

# Цереброваскулярные заболевания: многофакторность этиопатогенеза и новые возможности медикаментозной терапии

По материалам XV международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии», 24-26 апреля, г. Судак, АР Крым

**Актуальность и глобальность проблемы острых и хронических нарушений мозгового кровообращения обусловлена их значительным вкладом в статистику смертности и инвалидизации во всем мире. В рамках традиционного спутникового симпозиума компании Nycomed: a Takeda company, который состоялся в первый день конференции, ведущие неврологи нашей страны представили доклады, посвященные различным аспектам проблемы цереброваскулярных заболеваний: концепции гемодинамического инсульта (ГИ), сосудистой деменции, нарушениям мозгового кровообращения в акушерско-гинекологической практике.**

Доклад главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «неврология», руководителя отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Тамары Сергеевны Мищенко был посвящен ГИ.



— Одним из достижений в области инсультологии за последние 20 лет можно считать теорию «гетерогенности» острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), согласно которой ишемический инсульт (ИИ) в зависимости от подтипа делится на:

- атеротромбоэмболический (обусловленный атеросклерозом церебральных артерий) — 20%;
- кардиоэмболический (в результате окклюзии церебральных артерий при кардиогенной эмболии) — 20%;
- лакунарный (вследствие окклюзии мелкого сосуда) — 25%;
- другой установленной этиологии — 5%;
- криптогенный (неустановленной этиологии) — 30%.

Это — общепризнанная классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), которой сегодня пользуется весь мир.

Я хочу акцентировать ваше внимание на том, что уже много лет ведется дискуссия о возможности выделить такой подтип ИИ, как гемодинамический. Его причиной является гипоперфузия каких-либо отделов головного мозга или локальная васкулопатия, обусловленная, например, липогиалинозом. В 80-х годах понятие гемодинамического инсульта было особенно популярным в связи с тем, что гипоперфузию головного мозга считали основной причиной развития ИИ. В 90-х годах среди причин возникновения ИИ на первый план вышла тромбоэмболия, и термин «гемодинамический инсульт» потерял свое значение. В начале XXI столетия споры об этом подтипе ИИ возобновились, но до сих пор не определены стандарты его диагностики и лечения. Однако многие ученые в Европе и странах ближнего зарубежья продолжают изучение этой проблемы. Например, директор Научного центра неврологии Российской академии медицинских наук, профессор З.А. Сулина классифицировала основные этиологические факторы ГИ: 1) изменения магистральных интракраниальных артерий за счет стеноза, атеротромботической окклюзии, экстракраниальной компрессии; 2) снижение церебральной перфузии при оперативных вмешательствах; 3) снижение артериального давления (АД) на фоне антигипертензивной терапии. Российские ученые, в том числе директор Научного центра неврологии РАМН, профессор Н.В. Верещагин, считают, что ГИ составляет 15% в структуре всех ИИ.

Фундаментальными патофизиологическими механизмами развития ГИ являются структурные изменения в артериях, кровоснабжающих головной мозг, и системные отклонения, связанные с регуляцией АД и объема циркулирующей крови.

Отсутствие на сегодняшний день единых стандартов диагностики ГИ объясняется сложностью дифференциации механизмов развития инсульта, которые чаще всего обусловлены взаимодействием двух факторов — низкоперфузионного давления и тромбоэмболии.

Значительную долю в структуре причин ГИ занимает полная окклюзия сонной артерии, которая имеет место у 9% пациентов с инсультами и транзиторными ишемическими атаками. Окклюзия может быть обусловлена тромбоэмболией, низким перфузионным давлением и болезнью моя-моя (хроническим прогрессирующим поражением магистральных церебральных артерий). Симптомный стеноз сонной артерии повышает риск развития инсульта в бассейне гомолатеральной артерии в течение двух лет на 26%, а риск развития инфаркта миокарда — на 30%. В то же время асимптомный стеноз также ассоциируется с высоким риском и повышенной смертностью в результате инфаркта в области гомолатеральной сонной артерии или вследствие внезапной коронарной смерти (риск на 2% больше, чем у относительно здоровых людей).

