (2).

Современным «золотым стандартом» лечения ишемического инсульта остается реперфузия посредством тромболитика. Однако применение тромболитической терапии имеет целый ряд организационных и клинических ограничений. Так, по данным Chang T.S. с соавторами из-за временных ограничений и побочных эффектов тромболитика его получают только около 3% из всех больных с инсультом. Альтернативным направлением лечения инсульта является нейропротекция. В экспериментальных исследованиях было доказано, что с помощью нейропротективных препаратов можно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани (3).

За последнее время выработано определение нейропротекции при ишемическом инсульте, как стратегии лечения, направленной на уменьшение, прерывание или замедление последовательности биохимических или молекулярных процессов, которые приводят к необратимому повреждению мозга (4). Несмотря на то, что эффективность многих препаратов была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях, в клинических условиях случаи доказанной эффективности нейропротективных препаратов редки. Это объясняется этиологической, патогенетической и клинической гетерогенностью ишемического инсульта, а также наличием у пациентов сопутствующих заболеваний, которые утяжеляют течение инсульта и препятствуют направленному действию нейропротекторов. Так, наличие артериальной гипертонии, сахарного диабета, сердечной недостаточности и т.д. влияет на структуру гематоэнцефалического барьера, коллатеральное кровообращение, клеточный метаболизм, нейроиммунную систему. В силу этих и ряда других факторов эффективные в экспериментальных условиях препараты не подтверждают своего эффекта в клинике.

Анализ динамики разветвления молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых острой фокальной ишемией мозга, установил четкую временную последовательность их «включения». В течение первых 3 часов с момента острого нарушения мозгового кровообращения максимально представлен энергетический дефицит в

ишемизированной ткани; через 3-6 часов – глутамат-кальциевая эксайтотоксичность и лактат-ацидоз, угасающие к концу 1-х суток [5].

Такие последствия ишемии как оксидантный стресс, локальное воспаление, вторичные микроциркуляторные расстройства в очаге ишемии, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, аутоиммунные реакции начинают проявляться на 2-3 часу, достигают максимума через 12-36 часов. Процесс апоптоза максимально выражен к 2-3 суткам. Последствия ишемии сохраняются длительно – в течение нескольких месяцев, способствуя в постинсультном периоде прогрессированию дистрофических процессов и развитию энцефалопатии [6].

Каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью для терапевтических воздействий. Чем на более раннем этапе прерывается каскад, тем больший эффект можно ожидать от лечения [7]. В настоящее время выделяют несколько целей в борьбе за выживаемость клеток мозга [9]: снижение экспрессии глутамата, нормализация работы ионных каналов, восстановление уровня фосфатидилхолина, снижение уровня арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления.

Разнообразие механизмов формирования инфаркта мозга позволяет достаточно условно выделить два основных направления нейропротективной терапии: первичную и вторичную нейропротекцию [8].

Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток – реакций глутамат-кальциевого каскада, она должна применяться с первых минут ишемии и продолжаться в течение первых 3 дней инсульта [12]. Вторичная нейропротекция направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии, она может быть начата спустя 3-6 часов после развития инсульта и продолжаться не менее недели [11]. В качестве первичных нейропротекторов предлагается использовать магния сульфат и глицин, в качестве вторичных – метионил-глутамил-гистидил-фенилаланин- пролил-глицил- пролин, этилметилгидроксипиридинасукцинат, цитофлавин [13].

Последующее лечение должно быть направлено на активизацию регенеративных процессов. Эффекты нейропротективного действия лекарственных препаратов проявляются в повышении устойчивости клеток мозга к гипоксии и ишемии; коррекции уровня клеточной энергии; улучшении кровоснабжения головного мозга; повышении функциональной активности нейронов и глиальных клеток; нормализации медиаторного дисбаланса [4].

Некоторые препараты, позиционирующиеся их производителями как нейропротективные, в крупномасштабных и хорошо спланированных исследованиях не продемонстрировали убедительных преимуществ: нимодипин, сульфат магния, цитиколин, пирацетам и многие другие [5]. Тем не менее, в странах СНГ препараты с нейропротективными свойствами широко используются в лечении ишемического инсульта (ИИ), показывая свою эффективность в отдельных исследованиях.

