

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ім. Б.М. Маньковського

Журнал Неврологии им. Б.Н. Маньковского
The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovsky

Спеціалізоване видання для медичних
та фармацевтичних працівників

*Журнал заснований у 2012 році
Свідоцтво про державну реєстрацію
серія KB №18599-7399 Р від 18.01.2012 р.*

www.neuroscience.com.ua

Особливості перебігу мозкових інсультів у сучасних реаліях

М.М. Прокопів, С.-М.С. Окунева

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Проведено аналіз даних щодо епідеміології, клінічного перебігу й лікування пацієнтів із мозковими інсультами з урахуванням епідемії коронавірусної інфекції та воєнного стану в Україні.

Ключові слова: ішемічний інсульт, COVID-19, воєнний стан, лікування, Корвітин (кверцетин).

За медичною та соціальною значущістю мозкові інсульти (МІ) є найбільш актуальною проблемою сьогодення. Вони посідають четверте місце в загальному тягарі усіх хвороб та другу позицію за смертністю серед дорослого населення. Сучасний аналіз тенденцій показує, що захворюваність на інсульт та пов'язана з ним смертність зростають [1]. Однак, якщо подивитися динаміку захворюваності на мозковий інсульт (кількість первинних випадків на 10 тис. населення) упродовж останніх років у м. Києві, то вона знижується: 22,24 — у 2014 р.; 20,34 — у 2016 р.; 11,09 — у 2018 р.; 9,42 — у 2020 р.; 8,02 — у 2022 р. Водночас кількість хворих, що отримують стаціонарне лікування в місті, не має тенденції до зниження. Зазвичай щорічно лікування в закладах охорони здоров'я з підпорядкуванням ДОЗ КМДА отримує близько 6,5-7 тис. хворих на різні форми інсультів. Така статистика утримувалася впродовж багатьох років. Однак ця кількість зменшилася на 1,5 тис. у 2020-2021 роках, тобто в період пандемії COVID-19, і різко збільшилася (на 2,5 тис.) у 2022 році — у період воєнного стану в Україні. Також змінився контингент хворих. Переважно до відділень

надходять хворі старшого віку з наявністю багатьох коморбідних захворювань. Вони не перебувають на диспансерному обліку, систематично не приймають лікування, по медичну допомогу звертаються лише в критичних ситуаціях. У більшості випадків у таких пацієнтів в анамнезі були вже перенесені інсульти. Також з'явилася значна кількість людей молодого віку, у яких стався інсульт. До того ж упродовж останніх місяців 2022-го та на початку 2023 року знову збільшилася кількість пацієнтів з інсультами, у яких виявляється COVID-19.

У зарубіжній літературі є протиречиві дані щодо впливу коронавірусної інфекції на частоту виникнення інсульту. Так, проведене велике дослідження Ioannis Katsonlaris et al. [2], яке включало понад 86 тис. людей із порівнянням частоти виникнення інфаркту міокарда та інсульту в пацієнтів із COVID-19 і частотою таких самих цереброваскулярних гострих порушень у людей без приєднання інфекції впродовж лютого — вересня 2020 року, показало, що коронавірусна інфекція збільшувала ризик гострого інфаркту міокарда та інсульту в перші два тижні після захворювання приблизно втричі. Така залежність зберігалася навіть з урахуванням супутніх