Какие факторы способствуют возникновению инсульта у больных с каротидным стенозом, доходящим до степени окклюзии? Это наличие «немых» инфарктов, стеноз интракраниальных артерий, ишемическая болезнь сердца, признаки прогрессирования атеросклеротических бляшек, заболевания периферических артерий, нарушение гемодинамики, истощение механизмов ауторегуляции.

Также необходимо помнить об окклюзии позвоночной артерии как одной из причин ГИ. Она обусловлена атеросклеротическим процессом и гемодинамическими факторами: физиологическим снижением давления во время сна, после приема пищи, горячей ванны; ортостатической ятрогенной артериальной гипотензией, связанной с антигипертензивной терапией; снижением ударного объема сердца вследствие ишемии миокарда.

Еще одной немаловажной причиной, которая приводит к развитию ГИ, является резкое падение АД, особенно во время оперативных вмешательств. Назначая антигипертензивную терапию, давление нужно снижать медленно, особенно пациентам со стенозирующими процессами и лицам пожилого возраста. Ортостатическая гипотензия на фоне антигипертензивной терапии часто становится пусковым механизмом в развитии ГИ.

Факторы, которые способствуют развитию инсульта во время хирургических вмешательств, зависят прежде всего от вида общей и местной анестезии, от длительности операций, от метаболических нарушений, которые возникают при

оперативных вмешательствах. Интересен тот факт, что в кардиохирургии риск возникновения инсульта несколько выше, чем при операциях на сонной артерии.

Клиника ГИ различается при окклюзии внутренней сонной артерии и вертебральной артерии. В первом случае характерны такие симптомы: утрата зрения на один глаз или выпадение полей зрения, при операциях на сонной артерии. Клиника ГИ различается при окклюзии внутренней сонной артерии и вертебральной артерии. В первом случае характерны такие симптомы: утрата зрения на один глаз или выпадение полей зрения, при операциях на сонной артерии. Клиника ГИ различается при окклюзии внутренней сонной артерии и вертебральной артерии. В первом случае характерны такие симптомы: утрата зрения на один глаз или выпадение полей зрения, при операциях на сонной артерии. Клиника ГИ различается при окклюзии внутренней сонной артерии и вертебральной артерии. В первом случае характерны такие симптомы: утрата зрения на один глаз или выпадение полей зрения, при операциях на сонной артерии.

Диагностика ГИ, как и других подтипов, включает клинико-неврологическое обследование, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковое дуплексное исследование магистральных церебральных сосудов, офтальмоскопию и контроль гемодинамических показателей в обязательном порядке. В ряде случаев рассматривают вопрос о проведении ангиографии с контрастированием.

О гемодинамическом характере инсульта свидетельствует следующее:

- внезапное начало со ступенчатым нарастанием неврологического дефицита;
- локализация очага в зоне смежного кровоснабжения;
- наличие патологии интра- или экстракраниальных артерий;
- атеросклеротическое поражение магистральных сосудов головы, обычно множественное;
- эшелонированный стеноз (сочетание стеноза внутренней сонной артерии и ее ветви — средней мозговой артерии);
- деформация и гипоплазия позвоночных артерий;
- аномалия строения виллизиевого круга.

Что касается лечения ишемического ГИ, то оно имеет некоторые особенности. Очень важным этапом является базисная терапия, которая направлена на коррекцию расстройств дыхания, регуляцию функции сердечно-сосудистой системы, нормализацию водно-электролитного баланса, профилактику и лечение осложнений. Принят консенсус: если АД пациента не выше 220/120 мм рт. ст. и нет выраженной сердечной недостаточности, то его не нужно снижать, чтобы

не усилить гипоперфузию головного мозга. В случае необходимости АД снижают очень осторожно и постепенно — на 15% на протяжении 24 ч от начала инсульта.

Согласно рекомендациям по раннему ведению больных ИИ Европейского инсультного общества (ESO, 2013) идеальная нейропротекторная терапия должна начинаться как можно раньше, включаться в догоспитальный этап лечения и комбинироваться с методами нейровизуализации с последующей фибринолитической терапией или эндоваскулярной реканализацией. Цель нейропротекции — максимальное сохранение нейронов в зоне пенумбры (ишемической полутени).