**Цель исследования:** изучение эффективности лечения ишемического инсульта в остром периоде комплексом нейропротективных препаратов.

**Материалы и методы** Клинические наблюдения проводились в клинике неврологических болезней Бухарского государственного медицинского института на базе ГКБ Бухары

Нами за период 2018–2020 гг. обследовано 154 больных ИИ в остром периоде в возрасте 41 – 81 лет (средний возраст  $60,56 \pm 0,60$  лет), из них мужчин было 101, женщин – 53. Средний возраст наблюдаемых мужчин составил  $60,63 \pm 0,77$  лет, женщин –  $60,42 \pm 0,94$  года.

**Результаты.** Методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы с различными схемами лечения. Основные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Основные характеристики пациентов, участвовавших в исследовании**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов, n (%)	85 (55,19%)	69 (44,81%)
Средний возраст, лет, (M±δ)	60,15±0,92	60,17±0,88
Мужчин, n(%)	56 (65,88%)	45 (65,22%)
Женщин, n(%)	29 (34,12%)	24 (34,78%)
Патогенетический вариант инсульта (согласно критериям TOAST), n (%)		
Атеротромботический	42 (49,41%)	37 (53,62%)
Кардноэмболический	34 (40%)	24 (34,78%)
Лакунарный	9 (10,59%)	6 (8,70%)
Гемодинамический	0	2 (2,90%)
Локализация ИИ:		
Каротидный бассейн, n (%)	68 (80%)	52 (75,36%)
ВББ, n (%)	17 (20%)	17 (24,64%)
Поступление в стационар от момента инсульта, n (%):		
до 3 часов	22(25,88%)	17(24,64%)
3-6часов	14 (16,47%)	18(26,09%)
6-12часов	20(23,53%)	18(26,09%)
12-24часа	14(16,47%)	6(8,70%)
24-36часов	15(17,65%)	10(14,49%)
Факторы риска n(%)		
АГ	82(96,47%)	63 (91,30%)
Аритмии	43 (50,59%)	28(40,58%)
ИБС	48(56,47%)	33 (47,83%)
Сахарныйдиабет	14(16,47%)	7 (10,14%)

Показатели индексов и шкал			
Индекс массы тела, Ме [25%;75%]	28,2 [24,9; 31,1]	26,7 [24; 30,8]	
Средний балл Оргогозопри поступлении, Ме [25%;75%]	50 [35; 75]	45 [30; 65]	
Средний балл по шкале NIHSS при поступлении, Ме [25%;75%]	10 [8; 14]	10 [7; 14]	
Летальный исход, n(%)	2(2,35%)	6(8,70%)	

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. В большинстве случаев имел место атеротромботический подтип инсульта, что совпадает с литературными данными о преобладании его среди патогенетических вариантов инфаркта мозга [5].

Эффективность комбинированной нейропротективной терапии изучалась в трех подгруппах пациентов – с ИИ в КБ средней степени тяжести (7-14 баллов по шкале NIHSS) (National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта национального института здоровья) тяжелым ИИ в КБ (15 и более баллов по шкале NIHSS), и ИИ в вертебро-базиллярный бассейн. Указанные группы обозначались как основные. Результаты исследований в каждой основной группе сопоставлялись с контрольными группами, аналогичными в клиническом отношении и получавшими стандартное лечение.

Полная зависимость от окружающих в основной группе наблюдалась у 2 пациентов (4,34%), в КГ – у 6 (16,22%). К моменту выписки из стационара в группе, получавшей комбинированную нейропротективную терапию, преобладали пациенты с легкой и умеренной степенью зависимости, в группе, получавшей стандартную терапию – с выраженной и полной.