© М.М. Прокопів, С.-М.С. Окунева

захворювань та інших факторів, таких як вік і стать хворих. Тоді як дослідження Kimon Bekelis et al. [3] серед хворих Нью-Йорка не виявило позитивного зв'язку між ішемічним інсультом і COVID-19. Водночас у пацієнтів із цією інфекцією та інсультом виявлялося 9-кратне збільшення летальності. Проведений у 2021 р. метааналіз [4] виявив, що факторами високого ризику виникнення інсульту за COVID-19 є його тяжкий перебіг і наявність судинних факторів ризику. Дане захворювання виникало в людей більш молодого віку, частіше в жінок, без передуючої йому артеріальної гіпертензії; частіше були первинні інсульти, зумовлені оклюзією великих артерій (через посилення тромбоутворення й тромбоемболії), венозна тромбоемболія, множинні інфаркти, тяжкий перебіг. У пацієнтів виявляли антитіла до фосфоліпідів (aPL), коагулопатії (SIC) — підвищення D-димеру і фібриногену, котрі були пов'язані із системною запальною реакцією, що могло сприяти збільшенню ризику тромбозів та інсульту. Також K. Bekelis et al. (2020) у метааналізі вказує на зменшення кількості госпіталізацій, асоційованих із розвитком інсульту та ТІА: у США — на 31-46%, Нідерландах — 24%, Іспанії — 25%, Німеччині — 40-46%. У дослідженні висловлюється припущення про можливість виникнення такої ситуації за рахунок зменшення кількості госпіталізацій легких форм інсульту. Слід зазначити, що в Києві впродовж 2020-2021 рр. також відмічено зменшення кількості госпіталізованих випадків таких хворих на 1,5 тис.

Проведений нами аналіз пролікованих хворих у відділенні ЦВП КНП «ОКЛ» показав, що серед пролікованих тут хворих з інсультом у 2020 р. було 8,4%, а у 2021 р. — 10,9% хворих, у яких дане захворювання виникло на тлі COVID-19. Серед цих хворих у дослідження ми включили 40 осіб, яких розділили на дві групи: основна і контрольна по 20 пацієнтів у кожній. У хворих основної групи діагноз ішемічного інсульту виник на тлі коронавірусної інфекції, у контрольній — ні. Обидві групи хворих

були співставні за віком ($77,30 \pm 5,08$ та $78,10 \pm 6,20$ відповідно), не відрізнялися між собою за наявності гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця, цукрового діабету. У всіх хворих локалізація вогнища була півкульною, вражався правий чи лівий каротидний судинний басейн і був атеротромботичний підтип ішемічного інсульту. Тяжкість захворювання була середньою в 40% хворих основної та 60% хворих контрольної групи, хоча середня вираженість неврологічного дефіциту в обох групах була співставною і становила $13 \pm 1,7$ бала за шкалою NIHSS в основній та $12 \pm 2,1$ у контрольній групі. Аналіз лабораторних показників пацієнтів основної групи засвідчив підвищення в них ПТІ, фібриногену, D-димеру, СРБ, кількості лейкоцитів і зменшення тромбоцитів та лімфоцитів порівняно з контрольною групою — тобто наявними були явища коагулопатії та запальних реакцій. Це спонукало до пошуку не зовсім стандартних підходів до лікування. Аналіз літератури щодо сучасного стану лікування коронавірусної інфекції у світі показав перспективи широкого застосування флавоноїдів, а саме кверцетину. Даний препарат рослинного походження зарекомендував себе потужними антиоксидантними, імуномодулювальними та протизапальними властивостями [5-9]. Також результати наших українських вчених [10, 11] засвідчили, що ступенева терапія кверцетином (поетапне застосування препаратів Корвітин та Квертин) на тлі базової терапії прискорює на 2 доби одужання хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, порівняно з контрольною групою. Результати дослідження підтверджують високий рівень безпеки зазначеної схеми застосування кверцетину. Даний препарат був створений українськими вченими на основі біофлавоноїду кверцетину та виробляється ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», він не має аналогів у світі та являє собою водорозчинну форму інгібітора 5-ліпооксигенази. Кверцетин має властивості

модулятора різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), котрі впливають на вільнорадикальні процеси та відповідають за клітинний синтез оксиду азоту і протеїназ. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти, насамперед на 5-ліпооксигеназу, веде до гальмування синтезу лейкотрієнів [12, 13]. Препарат має капіляростабілізуючі властивості, що пов'язані з мембраностабілізуючим впливом, знижує проникність капілярів, має антиоксидантні та імуномодулювальні властивості. Гальмування ним продукції протизапальних цитокінів веде до зменшення зони некротичного ураження й посилення репаративних процесів. Захисний механізм дії препарату зумовлений запобіганням збільшенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію й активації адгезії, гальмуванням тромбогенезу [14]. Проведене у 2006-2009 рр. в Україні відкрите рандомізоване порівняльне клінічне дослідження з оцінки ефективності та переносимості даного препарату при лікуванні хворих із гострим середньотяжким і тяжким ішемічним інсультом також показало його високу ефективність та безпечність [15].