За последние 10 лет было проведено 13 исследований в Европе, США и Японии по изучению эффективности нейропротекторов при ИИ, метаанализ которых показал положительное влияние предшественников холина на течение инсульта. Одним из таких препаратов является цитиколин (Цераксон), обладающий нейропротекторным и нейрорепаративным потенциалом. Нейропротекторный эффект цитиколина при его введении в первые часы церебральной ишемии реализуется с помощью двух механизмов: прямой репарации нейрональных мембран и уменьшения дегенерации свободных жирных кислот.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke) было показано, что нейропротекторная терапия цитиколином у пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ИИ эффективна, если начата в течение первых 24 ч с момента развития инсульта (Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al., 2012). Это одно из самых масштабных испытаний нейропротектора при ИИ. Исследование ICTUS проводилось в 59 центрах Испании, Португалии и Германии с анализом 2298 историй болезней. Цитиколин применялся по такой схеме: 1 г/сут внутривенно в течение 3 дней с переходом на пероральный прием препарата в эквивалентной дозе до 6 нед.

Актовегин — универсальный антигипоксикант, применяемый для лечения и профилактики ишемических нарушений органов и тканей. Он способствует росту нейронов, увеличивает синаптическую связь, а также действует как нейрометаболический стимулятор, что, в свою очередь, приводит к улучшению кровоснабжения ишемизированной ткани мозга. Сочетанное применение Актовегина и Цераксона оказывает положительное влияние на динамику ОНМК, что было доказано учеными Украины и России.

В 2004 году закончилось клиническое исследование эффективности применения магнезии в остром периоде инсульта. Положительная динамика наблюдалась у пациентов с лакунарным инсультом.

С целью профилактики ГИ необходимо вовремя выявлять и корректировать факторы риска развития ОНМК; проводить диагностику, направленную на выявление стеноза внутренней сонной и позвоночной артерий в группах риска; контролировать сопутствующую сосудистую патологию: дисциркуляторную энцефалопатию, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию.



Выступление заведующей кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Людмилы Антоновны Дзяк было сконцентрировано на междисциплинарной проблеме цереброваскулярных нарушений (ЦВН) у беременных и в послеродовом периоде.



— Цереброваскулярная патология занимает пятое место среди наиболее часто встречающихся причин материнской смертности, в структуре которой инсульт составляет 12%. Это связано со значительными изменениями и во время беременности, и в послеродовом периоде, прежде всего в нейроэндокринной и сердечно-сосудистой системах. Перестройка гормонального фона приводит к развитию вазодилатации, результатом которой является снижение АД. Кроме того, беременность сопровождается физиологической гемодилуцией (гематокрит снижается, параллельно уменьшается количество гемоглобина и эритроцитов). Существенные изменения происходят и в кровеносных сосудах: утолщается медиа (средний слой стенки сосуда), фрагментируются ретикулярные волокна, умеренно гиперплазируются гладкомышечные клетки.

Мозговой кровоток при беременности имеет следующие характеристики: снижается церебральное перфузионное давление (особенно перед родами) на 52% и уменьшается сосудистое сопротивление уже в I триместре; повышаются такие показатели, как центральное венозное и внутричерепное давление.

Послеродовой период (составляет 6 нед) — это время повышенного риска тромбозов, что связано с гиперкоагуляцией крови и снижением фибринолитической активности. В течение первых 24 ч после родов за счет усиленного диуреза гиперкоагуляция наиболее выражена, и именно этот период опасен осложнениями.

Еще хотелось бы обратить внимание на один из самых тяжелых вариантов преэклампсии, который часто сопровождается инсультом и внутричерепными кровоизлияниями. Это так называемый HELLP-синдром (H — hemolysis (гемолиз); EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP — low platelet count (тромбоцитопения)). Возникает обратимая церебральная ангиопатия, которая характеризуется вазоконстрикцией и может становиться причиной как ишемического, так и геморрагического инсульта.