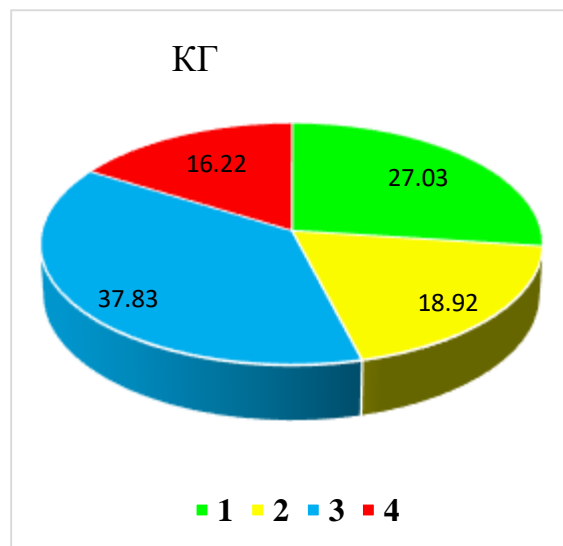
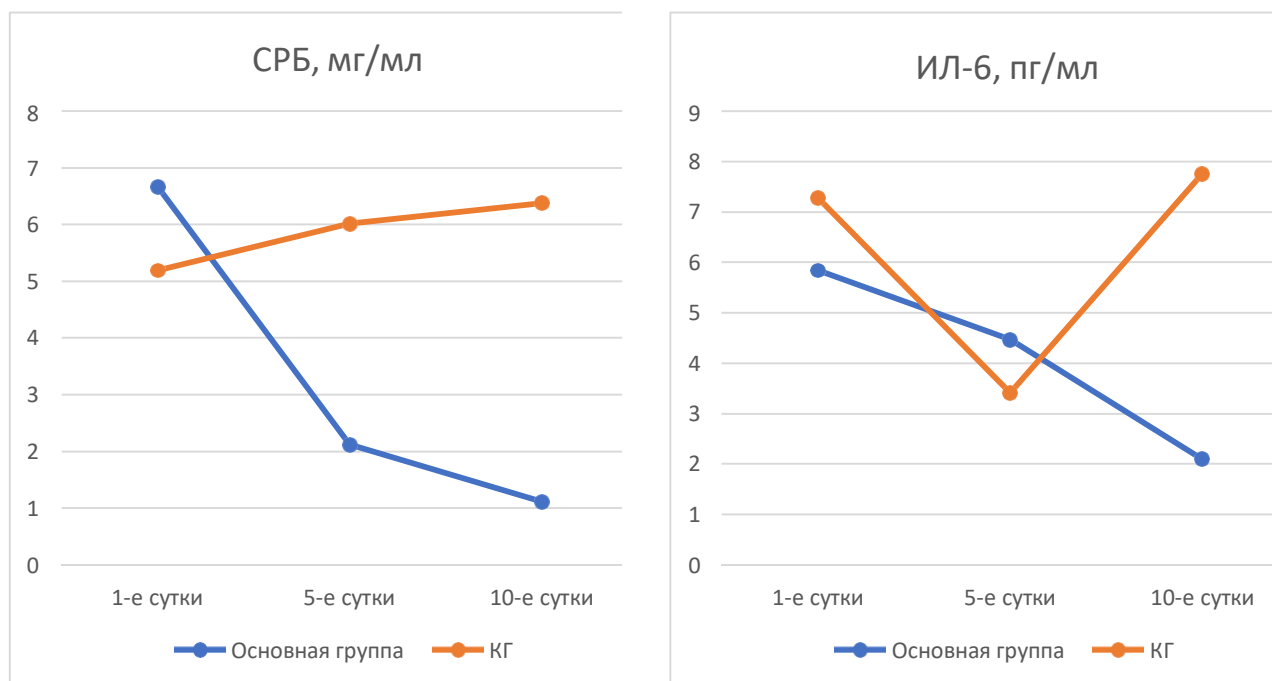


Рис. 1. Распределение пациентов (%) по степени зависимости от окружающих, согласно индексу Бартела. Степень зависимости: 1 – легкая (91-99 баллов), 2 – умеренная (61-90 баллов), 3 – выраженная (21-60 баллов), 4 – полная (0-20 баллов).

На рисунке 2. отражены в уровни СРБ и ИЛ-6 в процессе лечения. В первые сутки наблюдения в основной группе отмечался повышенный уровень СРБ, который к 5-му дню снижался ( $p < 0,001$  по сравнению с КГ). В КГ, несмотря на меньший исходный уровень, СРБ имел тенденцию к нарастанию в течение периода наблюдения. Такая динамика может свидетельствовать о позитивном влиянии нейропротективной терапии не только на метаболические, но и на воспалительные процессы при ИИ.