Це дало підставу призначити хворим основної групи таке лікування: окрім стандартної терапії, пацієнтам додатково призначалося внутрішньовенне введення водорозчинного кверцетину в дозі 5 г на 100 мл фізіотонічного розчину впродовж 10 днів. Пацієнти контрольної групи отримували лише стандартну терапію, що була спрямована на підтримку функції серцево-судинної системи і корекцію АТ, дихальної функції, рівня глюкози, температури, призначення антитромбоцитарної терапії, сірчаної кислоти, магнезії, фізіотонічного розчину. На десятий день лікування значне та помірне відновлення вогнищевих неврологічних функцій (NIHSS на ≥ 3) спостерігалось в 16 (80,0%) хворих основної та 11 (55%) хворих контрольної групи. Без суттєвої динаміки й погіршення було в 4 (20,0%) хворих основної та 9 (45,0%)

хворих контрольної групи. Дані результати свідчили про те, що додаткове призначення в/в кверцетину покращувало ступінь відновлення неврологічного дефіциту і є доцільним у призначенні його в схему лікування пацієнтів з ішемічним інсультом, що виник на тлі коронавірусної інфекції.

Останні епідеміологічні дані підкреслюють збільшення захворюваності на інсульт у молодих пацієнтів, які живуть далі з післяінсультними фізичними та психосоціальними наслідками [16, 17].

Під час збройних конфліктів і тероризму загальна смертність від інсультів зростає на 18,0% [18]. У ці часи виникає багато соціальних проблем: руйнування інфраструктур, відсутність їжі, безпечної води, погані санітарні умови, відсутність чи погіршення медичного обслуговування [19]. Dimitrijević та співавт. (2002) протягом десятирічного періоду в Сараєво (Боснія-Герцеговина) проаналізували стан 6255 пацієнтів із мозковими інсультами [20]. Досліджуваний період було поділено на три сегменти: а) довоєнний період; б) воєнний період і в) післявоєнний період. Виявлено, що смертність від інсульту значно зростає під час війни, дещо знижується після війни, але до довоєнного рівня (48, 38, 35% відповідно) не сягає. Під час війни відбулося незначне збільшення відсотка хворих у віковій групі 51-60 років, але після війни відбулося помітне збільшення у віковій групі 70+. Що стосується факторів ризику, то під час війни спостерігали помітне підвищення частоти артеріальної гіпертензії та кардіопатій. Фізіологічні зміни, пов'язані із сильним або хронічним стресом, можуть бути одним із факторів включення чутливих людей до групи ризику інсульту. Стрес є новим класом факторів ризику інсульту [21]. АГ воєнного часу — це варіант стрес-індукованої АГ, що останніми роками набула особливого соціально-медичного значення. Ключовим етіологічним чинником АГ воєнного часу є стрес, який запускає низку патогенетичних механізмів розвитку і прогресування захворювань [22]. Результати сучасних досліджень

показали, що люди, які живуть у зонах бойових дій, мають вищий ризик серцево-судинних захворювань та інсульту навіть через роки після їх закінчення. У систематичному огляді Mahase (2019) виявлено, що військові події пов'язані з підвищеним ризиком ІХС, інсульту, ЦД, підвищенням тиску та холестерину, а також збільшенням споживання алкоголю і тютюну [23-26]. Є цікаві також повідомлення щодо дисліпідемії, котра дуже часто виявляється в такі періоди. Механізми, за допомогою яких дисліпідемія індукує інсульт, включають формування атеросклерозу, тромбозу, ендотеліальної дисфункції та пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, зниження церебрального кровотоку й сприяння апоптозу нейронів. Окрім того, гіперліпідемія підвищує ризик інсульту, викликаючи АГ, резистентність до інсуліну, ожиріння та ССЗ [27]. Повідомляється також про ендотеліальну дисфункцію, яка має особливе значення для регуляції кровотоку та артеріального тиску, контролю спазму судин, виникнення інсульту [28, 29].