При беременности уровень эндогенных эстрогенов постоянно повышается,

а затем стремительно падает в течение первых дней после родов. Именно в этот период согласно оценкам, сделанным на основе анализа выборки 3 тыс. беременных женщин, находившихся в стационарах США, риск мозговых инсультов был более чем в 12 раз выше, чем у небеременных женщин. Заболеваемость ИИ составляла 11 на 100 тыс. родов, а внутримозговых кровоизлияний — 9 на 100 тыс. родов.

Факторами риска развития мозгового инсульта в послеродовом периоде служат: изменение сосудистой стенки, значительное уменьшение объема циркулирующей крови сразу после родов, резкие изменения уровней гормонов, нарушение водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, кесарево сечение, многоплодная беременность, крупный плод.

Тяжелым осложнением во время беременности является преэклампсия, которую сложно дифференцировать от инсульта. Согласно современной концепции развитие преэклампсии состоит из двух стадий:

- доклиническая стадия — изменения на уровне матки с развитием ишемии и гипоксии плаценты, а также плацентарного свободно-радикального окисления;
- клиническая стадия — клеточные и молекулярные нарушения обуславливают системный воспалительный процесс.

Преэклампсия тесно связана с васкулопатиями, которые приводят к вазогенному отеку и вазоконстрикции, в результате чего может развиваться ИИ. Клиника преэклампсии очень гетерогенна и индивидуальна. У одних женщин преобладают клонико-тонические фокальные судороги, у других — спутанность и нарушения сознания. Нередко возникает так называемый симптом Антона (корковая слепота) и синдром задней лейкоэнцефалопатии. Этот синдром обусловлен нарушением церебральной ауторегуляции и изменением локального мозгового кровотока, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитию обратимого вазогенного отека в задних отделах гемисфер головного мозга и зон смежного кровообращения.

Первые признаки преэклампсии позволяет выявить такая рутинная методика, как транскраниальная доплерография церебральных магистральных сосудов. С помощью этого метода можно прогнозировать не только риск возникновения ЦВН, но и степень тяжести преэклампсии. Но отличить инфаркт от отека мозга можно только на МРТ с диффузно-взвешенными изображениями.

Таким образом, беременность является своеобразным индикатором кардиоваскулярного риска у женщин. Так, например, четко установлено, что гестационная артериальная гипертензия (АГ) повышает риск развития вторичной АГ в 2 раза.

Гестационный сахарный диабет (СД) повышает риск развития СД 2 типа на 30%, а преэклампсия увеличивает риск возникновения инсульта в 5 раз. При анализе исходов около 800 тыс. беременностей было выявлено двукратное увеличение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у перенесших преэклампсию женщин.

Определить сердечно-сосудистый риск у таких пациенток помогают такие маркеры: системный воспалительный ответ, свободно-радикальное окисление, дисфункция эндотелия, толщина комплекса интима-медиа коронарных сосудов и степень их обызвествления, а также низкая масса тела рожениц, преждевременные роды и рождение детей с низкой для гестационного возраста массой тела.

ЦВН у беременных являются многофакторной проблемой, которая определяет необходимость междисциплинарного подхода с объединением усилий гинекологов, неврологов, нейрохирургов и терапевтов.

Применение нейропротекторной терапии дает возможность улучшить прогноз после развития сосудистой катастрофы. В феврале и марте этого года были опубликованы результаты двух исследований, которые подтвердили положительное влияние нейропротекторов на динамику острой церебральной ишемии. В первом клиническом испытании благодаря длительной терапии цитиколином (на протяжении одного года) постинсультные когнитивные нарушения постепенно регрессировали или были не столь выраженными, чем в контрольной группе. Препарат продемонстрировал удовлетворительный уровень безопасности и переносимости. Во втором исследовании изучался эффект Актовегина у пациентов с ОНМК. Этот препарат состоит из низкомолекулярных пептидов и производных аминокислот, которые обеспечивают улучшение клеточного энергетического метаболизма. В результате проведенного исследования были получены данные о том, что Актовегин достоверно улучшает пространственное мышление и память после глобальной ишемии головного мозга. Также Актовегин обладает антиоксидантным и эндотелийпротекторным свойствами, что в комбинации с цитиколином способствует ускоренному регрессу неврологического дефицита.