Изменения провоспалительного цитокина ИЛ-6 в процессе лечения в основной группе были схожи с направленностью динамики СРБ – в течение первых 10 суток наблюдалось снижение уровня ИЛ-6, в то время как в контрольной к 10-му дню произошло увеличение показателя ( $p < 0,05$  в сравнении с КГ). Уровень ИЛ-6 при поступлении был выше в возрастной группе старше 65 лет – 10,8[8; 12,7] пг/мл, тогда как у пациентов < 65 лет 6,15 [4,35;7,1] пг/мл,  $p = 0,005$ .



**Рис. 2. Динамика СРБ и ИЛ-6 в основной и контрольной группах ИИ в каротидный бассейн средней тяжести**

Приведенное наблюдение иллюстрирует сочетание у пациента высоких факторов риска сосудистого поражения мозга (возраст, аритмия, артериальная гипертония, анемия), предшествовавших инсульту, и выраженных речевых нарушений, как проявления инсульта. Подобный статус пациента не давал оснований для быстрого восстановления неврологических функций. Тем не менее, именно комбинированная нейропротективная терапия, на наш взгляд, обусловила активное регресс неврологического дефицита уже в острой фазе инсульта.

**Заключение.** При исследовании эффективности нейропротективной терапии положительная динамика к концу острого периода ИИ в каротидный бассейн средней степени тяжести по шкалам NIHSS и Оргогозо составила в основной группе 4 [2,5;5] и 15 [10;27] баллов соответственно, в контрольной – 2 [1;4] и 10 [0;20]. При этом различие между основной и контрольной группами было статистически значимым. Отмечались различия в

общем течении патологического процесса в изучаемых группах: в КГ умерли 3 пациента, у 2 пациентов неврологический дефицит вырос, еще у двоих очаговая симптоматика осталась без динамики.

### *Литература/References*

1. Залялова З.А. Слюнотечение после инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117, № 1. – С. 85-89.
2. Громова Д.О., Вахнина Н.В. Ацетилхолинергическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15. № 34 С.26–34.
3. Вишнякова А.Ю., Малярова Е.Ю., Лелюк С.Э. и др. Цереброваскулярная реактивность артерий вертебрально-базиллярного бассейна при различных видах нагрузочной стимуляции // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. - 2012. - № 6. - С. 56-69.
4. Хайдаров Н.К., Гафуров Б.Г. Назарова Ж.А. Эффективность интраназального применения нейротропного кортексина при когнитивных нарушениях у больных со стенозами магистральных артерий головы на фоне хирургического лечения // *Научно-практический журнал «Неврология»*. – 2017. - № 2. – С. 2-5
5. Ходжиева Д.Т., Маджидова Ё.Н., Хидоятова Д.Н., Жаббарова С.Б., Ким О.В. Нарушение мозгового кровообращения при окклюзирующих поражениях сонных артерий // *Неврология* – 2019. – №2(78). - С.82-85.
6. Ходжиева Д.Т., Хайдаров Н.К. Хайдарова Д.К. Коррекция астеноневротического синдрома энергокорректором цитофлавином // *Неврология*. – Ташкент, 2013. - №3. С.16-19.,
7. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К., Хайдаров Н.К., Самадов А.У. Дифференцированная терапия в остром периоде ишемического инсульта // *Неврология* – 2011. - № 4. - С. 34.
8. Шишкова В.Н. Принципы ведения пациентов после перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак в амбулаторной практике // *Лечащий врач*. - 2016. - №10. - С. 48-54.
9. Cordonnier C., Sprigg N., Sandset E.C. et al. Women Initiative for Stroke in Europe (WISE) group, *Nature Reviews // Neurology*. 2017. Vol. 13 (9). P. 521-532.;
10. Coutts S.B. *Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack // Continuum (Minneapolis)*. – 2017. – Vol. 23 (1, Cerebrovascular Disease). – P. 82-92.
11. Donnan G.A. *New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture // Stroke*. - 2008. - Vol.39. - P.242-248
12. Douiri A, McKevitt C, Emmett ES, Rudd AG, Wolfe CD. *Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. // Circulation*, - 2013, - №128(12). – p.1341-1348.
13. George M.G., Tong X., Bowman B.A. *Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults // JAMA Neurology*. 2017. Vol. 74 (6). P. 695-703