Проведений нами аналіз хворих із мозковими інсультами, що перебували на лікуванні в неврологічних відділеннях КНП «ОКЛ» м. Києва, показав, що в 6% пацієнтів захворювання виникло у віці молодше від 45 років. Відмічено тенденцію до тяжкого перебігу захворювання та збільшення летальності. Якщо порівнювати наявність інсульту на тлі артеріальної гіпертензії в Києві, яка становила в довоєнний період (2019 р.) 73,9%, то у 2022 р. таких випадків стало 78,7%. У нашій групі досліджуваних хворих (n=300) супутня патологія і фактори ризику в пацієнтів із МІ у відсотковому співвідношенні представлені в таблиці.

Порівнюючи ці дані з результатами хворих, що були отримані під час проведеного у 2016 р. прагматичного дослідження хворих із мозковими інсультами в нашому місті (довоєнний період), ми виявили підвищення відсотка артеріальної гіпертензії, дисліпопротеїнемії, цукрового діабету, куріння та стресу. Дане дослідження з вивчення особливостей перебігу мозкових

інсультів під час воєнного стану потребує подальшого аналізу, однак вже тепер виявляються певні проблеми, насамперед щодо необхідності корекції профілактики цереброваскулярних захворювань і мозкових інсультів з урахуванням поширеності факторів ризику та зміни їх співвідношень.

Серед цивільного населення в умовах воєнного стану на додаток до традиційних причин розвитку інсультів існують й інші, остаточно не досліджені, чинники ризику. Виокремлюють медичні та немедичні, модифіковані та немодифіковані фактори ризику обох типів інсульту. Ці фактори можуть діяти як синергетичний механізм активації численних шкідливих шляхів і супутніх захворювань. Тому поглиблене розуміння механізмів, що лежать в основі патофізіології кожного із цих факторів ризику, забезпечує новий підхід до запобігання та лікування інсульту, покращення відновлення в післяінсультний період.

Висновки

1. Десятирічний період спостереження показав, що рівень захворюваності дорослого населення м. Києва на мозкові інсульти знизився у 2,3 раза і становить 81,9 на 100 тис. дорослого населення у 2022 р.
2. Кількість госпіталізованих хворих із мозковими інсультами в період пандемії COVID-19 зменшилася на 23,1%.
3. У пацієнтів із поєднанням ішемічного інсульту й коронавірусної інфекції

Таблиця Супутня патологія і фактори ризику у хворих із МІ в Києві під час воєнного стану

	Вік хворих		
	45 років і молодші	46-59 років	60 років і старші
Артеріальна гіпертензія	85	90	95
Інфаркт міокарда в анамнезі	2	8	10
Вада серця	8	5	2
Фібриляція передсердь	14	26	34
Ішемічна хвороба серця	8	30	54
Цукровий діабет	6	24	29
Дисліпопротеїнемія	17	40	80
Куріння	20	20	10
Стрес	20	18	10

виявлялася гіперкоагуляція та запальна реакція крові. Призначення таким хворим додатково до стандартного лікування водорозчинної форми кверцетину в дозі 5 г упродовж 10 днів давало кращий ступінь відновлення втрачених неврологічних функцій (80,0% досліджувана група і 55,0% контрольна група).

- У період воєнного стану кількість госпіталізованих хворих із мозковими інсультами збільшилася на 48,9%, а кількість випадків на тлі АГ зросла з 73,9 до 78,7%.
- Стрес є новим значущим фактором ризику інсульту, що потребує лікування.