**Заведующая кафедрой неврологии Крымского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Лариса Леонидовна Корсунская** представила новости доказательной медицины в сфере коррекции сосудистых когнитивных нарушений.



— На сегодняшний день в мире насчитывается приблизительно 35,5 млн больных деменцией. Ожидается, что к 2030 году это число удвоится, а к 2050 году — утроится. Год назад в Женеве ВОЗ провозгласила декларацию «Деменция — приоритет общественного здравоохранения». И сегодня, и в будущем деменция — это не только проблема здравоохранения, но и всего общества, ведь на лечение таких пациентов ежегодно тратится около 604 млрд долларов США. В связи с этим продолжается поиск оптимальных способов решения данной проблемы. Во многих исследованиях на фоне современной медикаментозной терапии уменьшалась вероятность прогрессирования когнитивного снижения до уровня деменции, в том числе у больных с цереброваскулярной патологией.

В 2010 году в Кокрановской библиотеке было опубликовано исследование

Fioravanti и Yanagi, в котором оценивалась эффективность цитиколина в лечении когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, связанных с хроническими церебральными расстройствами в пожилом возрасте. Были включены только слепые двойные плацебо-контролируемые рандомизированные испытания, среди которых только одно не отвечало категории А (самые строгие рандомизация и отбор). Доза цитиколина в 12 исследованиях составляла 1000 мг в сутки, а в остальных двух — 600 мг в сутки. Курс лечения составлял от 1 до 12 мес. Общее количество пациентов — более 1,5 тыс. В семи исследованиях участвовали лица с цереброваскулярными заболеваниями; в остальных выборка была смешанной и состояла из пациентов с болезнью Альцгеймера и возрастным слабоумием. Основные результаты терапии цитиколином:

- память — статистически значимый положительный эффект;
- поведение — продемонстрированы доказательства положительного эффекта;
- внимание — небольшой положительный эффект, менее выраженный, чем на первые две функции.

Таким образом, цитиколин оказывает положительное влияние на память и поведение, особенно у пациентов, страдающих когнитивными нарушениями в результате цереброваскулярной патологии.

Число исследований, посвященных первичной дегенеративной деменции, слишком мало, чтобы провести сравнительный анализ и выяснить эффективность цитиколина при хронических цереброваскулярных заболеваниях в сравнении с другими формами деменции. В перспективе рекомендуется долгосрочное исследование с особым акцентом на пациентах с сосудистой патологией.

Через полгода после перенесенного инсульта у 44-74% лиц развиваются когнитивные нарушения той или иной степени выраженности, а у половины пациентов в течение пяти лет развивается деменция. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования J. Alvarez-Sabin и соавт., в котором на фоне длительной (до 12 мес) терапии цитиколином у больных инсультом (в первые 24 ч с момента возникновения симптомов ОНМК — 2 г/сут, затем — 1 г/сут) отмечалось снижение риска прогрессирования когнитивного дефицита и развития деменции. Было показано, что у пациентов с первичным ИИ терапия цитиколином в течение 12 мес является безопасной и эффективной в отношении когнитивных нарушений, что авторы объясняют нейрорепаративными свойствами цитиколина и его влиянием на ацетилхолинергическую систему. Очень важен и тот факт, что через год после окончания курса терапии положительное действие цитиколина на когнитивные функции сохранялось. Учитывая решающую роль инсульта в развитии когнитивных нарушений у пожилых людей, адекватная первичная, вторичная профилактика и назначение нейропротекторов могут существенно повлиять на эпидемиологию деменции. Совокупность доказательных данных свидетельствует о целесообразности включения цитиколина в стандарты лечения больных с цереброваскулярной патологией.

\*\*\*

Таким образом, во многих клинических исследованиях нейропротекторы зарекомендовали себя как препараты, которые способны значительно улучшить прогноз у пациентов с цереброваскулярной патологией и обеспечить положительный клинико-социальный исход заболевания.

Подготовила Людмила Онищук

3