Список використаної літератури

- Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76. doi: 10.1159/000441085.
- Katsonlaris I, Forseca-Rodrigues O et al. Risk of acute myocardial infarction and ischemic stroke following COVID-19 in Sweden a self-controlled case series and matched cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10300):599-607.
- Bekelis K, Missios S, Ahmad J, Labropoulos N, Schirmer CM, Calnan DR, Skinner J, MacKenzie TA. Ischemic Stroke Occurs Less Frequently in Patients With COVID-19: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Stroke*. 2020;51(12):3570-3576. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031217.
- Nannoni S, de Groot R, Bell S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke WSO*. 2021;16(2):137-149.
- Alrawaiq N, Abdullah A. A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties. *International Journal of PharmTech Research* January. 2014;6(3):933-941.
- Kumar P, Khanna M, Srivastava V et al. Effect of quercetin supplementation on lung antioxidants after experimental influenza virus infection. *Exp. Lung. Res*. 2005;31(5):449-459.
- Kumar R, Vijayalakshmi S, Nadasabapathi S. Health Benefits of Quercetin. *Def. Life Sci. J*. 2017;2(2):142-151.
- Lalani S, Poh CL. Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71(EV-A71). *Viruses*. 2020;12:184.
- Yao C, Xi C, Hu K et al. Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Virology*. 2018;15(1):116. doi: 10.1186/s12985-018-1023-6.
- Зупанець ІА, Голубовська ОА, Шкурба АВ, Шебеко СК, Шаламай АС. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19. *УМЧ*. 2020;2(1), (136) — III/IV.
- Зупанець ІА, Голубовська ОА, Шкурба АВ. Розробка технології лікування COVID-19-асоційованої пневмонії лікарськими препаратами, що містять флавоноїд кверцетин. *УМЧ*. 2021;4(144) — VII/VIII.
- Ковалев ВБ, Ковчан ВВ, Колчина ЕЮ. Механізми ліцебного действия биофавоноида кверцетина (обзор литературы). *Укр. мед. альманах*. 1999;2(4):176-184.
- Барабой ВА. Биоантиоксиданты. Киев: Книга плюс, 2006:461.
- Middleton EJr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev*. 2000;52(4):673-751.
- Виничук СМ, Прокопів ММ, Черенько ТМ. Поиск новых подходов в лечении острого ишемического инсульта. *Укр. неврол. журн*. 2010;1(14):8-19.
- Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Apr;91(4):411-7. doi: 10.1136/jnnp-2019-322424.
- Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- Lafta R, Al-Shatari S, Cherewick M, Galway L, Mock C, Hagopian A, et al. Injuries, death, and disability associated with 11 years of conflict in Baghdad, Iraq: A randomized household cluster survey. *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8):e0131834. doi: 10.1371/journal.pone.0131834.
- Dimitrijević J, Dzirlo K, Bratić M, Hrnjica M, Hebib L, Alajbegović A, et al. 10-year analysis of cerebrovascular accidents at the Neurology Clinic in Sarajevo (before, during and after the war). *Med Arh*. 2002;56(3):151-3.
- Brass LM, Page WF. Stroke in former prisoners of war. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1996 Nov-Dec;6(2):72-8. doi: 10.1016/S1052-3057(96)80006-1.
- Bronze L. War, hypertension and post traumatic stress disorder. A personal experience. *Blood Press*. 2022 Dec;31(1):225-7. doi: 10.1080/08037051.2022.2118661.
- Mahase E. Living in a war zone increases heart disease and stroke risk years after conflict ends, study finds. *BMJ*. 2019 May 29;365:l2367. doi: 10.1136/bmj.l2367.
- Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Lamwaka AV, et al. Type 2 Diabetes among people with posttraumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016 May;78(4):465-73. doi: 10.1097/PSY.000000000000297.
- ElAli A, Doepfner TR, Zechariah A, Hermann DM. Increased blood-brain barrier permeability and brain edema after focal cerebral ischemia induced by hyperlipidemia: role of lipid peroxidation and calpain-1/2, matrix metalloproteinase-2/9, and RhoA overactivation. *Stroke*. 2011 Nov;42(11):3238-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615559.
- Alkahtani R. Molecular mechanisms underlying some major common risk factors of stroke. *Heliyon*. 2022 Aug 18;8(8):e10218. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10218.
- Menet R, Bernard M, ElAli A. Hyperlipidemia in stroke pathobiology and therapy: insights and perspectives. *Front Physiol*. 2018 May 15;9:488. doi: 10.3389/fphys.2018.00488.
- Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease — a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan;219(1):22-96. doi: 10.1111/apha.12646.
- Grenon SM, Owens CD, Alley H, Perez S, Whooley MA, Neylan TC, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with worse endothelial function among veterans. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 23;5(3):e003010. doi: 10.1161/JAHA.115.003010. PMID: 27009621.